

FELIPE GONZÁLEZ ROJAS, EDITOR

ENCICLOPEDIA VETERINARIA



Tratado de terapéutica

TERAPÉUTICA GENERAL + TERAPÉUTICA APLICADA

por

L. Guinard

*Catedrático de veterinaria
y de medicina.*

por

H. J. Gobert

Veterinario militar.



TRADUCIDO, MODIFICADO Y AMPLIADO

POR

F. Gordón Ordás

Inspector provincial de Higiene pecuaria y Sanidad veterinaria de Madrid.

TOMO I

TOMO XXIII

MADRID

CASA EDITORIAL DE FELIPE GONZÁLEZ ROJAS.

Rodríguez San Pedro, 9.—Teléfono 1880

PRÓLOGO

En España estamos necesitados desde hace mucho tiempo de una buena Terapéutica veterinaria. Ninguna de las que circulan entre profesionales y estudiantes, sea original de algún autor español, ó sea traducida, puede llenar cumplidamente esta necesidad. Por tal motivo, resulta muy oportuna la publicación de este libro, que al lado de las doctrinas sabias de dos terapeutas insignes, lleva una serie de adiciones indispensables, puestas por mí para que este TRATADO DE TERAPÉUTICA merezca legítimamente el nombre de moderno.

Guinard se propuso escribir para la *Enciclopedia veterinaria* de Cadéac una *Terapéutica y farmacodinamia* en dos tomos. El primero lo publicó en 1899. Del segundo no hemos vuelto á tener más noticias. Pero como en su primer tomo solamente se ocupaba de la terapéutica general, de los antisépticos y parasiticidas y de los modificadores del sistema nervioso, para sustituir la falta del

segundo tomo, hubo de publicar Gobert un volumen de *Terapéutica aplicada* ó especial en 1905, advirtiéndole que su «*Terapéutica veterinaria aplicada* era el complemento necesario é indispensable de la *Terapéutica y farmacodinamia* publicada en la *Enciclopedia veterinaria* por Guinard.»

Estos dos tomos son los que constituyen la verdadera *Terapéutica* de la *Enciclopedia veterinaria* de Cadéac. El primer traductor de esta magna obra al castellano, don Mateo Arciniega, falto del suficiente espíritu crítico y sin noción del respeto que se debe al público y á la verdad, cometió la ligereza de substituir en la colección del señor González Rojas la *terapéutica* de Guinard y Gobert, que es la que propiamente fué escrita para la *Enciclopedia veterinaria* de Cadéac, por la *Terapéutica* de Kauffmann, que es á todas luces inferior, no pertenecía á la *Enciclopedia* y resultaba ya anticuada por su método y por su doctrina en 1905.

Para subsanar en parte esta falta, completando la traducción española de la «*Enciclopedia veterinaria*» con una obra meritísima que de derecho le pertenece, he convenido con la Casa editorial del Sr. González Rojas, la publicación de este «*Tratado de Terapéutica veterinaria*.» Pero lo que en el año 1905, fecha en que apareció la traducción hecha por el Sr. Arciniega de la obra de Kauffmann, era la última palabra de la ciencia de curar, hoy está también algo anticuado y por ese motivo no puedo limitarme á hacer una simple versión de los libros

parciales de Guinard y Gobert. Y puesto ya en el trance de hacer algunas adiciones, me ha parecido conveniente hacer al mismo tiempo algunas modificaciones.

Lo verdaderamente importante del tomo de Guinard es la Terapéutica general. Lo único que comprende el tomo de Gobert es la Terapéutica aplicada. Pues para evitar las repeticiones inútiles que abundan en el original francés, he cercenado todo lo especial del tomo de Guinard y he dejado íntegra esta responsabilidad al trabajo de Gobert. De esa manera resulta más uniforme la exposición y me queda á mí espacio para añadir los capítulos que juzgo indispensables. En este «Tratado de Terapéutica» no se habla nada ó se habla muy poco de los métodos terapéuticos modernos. Esto me obliga á dedicar capítulos especiales á la vacunación, á la sueroterapia, á la bacteroterapia, á la aeroterapia, á la electroterapia, á la hidroterapia, á la mecanoterapia, al método de Bier, á los fundamentos de la asepsia y de la antisepsia, etc. Publicaré, además, un trabajo sobre el nuevo concepto del arte de recetar, traducido también del francés, daré noticia de varios medicamentos nuevos é intercalaré, entre asteriscos, cuantas notas me parezca oportuno para la mayor claridad y modernización de este «Tratado de Terapéutica veterinaria.»

Tal vez de esta manera logremos poner al alcance de nuestros compañeros el libro que tanta falta hace en la bibliografía veterinaria española. Guinard es un formidable teórico de la Terapéutica, cuya reputación es mundial

y de cuya doctrina científica se nutren millares de publicaciones terapéuticas, tanto médicas como veterinarias. Gobert ha sabido resumir admirablemente á Manquat y seguir fielmente su insuperable método expositivo, con lo cual, ya queda dicho que su obra es una imagen perfecta de la mejor Terapéutica de que se dispone actualmente en Medicina humana, modificada convenientemente, como es natural, en lo que se refiere á ciertas particularidades de administración y á la posología. Y en cuanto á mi labor tiene por fiadores los nombres prestigiosos de Blumenthal, Gilbert, Carnot, Woll-Eisner, Eckert, Calmette, Wassermann, Metchnikoff, Besredka, Delageniere, Vaillard, Senator y otros muchos ilustres investigadores, cuyos últimos descubrimientos he procurado extraer con exactitud y sin nebulosidades.

F. GORDÓN ORDÁS.

PREFACIO

Los empíricos de la antigüedad formaban una secta, cuyos adeptos sólo razonaban por la observación de los hechos y de los resultados y concluían por analogismo y epilogismo. Este empirismo doctrinal, en una época en que la ciencia y los medios de investigación científica no existían, tenía en cierta manera su razón de ser, y nosotros comprendemos, hasta cierto punto, que en medicina y en terapéutica se rechazara toda teoría basada en el estudio de la anatomía y de la fisiología, porque los conocimientos que de ella se alcanzaban entonces no podían tener el valor de una buena observación y de la experiencia adquirida.

Hoy, y ya desde hace mucho tiempo, ha cambiado todo. Iluminadas por los descubrimientos y las enseñanzas de la ciencia experimental, la medicina y la terapéutica no tienen ya el derecho de ser *empíricas*, y si á veces conservan el calificativo, es muy excepcionalmente y con el solo objeto de confesar la imposibilidad en que se encuentran, momentáneamente, de explicar ciertos hechos

de pura observación práctica, de cuyos beneficios se aprovechan, no obstante, sin comprenderlos bien.

Pero, aparte de estas circunstancias, la reacción contra el empirismo ha sido tal, que actualmente se le reprobaba en todo y el calificativo de *empírico*, casi siempre tomado en un sentido descortés, significa lo mismo charlatán que *médico desprovisto de método y de todo conocimiento teórico*.

Que aquellos que no buscan en lo que hacen más que el objeto utilitario que pueden alcanzar inmediatamente y sólo le ven en una experiencia adquirida *con un minimum de conocimientos teóricos*, no se engañen sobre el calificativo que se les puede aplicar. Su pergamino oficial, dándoles todos los derechos, les distingue de los empíricos; pero tienen, en realidad, algunas de las cualidades de estos últimos.

En efecto, limitándonos a los conocimientos exclusivamente teóricos que constituyen la *Farmacodinamia*, nos preguntamos ahora: ¿qué se puede pensar de quien, después del examen de un enfermo, receta, formula y se sirve de agentes variados, *cuyos efectos en el organismo* no le son perfectamente conocidos y de los cuales ignora con frecuencia el mecanismo de absorción, las electividades primeras, el modo de acción, las modalidades de efecto con su causa de variabilidad, etc., etc.? A semejante cuestión no sabemos qué responder.

Actualmente, no se tiene ya el derecho de emplear medicamentos sin saber exactamente toda su historia y todos sus efectos; es un yerro no servirse de un remedio, que se ha elegido entre otros, más que porque se le ha encon-

trado en un formulario ó porque se sabe, por la práctica, que dió buen resultado en un caso semejante al que se trata; ya no es lícito emplear en la lucha contra la enfermedad armas de las cuales se ignora la *teoría completa*.

No creo, ciertamente, ser un exagerado; no soy de los que sólo afirman la utilidad de lo que hacen y de lo que enseñan; tengo simplemente la convicción adquirida de que la farmacodinamia y la terapéutica general están un poco abandonadas y que los conocimientos teóricos preliminares que exigen se consideran frecuentemente—á la manera de los empíricos de que hemos hablado más arriba—como especulaciones ociosas y sin ningún interés para el arte de curar.

Esto es lo que hace falta confesar, esto es lo que ocurre y no debiera ocurrir, en una época en que los medios de diagnóstico y el estudio de las enfermedades han llegado á un grado tan alto de perfección.

Pero, se oye decir frecuentemente, hay tantas cosas que aprender y el estudio de la farmacodinamia es tan difícil, para los pocos resultados prácticos que da.

Es verdad; la farmacodinamia es una ciencia difícil, pero es inexacto creer que su estudio profundo es prácticamente inútil, y esto por la simple razón de que los que hacen esta apreciación no conocen los elementos de la causa que juzgan. Yo, por mi parte, tengo una opinión diametralmente opuesta, y con un deseo ardiente de fomentar y facilitar el estudio de la terapéutica general, todos los años apporto á la enseñanza de esta ciencia lo que puedo de simplificación y de claridad.

En el curso de que estoy encargado en la Escuela de

veterinaria, en substitución de mi excelente maestro el profesor Arloing, me esfuerso por dar á los alumnos los únicos elementos que pueden serles útiles en su iniciación del conocimiento de cuanto se relaciona con los medicamentos y las modificaciones que estos medicamentos imprimen á las funciones normales del organismo.

Por esto, sabiendo que hay unas enseñanzas que completan las otras, dejo á un lado todo lo que no es farmacodinamia propiamente dicha, y en esta obra, que es una reproducción bastante fiel de mi curso, sigo el mismo método. Al escribirla he pensado, sobre todo, en quienes desconociendo todo lo relativo á los medicamentos, deben conocer primero los elementos indispensables de la terapéutica general y de la farmacodinamia. No he tenido otra preocupación y quisiera, con el modesto avance que ofrezco, convencer á todos de que la terapéutica general y la farmacodinamia han de rendir más servicios de los que se conocen.

Lyon 1.º de Agosto de 1898.

L. GUINARD.

TRATADO DE TERAPEUTICA VETERINARIA

PRIMERA PARTE



TERAPÉUTICA GENERAL

por

L. GUINARD

ENCARGADO DEL CURSO DE TERAPÉUTICA GENERAL

EN LA ESCUELA DE VETERINARIA

Y

JEFE DE TRABAJOS DEL LABORATORIO DE TERAPÉUTICA

EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE LYON



PRELIMINARES

I.—ACCIONES TERAPÉUTICAS.

Acciones terapéuticas.—Enumeración y presentación sumaria de las principales acciones terapéuticas —Acciones higiénicas —Acciones quirúrgicas.—Acciones físicas.—Acciones medicamentosas.—Farmacología.—Farmacodinamia.

Sería lógico empezar inmediatamente por una buena definición é indicar, ante todo, en una proposición breve, clara y completa, las atribuciones principales y el objeto de la *Terapéutica general*; pero como esta misma designación se podría prestar á confusiones, nos parece preferible comenzar fijando exactamente los límites de este libro.

Como la etimología de terapéutica es *θεραπεύειν*, cuidar, curar, se podría suponer que vamos á ocuparnos del arte de tratar las enfermedades, y no es esa nuestra intención.

En todo cuanto digamos á continuación, deberemos permanecer lo más posible en el terreno de la ciencia pura, y preparar simplemente para la práctica médica, evitando la intromisión en el terreno clínico.

Se verá más adelante que la *Terapéutica* propiamente dicha,

comprendida en el sentido etimológico de la palabra, no debe ser considerada como una ciencia, sino como un arte, y que con este título comprende un conjunto de conocimientos que no pueden entrar en nuestro cuadro.

El medio más simple de limitar nuestro programa es determinar inmediatamente cuales son, entre los medios de curación, aquellos que debemos estudiar.

Acciones terapéuticas.—Los diversos procedimientos puestos en práctica en el arte de curar son comúnmente agrupados bajo el nombre de *acciones terapéuticas*.

Estas acciones terapéuticas son bastante numerosas, pero las principales pueden clasificarse de la manera siguiente:

Acciones higiénicas; acciones quirúrgicas; acciones físicas; acciones medicamentosas.

En medicina humana se añaden aún las *acciones psíquicas*, que, en muchas circunstancias, sólo tienen un valor mediocre, y otras veces contribuyen á la curación por la influencia saludable que ejercen sobre la moral debilitada ó relajada de ciertos enfermos.

Aparte de esto, deben clasificarse también, en el grupo de las acciones psíquicas, los procedimientos que se derivan del hipnotismo y del magnetismo, de los cuales no nos ocuparemos aquí.

Acciones higiénicas.—Las acciones higiénicas, propiamente dichas, cuya utilidad es incontestable, no nos pertenecen; el higienista es quien debe dar á conocer sus reglas y el clínico quien debe saber aplicarlas cuando sea necesario. No solamente se proponen dar los medios para evitar muchas enfermedades, sino que en muchas de ellas está justificado también su empleo.

Sin embargo, si prevenir el mal ó ayudar á su curación por

la higiene es perfecto, combatirlo por la Terapéutica, cuando existe, es indispensable; por eso, aunque reconociendo á los medios higiénicos una importancia superior, no creemos que deba exagerarse hasta el punto de desacreditar el arte de curar. Y á esto es á lo que se llegaría fatalmente, si se aceptasen las ideas de algunos médicos, demasiado pesimistas, que quisieran ver la terapéutica absorbida por la higiene.

Uno de ellos, por ejemplo, ha dicho: «Yo he pensado frecuentemente que los resultados de la terapéutica posible serían más demostrativos y más numerosos si los hombres de talento que gastan su vida en los laboratorios para investigar el modo de acción de los venenos destinados á impedirnos morir, empleasen sus hermosas facultades en dictar reglas de higiene y de dietéticos en las enfermedades crónicas para permitirnos vivir con ellas.» (Navarro).

Este pensamiento, muy discutible en cuanto á los resultados que pueda tener en medicina humana, lo es todavía más cuando se repara en las condiciones en que tenemos que cuidar á los animales.

Hay, sin embargo, un número determinado de modificadores higiénicos que, en cierta medida, podríamos estudiarlos nosotros, porque se prestan á consideraciones fisiológicas un poco diferentes de las que pueden interesar al higienista: tal es el caso de la dietética, por ejemplo.

Acciones quirúrgicas.—La mayor parte de los procedimientos que emplean no nos pertenecen y son del dominio de la medicina operatoria. Algunos medios particulares entran, no obstante, en nuestro cuadro y constituyen objeto de nuestros estudios: por esto habremos de indicar, bajo forma de datos preparatorios, las reglas generales de la *antisepsia*.

Acciones físicas.—Comprenden, sobre todo, los efectos de los agentes eléctricos y térmicos; habremos de ocuparnos de ellos, averiguando la explicación fisiológica de las modificaciones orgánicas que producen.

Acciones medicamentosas.—Son las que se desarrollan por el empleo de las drogas y de los medicamentos; forman un grupo muy importante que comprende agentes terapéuticos excesivamente variados.

Estos agentes terapéuticos, puestos en relación con los elementos orgánicos, los modifican de diversas maneras y producen, en las funciones fisiológicas, efectos que deben ser bien conocidos antes de estar autorizados para servirse de ellos en la lucha contra la enfermedad.

Estos efectos medicamentosos se estudian y enseñan habitualmente en los laboratorios de fisiología, porque, después de haber hecho conocer el mecanismo de las manifestaciones vitales en el animal sano, pertenece al fisiólogo, ver cómo pueden llegar á ser estas manifestaciones bajo la influencia de los medicamentos.

Nosotros, pues, nos reservaremos el estudio de las modificaciones fisiológicas producidas por las acciones terapéuticas calificadas de medicamentosas, cuyo estudio formará la parte esencial de este libro.

Por esta última razón, reconocemos inmediatamente que los términos de *farmacología general* ó de *farmacodinamia* son los que mejor convendrían para titular estas páginas.

Solamente importaría que desde un principio se comprendiera bien la significación de la palabra *farmacología*. Porque mientras para unos la farmacología debe tratar de las formas bajo las cuales se administran los medicamentos y se confunde

casi con la farmacia, para otros debe ocuparse más especialmente del modo de acción de los remedios sobre el organismo en general y sobre los diversos órganos en particular (Lauder Brunton).

La significación atribuída por Littré á la palabra *farmacología* es más general y, en realidad, está más en relación con la etimología de la palabra. Para este autor, es la parte de la materia médica que tiene por objeto dar á conocer los medicamentos en todo cuanto puede aclarar el empleo de estos medios terapéuticos.

Estas acepciones diversas podrían hacer preferible el término de *farmacodinamia* general, porque implica mejor que los otros la idea de modificación fisiológica producida por un medicamento, actuando sobre el organismo ó sobre ciertos órganos.

Pero debemos acomodarnos al uso y, aunque encierra en sí la significación de curación más bien que la de medicamento, conservaremos el término de *terapéutica general*.

Habiendo limitado así nuestro campo de acción, tenemos que dar ahora la definición de la *Terapéutica*.

II.—DEFINICIONES Y BASES DE LA TERAPÉUTICA GENERAL.—ARTE MÉDICO

Definiciones de la terapéutica.—La terapéutica general humana y veterinaria.—Divisiones que deben establecerse en el arte de curar.—La fisiología es la base inmediata de la terapéutica y de la patología generales. La terapéutica aplicada es un arte.—Dificultad del arte médico.

Definiciones.—Las definiciones de la terapéutica son numerosas y difieren muy poco las unas de las otras.

Entre ellas las hay muy simples; éstas, singularmente:

«La terapéutica es la parte de la medicina que se ocupa del tratamiento de las enfermedades» (Soulíer).

«Es la ciencia de la *curación* de las enfermedades».

La primera es buena, pero un poco exclusiva.

La segunda es demasiado presuntuosa y no merece ser empleada tan frecuentemente como se hace, porque aun haciendo buena terapéutica, hay que conformarse á veces, no con curar, sino con mejorar simplemente la enfermedad. Particularmente en el hombre, aliviar es lo que se pide con frecuencia.

Hayem comprende por terapéutica: «el conocimiento de las indicaciones y el arte de llenarías», lo que es perfecto como definición de la terapéutica especial, pero supone conocida la terapéutica general.

Yo adoptaré con mucho gusto la definición siguiente, que es del profesor Kauffmann:

La terapéutica es la parte de las ciencias médicas que trata de la acción ejercida en la economía viviente por ciertos agentes y de los efectos curativos que estos provocan cuando se les hace intervenir en el tratamiento de las enfermedades.

La primera parte de esta definición conviene bastante bien á la terapéutica general, y la otra, más especialmente, á la terapéutica aplicada; de tal suerte que Kauffmann ha definido así completamente la terapéutica, y por eso su *Tratado* es á la vez general y especial.

Como aquí sólo nos interesa la terapéutica general, no conservaremos más que la primera parte de la definición.

Pero, contrariamente á Kauffmann, no añadiremos que «aplicada especialmente á los animales, esta rama constituye la *terapéutica veterinaria*»; porque, aun reconociendo algunas di-

ferencias en el conjunto de las medicaciones empleadas en el hombre y en los animales, no pensamos que sea preciso distinguir así nuestra medicina de la del hombre.

Terapéutica veterinaria.—De la misma manera que no hay más que una química y una fisiología, que abrazan, una y otra, todo lo que es de la jurisdicción de estas ciencias en la naturaleza, no hay más que una *terapéutica general*, que estudia los efectos de los medicamentos en todos los seres vivos.

De igual modo que la fisiología normal ofrece á nuestro estudio modalidades y diferencias en una misma función, según el animal de que se trate, la fisiología de los organismos medicamentados nos muestra también particularidades, frecuentemente numerosas, sobre las cuales daremos más adelante algunos detalles.

Pero, en suma, suele haber menos diferencia entre los efectos producidos por un medicamento en el hombre y un animal doméstico, el perro, por ejemplo, que entre los efectos de este mismo medicamento en el perro y en el caballo.

Tal es el caso de la morfina, cuya acción fisiológica esencial, en el hombre y en el perro, es totalmente comparable, mientras que es bien diferente cuando se compara el caballo al perro.

El principio de la distinción de una terapéutica humana y de una terapéutica veterinaria, lógico en sí, podría conducirnos más lejos aún y hacer reconocer una terapéutica particular á cada especie doméstica, lo que, teóricamente, tendría resultados deplorables.

En efecto, lo mismo que la fisiología comparada es un gran auxilio para llegar al conocimiento perfecto de una función, en una sola especie ó en especies vecinas, la farmacodinamia comparada presta grandes servicios en el estudio de un mismo me-

dicamento y frecuentemente nos conduce á comprender un mecanismo de acción indescifrable cuando los efectos se observan en una sola especie.

Nosotros no reconocemos, pues, más que una *terapéutica general*; pero concederemos, no obstante, sin hacer de ello un principio fundamental, una diferencia en la terapéutica aplicada al hombre ó á los animales.

Por otra parte, esta diferencia puede encontrarse más bien en el objeto á llenar que en el *modus reagendi* de estos últimos. Cualquiera que sea el tiempo necesario y los medios que se empleen, cuando se trata del hombre, es preciso esforzarse siempre por curar ó aliviar; al contrario, cuando se trata de los animales, los factores tiempo y dinero hay que ponerlos muchas veces paralelamente con el valor del enfermo y el resultado final á esperar.

Por esta razón, la medicina veterinaria es un poco especial, y si las relaciones que tiene con la medicina humana son numerosas, hay, sin embargo, en la *práctica*, una diferencia en sus medios de acción que le da su originalidad propia y hace falta tener en cuenta.

Lo más ordinariamente, los animales representan un valor, un capital, cuyos intereses están constituidos por los productos ó los servicios que nos rinden. Cuando este capital no da ya lo que se espera de él ó corre riesgo de anularse, es necesaria nuestra intervención. Pero no debemos ocasionar gastos excesivos y que no estén en relación con el valor del sujeto, sea empleando remedios muy costosos, sea prolongando el tratamiento, sea, en fin, emprendiendo una cura que sabemos que es imposible.

Por esto es por lo que, en medicina veterinaria, debemos pe

dir á la terapéutica general que nos proporcione y nos dé á conocer los medios que permitan curar cuando es posible y curar rápidamente.

Terapéutica general; terapéutica especial.—Hemos admitido explícitamente dos partes en el estudio del arte de tratar las enfermedades: una, primera, preparatoria, que es la *terapéutica general*; una segunda, aplicada, que es la *terapéutica especial*.

La terapéutica general comprende esencialmente la fisiología del organismo medicamentado; se ocupa de los actos fisiológicos provocados por los medicamentos; estudia las causas directas ó indirectas, los síntomas, las manifestaciones exteriores é íntimas, las modificaciones orgánicas elementales, las consecuencias y los resultados, averigua los medios empleados para hacer penetrar los medicamentos hasta ponerlos en contacto con los elementos, y se esfuerza en saber por qué y en virtud de qué mecanismo íntimo cada substancia produce los desórdenes funcionales que le son propios, indicando las causas posibles de las variaciones que se observan con frecuencia en los efectos de un mismo agente.

La terapéutica general hace toda la abstracción posible del elemento mórbido, contra el cual prepara sus armas; pero, trabaja, sin embargo, con miras al tratamiento de las enfermedades y puede permitirse á veces cortas fugas por los dominios de la terapéutica aplicada y de la patología.

En suma, es una ciencia bien distinta, con reglas muy precisas; pero tiene su coronamiento y sus aplicaciones prácticas fuera de su esfera propia.

Debe considerársela como una ciencia, porque depende directamente de la fisiología. Esto es hasta tal punto cierto que Buck ha podido decir que «el estudio de la farmacodinamia no

se comprende independiente del de la fisiología, porque la primera no es más que un capítulo de la segunda».

La terapéutica especial, por el contrario, se ocupa de las indicaciones y del arte de llenarlas. (Hayem).

Conociendo la acción particular de cada agente, la aplica á un estado mórbido y opone, á la modificación patológica, la modificación medicamentosa.

La terapéutica general y la terapéutica especial hacen juego con la patología general y la patología especial.

La patología general estudia en bloque todos los desórdenes de la salud, en lo que tienen de más simple, como en lo que tienen de más elevado, de más tangible y de más abstracto (Cadéac). Estudia su origen, sus causas, los caracteres generales, el proceso, la evolución, los síntomas y la terminación, indicando al mismo tiempo los procedimientos generales de análisis de la enfermedad.

La patología especial, interna ó externa se ocupa de las afecciones propias de cada órgano; comprende una serie de cuadros que representan las enfermedades de los órganos y de los aparatos (Cadéac).

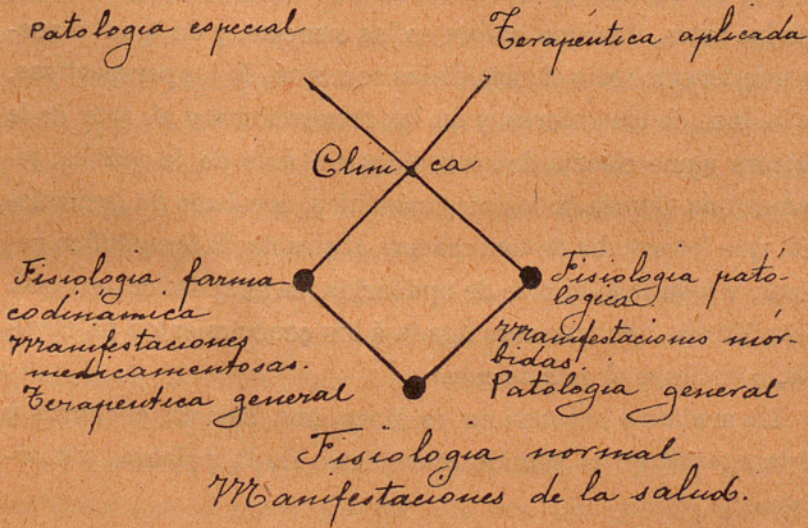
Se pueden esquematizar las relaciones que existen entre la fisiología y las ciencias de que acabamos de hablar (Véase página 13). Según se ve en esta representación gráfica, la patología y la terapéutica generales reposan directamente sobre la fisiología, representan dos ramas de esta ciencia; ramas aisladas é independientes, cuyas prolongaciones convergen en seguida la una hacia la otra y terminan, por fin, en el terreno clínico, en dos partes que no caminan la una sin la otra: la patología y la terapéutica especiales.

Como la posibilidad de tratar una enfermedad sólo resulta

de una experiencia suficiente en patología y en terapéutica especiales, se puede añadir que en estos linderos de las ciencias, patología y terapéutica generales, se encuentran los cimientos inmediatos del arte de curar.

Así, pues, mientras que la terapéutica general, complemento de la fisiología, es una ciencia, la terapéutica aplicada es un arte.

La terapéutica aplicada es un arte.—La exposición de esta



verdad ha sido perfectamente presentada por Fonssagrives (1), del cual tomamos hasta ciertos argumentos de demostración.

Desde luego, si buscamos la definición exacta del arte, la encontramos dada así: «Manera de hacer una cosa, según ciertos métodos», lo que en el caso particular que nos ocupa puede traducirse: «Manera de usar los remedios, según las reglas de

(1) Fonssagrives, *Principes de Therapeutique générale*.

la terapéutica general». Se ha dicho también que el arte «era la aplicación de los conocimientos científicos á la realización de una concepción».

En materia clínica, las concepciones que sugiere el examen de un enfermo son las indicaciones terapéuticas que se desprenden del análisis de los síntomas; ahora bien, nosotros realizamos estas indicaciones, aplicando nuestros conocimientos, en terapéutica general.

Por otra parte, el arte de tratar las enfermedades, como todas las artes, tiene sus raíces en las ciencias, y de igual manera que tenemos una ciencia de las sombras, de las perspectivas, de la luz, de los colores y de las proporciones y el arte de la pintura y una ciencia de los sonidos y el arte de la música, tenemos una ciencia de los medicamentos, corolario de la fisiología, que los estudia de una manera abstracta, la terapéutica general, y á su lado el arte de aplicarlos, la terapéutica especial. Esta última, forzosamente ligada á los conocimientos patológicos, constituye el arte de curar.

La medicina práctica no es, pues, una ciencia; el clínico y el terapeuta, en el sentido etimológico de la palabra, son artistas.

Esto no quita nada de su prestigio á la medicina, al contrario, porque es más difícil llegar á ser un artista que un sabio.

En efecto, el cultivo fructuoso de un arte exige, previamente, aptitudes naturales, que muchos no poseen; diariamente vemos individuos, que á pesar de un trabajo pertinaz y de una buena voluntad loable, permanecen constantemente en la mediocridad, porque no poseen las cualidades innatas indispensables á los hombres de genio.

Lo que ha formado el renombre de nuestros maestros en

medicina, sea humana ó veterinaria, es, sobre todo, el tacto, la finura, el olfato, el sentido clínico y terapéutico de que han dado pruebas en el ejercicio de su arte. Por otra parte, como la mayor parte de ellos eran sabios también, y añadían á sus cualidades personales el conocimiento profundo de las ciencias primordiales, hicieron arte grande.

Además, en medicina como en las artes propiamente dichas, encontramos sujetos en los cuales, espontáneamente y casi sin estudio preparatorio, el genio médico se reveló en un grado extraordinario; ahí está la historia de los primeros curadores para testimoniarlo, y aun tenemos el derecho de preguntarnos hasta qué cumbres se hubieran elevado muchos médicos del pasado, si hubiesen vivido en nuestra época y hubiesen podido desarrollar, á las luces de la ciencia actual, las bellas cualidades artísticas de que estaban dotados.

De la misma manera que un pintor, que un músico ó que un escultor, el clínico debe tener ó *adquirir* el genio de su arte, á falta del cual podrá llegar á ser un curandero bueno ó malo, según su trabajo, pero nada más.

La medicina es, pues, un arte; pero un arte difícil; más difícil quizá que los otros; porque aun con las predisposiciones requeridas es casi imposible triunfar en él si no se han cultivado previamente las ciencias que le sirven de bases.

Por esto es por lo que, á pesar de toda la consideración que debemos tener para lo que se llama la *práctica adquirida* y la *experiencia clínica*, debemos decir de nuevo que en ella solamente no se encuentra la escuela de los buenos prácticos.

Aquel que poseyendo todas las cualidades naturales, se contenta con formarse alrededor de los enfermos, sin profundizar en las cuestiones científicas que desflora á cada instante, ad-

quiere poco á poco la *rutina del oficio*, pero no difiere del empírico más que por el diploma de que está provisto.

Habiendo justificado así la cualidad de artista que es preciso atribuir al clínico, no creemos haber perdido nuestro tiempo, porque nos parece que hemos demostrado, á la vez, lo útil que es no descuidar las ciencias puras, los únicos cimientos sólidos y las únicas fuentes de la curación de la enfermedad.

Esforcémonos, pues, por ser artistas, pero *artistas sabios*, y así completados, no desdeñemos este calificativo, que fué durante mucho tiempo el de los discípulos de Bourgelat.

III.—IMPORTANCIA Y UTILIDAD DE LA TERAPÉUTICA GENERAL

Es notorio que la abundancia y la diversidad de las materias hace el estudio de la terapéutica difícil y á veces enojoso. También, frente á la multiplicidad de los medicamentos, de las medicaciones y de las acciones fisiológicas particulares; y ante las numerosas discusiones de los autores que han pretendido explicar el mecanismo de acción de un mismo agente, el espíritu de un principiante se resiste y balbucea al emprender un trabajo tan laborioso como el de absorber y retener un número incalculable de hechos mal coordinados, de los cuales es casi imposible extraer la verdad.

El estudiante llega, naturalmente, á concluir que aprenderá mejor la terapéutica, á medida que vea formular los medicamentos comúnmente empleados en las clínicas. ¿Qué más se le puede pedir?

¿No es suficiente que sepa que, en una enfermedad dada,

tal ó cual medicamento procura buenos resultados cuando se le administra de tal ó cual manera?

Puesto que se ha hecho un formulario corriente, que comprende la mayor parte de las indicaciones á llenar, está satisfecho.

El razonamiento parece lógico, y añadiéndole un poco de desconfianza ó aun de escepticismo respecto á los medicamentos, se llega fácilmente á concluir que, en cuestión de remedios, cuantos menos se conozcan es mejor.

Sin embargo, en medicina, como en todo, hace falta método, y sin un estudio serio de sus armas no podrá luchar un clínico ventajosamente contra la enfermedad y prepararse para prevenir todas las sorpresas.

En efecto, no hay que considerar la enfermedad como algo bien definido; Bordeu ha dicho con mucha razón: «*Las enfermedades no son seres, sino maneras de ser*», indicando así la gran variabilidad que puede presentar un estado patológico en apariencia bien definido. De lo cual se sigue forzosamente que la terapéutica no puede consistir simplemente en estudiar sucesivamente la serie de enfermedades é indicar, para cada una de ellas, el tratamiento apropiado. Buscar específicos es un error, y aunque éste sea casi el ideal, no es posible esperar que se llegue nunca á esta perfección.

Se pueden exceptuar, sin embargo, las enfermedades virulentas, cuya especialidad puede acarrear el específico, aunque tampoco sea ésta la regla.

Consecuentemente, puesto que es exacto que las enfermedades son muy complejas, puesto que no es posible rigurosamente fijar la terapéutica que conviene siempre á cada una de ellas y que hay casi tantas como enfermos, es preciso, por un cono-

cimiento profundo de la terapéutica general, cuidarlas tal como se las puede observar y no tal como se cree deberlas observar.

Sólo esta última consideración basta para demostrar lo útil que es no abandonar el estudio de la fisiología de las acciones medicamentosas.

TERAPÉUTICA GENERAL

GENERALIDADES

En la terapéutica general trataremos de cuanto se refiere á los medicamentos y á las acciones medicamentosas en su conjunto é independientemente de toda preocupación de medicación especial.

Veremos las diferentes doctrinas ó reformas médicas que han podido tener alguna influencia en la terapéutica y en el empleo de los diferentes remedios. Definiremos y dividiremos los agentes terapéuticos de que hayamos de indicar brevemente el origen y, sobre todo, los medios de estudio.

Nos ocuparemos de los modos de introducción y de absorción de los medicamentos y seguiremos á estos agentes en su circulación intraorgánica hasta el momento en que, puestos en contacto con los elementos que deben impresionar, desarrollan el juego de las acciones fisiológicas que les son propias.

Estas acciones fisiológicas nos interesarán de una manera muy particular, porque nos explicaremos su mecanismo é investigaremos su naturaleza íntima.

Se reservará un capítulo importante para el estudio de la variabilidad de las acciones medicamentosas; allí habrá que presentar un número considerable de hechos. Después de esto, habiendo dado á conocer las principales mutaciones que pueden experimentar los medicamentos en el organismo, veremos cómo y por qué vías se eliminan.

Así habremos recorrido el ciclo completo y mostrado todas las fases por que pasan los agentes que se administran á título de medicamentos.

Ya sólo nos restará exponer algunas consideraciones generales acerca de la acción terapéutica comparada con la acción fisiológica.

CAPÍTULO PRIMERO

DOCTRINAS Y REFORMAS TERAPÉUTICAS

«La terapéutica general—ha dicho Fonssagrives—no puede pasarse sin una doctrina.» Aceptamos con gusto dicha manera de ver, pero á condición de que esta doctrina no sea más que una base de «sólidos principios», sobre que apoyarse los hechos esenciales que constituyen la ciencia.

En efecto, como fisiólogos, podemos tener sobre la vida de los seres organizados ideas personales, que nos hacen comprender de una manera particular las manifestaciones vitales que estudiamos; ahora bien, como, con ayuda de nuestros medicamentos, nosotros obramos sobre estas manifestaciones, según que seamos animistas, vitalistas ó materialistas, interpretaremos de diverso modo la acción íntima de estos agentes.

En suma, es casi un desarrollo de la profesión de fe lo que el principio formulado por Fonssagrives exige del autor que escribe una terapéutica general.

Sin pensar, ni remotamente, arrojar á un lado la cuestión, sólo responderemos á ella brevemente; primero, porque nuestra intención no es la de escribir un capítulo de filosofía médica; y segundo, porque, haciéndolo, seríamos fatalmente arrastrados á usurpar el dominio de otros.

Nos contentaremos, pues, con la explicación siguiente: *Abstracción hecha de todas las consideraciones metafísicas ó psicológicas, el estudio de los seres vivos nos enseña, la ciencia experimental positiva nos enseña, que los fenómenos que se producen en el organismo animal son todos de orden mecánico, físico ó químico.*

Este es el único principio doctrinal que nos es indispensable y á él recurriremos en el estudio que vamos á hacer de la fisiología medicamentosa.

Pero no debe limitarse solamente á estas explicaciones este capítulo de las doctrinas terapéuticas, porque si nuestros lectores quedan ya advertidos sobre las bases fundamentales que les daremos más tarde, deben aún entrar en relaciones con algunos sistemas antiguos, de que se habla todavía hoy y que no se deben ignorar.

La exposición sucinta de estos sistemas nos parece interesante, porque habiendo dominado cada uno de ellos á su vez en la patología general, han repercutido forzosamente en la terapéutica especial y también en la terapéutica general.

Así, en el tiempo de Broussais, esta última casi se reducía al estudio de la dieta y de la sangría.

I.—DOCTRINAS DE BROWN, DE BROUSSAIS Y DE RASORI

Principios fundamentales de la doctrina de Brown.—Incitabilidad, potencias incitantes, incitación.—Enfermedades esténicas y asténicas —Terapéutica apropiada á cada uno de estos estados.—Brown admite, sobre todo, la astenia y emplea los estimulantes.—Sistema de Broussais; es el brownismo reinvertido.—Empleo exagerado de la dieta y de la sangría.—Doctrina del contraestimulismo de Rasori.—Medicamentos hiperestenizantes é hipoestenizantes.—La escuela rasoriana admite el principio de la electividad medicamentosa y reconstituye el arsenal terapéutico.

Doctrina y terapéutica de Brown.—Brown atribuía todas las manifestaciones fisiológicas y mórbidas del organismo vivo á una propiedad particular que llamaba *incitabilidad*. Para él, vitalista convencido, la vida es el resultado de la actuación de estimulantes externos é internos, de potencias llamadas *incitantes*, que tienen acción sobre las diferentes funciones de la economía y ponen en juego la *incitabilidad*.

De esta acción de las potencias incitantes sobre la incitabilidad nace la *incitación*, causa próxima de la vida y de la enfermedad.

El estado de salud exige un acuerdo perfecto entre la potencia incitante y la incitabilidad; es preciso que la incitación no sea ni muy fuerte ni muy débil. Si peca por exceso, se tiene una enfermedad *esténica*, el organismo manifiesta síntomas de incitación; si peca por defecto, se observan signos de agotamiento y se produce una enfermedad *asténica*.

Luego la enfermedad es el resultado de la ruptura del equilibrio que debe existir normalmente entre la incitabilidad y la incitación.

De todo lo cual surge, naturalmente, una terapéutica particular, que comprende, de una parte, los *estimulantes*, para aumentar la incitación en las enfermedades asténicas, y de otra parte los *contraestimulantes*, para disminuir la incitación en las enfermedades esténicas. Se comprende bien la idea que se formaba Brown del mecanismo de acción de los agentes medicamentosos: eran para él estimulantes, potencias incitantes, que venían á suplir la insuficiencia de las potencias normales, ó por el contrario, agentes moderadores de estas últimas.

Solamente que Brown, como ya hemos dicho, aunque admitía enfermedades esténicas, veía en todas partes la astenia y usaba abusivamente de los excitantes y de los tónicos. Su terapéutica era bastante reducida y comprendía, en el grupo de los estimulantes: la electricidad, el opio, el alcohol, los reparadores, el alcanfor, la quina y la serpentaria.

Cuando creía que debía calmar la incitación, lo que era raro, empleaba la sangría, la dieta, los purgantes y el frío.

Se ve, por esta enumeración, que Brown clasificaba el opio en la serie de los excitantes; consideró este medicamento como un estimulante puro, no atribuyéndole ninguna otra propiedad. Para él el opio era un alcohol de una naturaleza particular y nada más.

Esta afirmación llegó á ser uno de los ejes de la reforma del médico escocés, que admitió como divisa la palabra, que se hizo célebre: *Me Hercle opium non sedat*.

Doctrina de Broussais. — Cronológicamente, el sistema de Broussais es posterior al de Rasori, pero como su influencia en

la terapéutica se dejó sentir antes que la del otro, estamos obligados á presentarlo aquí.

Brown admitía, sobre todo, la astenia y se servía de los estimulantes; Broussais, por el contrario, veía en todas partes la irritación. Además, mientras que en el espíritu de Brown dominaba la idea de astenia general, Broussais no veía la irritación más que localizada en un foco, de donde, por simpatía, hacía partir todos los desórdenes generales característicos de las enfermedades. El papel preponderante se lo atribuía á la irritación del estómago, á la gastritis, que acababa por dominar la patología entera.

Terapéutica de Broussais.—Brown quería casi siempre estimular y se abstenía, á veces, de toda intervención, contando con la naturaleza medicatriz.

Para Broussais la intervención era de rigor y debía consistir en contraestimar y en debilitar. Con este sistema, prosiguiendo siempre con el mismo elemento, la terapéutica se simplificaba considerablemente y se reducía á la *sangría* y á la *dieta*.

La variación estaba solamente en la cantidad de sangre á extraer, en la severidad y en la duración de la dieta.

En esta época reinaron como dueñas la lanceta, el fleme y las sanguijuelas; manejadas y aplicadas rigurosamente por los médicos y los veterinarios, hicieron correr en oleadas la sangre de todos los enfermos, hombres y animales, hasta que sobrevino la reacción que salvó á la práctica médica del absolutismo del sistema broussesiano.

Doctrina y terapéutica de Rasori.—Como la doctrina de Broussais, la doctrina de Rasori, que la precedió, aunque dominando la terapéutica después que ella, admite, sobre todo, el contraestimulismo; pero, según vamos á ver, es un contraestimulismo

medicamentoso, mientras que el de Broussais se reducía á una abstención de toda administración de medicamentos.

Para Rasori, el estado de salud resulta del equilibrio perfecto de dos fuerzas antagónicas, la estimulación y la contraestimulación. Cuando predomina una ú otra de estas acciones contrarias hay enfermedad, y para combatirla encontramos en la terapéutica rasoriana: 1.º *hiperestenizantes*, contra el defecto de estímulo; 2.º *hipoestenizantes*, contra el exceso de estímulo.

Rasori, viendo en todas partes un exceso de estimulación, estaba mejor provisto de esta última clase de medicamentos llamados hipoestenizantes, á la cabeza de los cuales brillaba el emético.

Pero aun hay más en los principios de la escuela italiana: no solamente la dosis de un medicamento se regula matemáticamente para obtener la contraestimulación, sino que, según el órgano enfermo, está indicado administrar tal ó cual medicamento, cuyos efectos son especiales. La medicina rasoriana admite, por consecuencia, el principio de la *electividad medicamentosa* y procede de una manera más fisiológica que las otras; también ha sido designada con el nombre de *escuela morgagni-rasoriana*.

Los medicamentos se estudian con cuidado y á cada uno de ellos se le atribuye la dirección de un aparato orgánico particular. Así encontramos, en la serie de agentes empleados por esta escuela: hiperestenizantes cardio-vasculares, cefálicos, gástricos, etc.; hipoestenizantes cardio-vasculares, cefálicos, arteriales, venosos, linfático-glandulares, etc.; á cada grupo corresponde una serie de agentes, cuya electividad parece así perfectamente conocida, y que, aun hoy, se designan á veces de la misma manera.

En suma, aunque muy arbitraria, la doctrina y la clasificación farmacológica de Rasori tuvo el feliz resultado de restaurar la materia médica, considerablemente reducida por Brown y completamente anulada por Broussais.

Por esta sola razón, merece no caer en el olvido.

II.—REFORMA DE HAHNEMANN.—MEDICINA HOMEOPÁTICA

Definición y principio fundamental de la homeopatía.—Dosis homeopáticas y dinamización de los medicamentos —De la repetición de la dosis y de las asociaciones medicamentosas. — Mecanismo de acción de las preparaciones homeopáticas.—Nomenclatura homeopática.

Definición y principio fundamental de la homeopatía.—La homeopatía es el método que permite el tratamiento de la enfermedad por medicamentos elegidos conforme á la regla *Similia similibus curantur*: «Que los semejantes sean curados por los semejantes.»

El problema, pues, frente á un enfermo que hay que tratar según este principio, estriba en buscar y administrar el medicamento reconocido capaz de producir, *en el cuerpo sano*, estados semejantes al que se quiere combatir.

Si se trata, por ejemplo, de un sujeto que tenga defecaciones involuntarias, se dará la preferencia á las paralizantes de los esfínteres y se formulará belladona; si es preciso remediar una irritación de las vías genito-urinarias, se elegirá un agente que irrite fisiológicamente estos órganos, y se recetará cantáridas, etcétera.

He aquí cómo Hahnemann llegó al descubrimiento de esta base doctrinal:

Poco satisfecho de la explicación dada por Cullen para justificar los efectos bienhechores de la quina en las fiebres intermitentes, Hahnemann había resuelto experimentar este polvo en sí mismo y se lo administró una tarde en dosis masiva. Y ocurrió que esta administración fué seguida de un acceso de fiebre muy violento, que Hahnemann, á pesar de lo extraño de este resultado, consideró como un rayo de luz.

Se hizo, en efecto, el razonamiento siguiente: «La quina combate la fiebre, porque, en el hombre sano, produce un conjunto de síntomas correspondiente, por su naturaleza, á los de este estado mórbido.»

Como algunos ensayos complementarios parecieran darle razón á esta primera hipótesis, Hahnemann formuló una ley, que se generalizó muy rápidamente y vino á ser el famoso *similia similibus*, base de su doctrina.

La homeopatía había nacido, y su autor reservó el nombre de *alópatas* á los infieles, que, persistiendo en las tradiciones de la escuela antigua, llamada racional, continuaron formulando según la regla *contraria contrariis*.

Por consecuencia, en oposición con lo que se hace ordinariamente, «la homeopatía no combate las enfermedades más que por sustancias que, tomadas á grandes dosis, tienen el poder de producir una análoga en el individuo en buen estado de salud». La similitud que debe existir entre los síntomas del desorden medicamentoso y la del desorden mórbido debe ser lo más completa posible; debe ser real y no aparente.

He aquí, en efecto, lo que ha escrito á este propósito R. Hughes, profesor en la Escuela homeopática de Londres:

«Obtened todos los síntomas que podáis, tanto experimentando vuestros medicamentos como examinando á vuestros enfermos; al prescribir para un caso individual, elegid el remedio que corresponda mejor á la casi totalidad de los síntomas.

»Los síntomas por medio de los cuales debe efectuarse la comparación entre la enfermedad y el medicamento son todos los que se puedan descubrir, subjetivos y objetivos, superficiales y profundos. Si todo lo que constituye la enfermedad puede encontrarse en la patogenesia del medicamento, con las mismas proporciones y el mismo orden de aparición, se puede considerar como establecida la similitud deseada.»

Dosis homeopáticas.—El segundo principio del método concierne á las dosis. Formulando los medicamentos según la regla de los *semejantes*, los homeópatas, con Hahnemann á la cabeza, se apercibieron pronto de que las dosis usuales, activas, agravaban el mal. Esto les sorprendió y no comprendieron que lo único extraordinario hubiera sido que sucediera otra cosa; entonces pensaron simplemente en reducir las proporciones.

Colocados en este camino, fueron muy lejos, y reduciendo hasta el último límite, llegaron á reconocer una *influencia poderosa* á fracciones de medicamento de una pequeñez inimaginable.

«Una vez satisfecho del poder de las dosis infinitesimales, Hahnemann las adoptó con entusiasmo, como una parte del nuevo sistema que inauguraba; reglamentó su preparación por una escala fija de dilución, la *centesimal*.»

Investigaciones serias le enseñaron cuál era el grado conveniente de dilución y parece haberse detenido definitivamente en la *trigésima*. Varios de sus adeptos llegaron más allá y recomendaron la doble centésima, la milésima y la septuagésima milésima.

Según esto, he aquí á lo que se reduce la preparación de un medicamento homeopático:

Se toman, por ejemplo, *dos gotas* de una mezcla á partes iguales de jugo vegetal y de alcohol y se les añade á *noventa y ocho gotas* de alcohol puro, dando *dos sacudidas*. A esto es á lo que se llama la primera sacudida ó *dinamización*. Una gota de este líquido diluído, mezclada á *noventa y nueve gotas* de alcohol, y después agitada dos veces, da la segunda *dinamización*, de la cual se toma aún una gota para introducirla en *noventa y nueve gotas* de alcohol, y así sucesivamente hasta que se haya repetido treinta veces la misma maniobra.

Dinamización de los medicamentos.—El término *dinamización*, que acabamos de emplear, tiene una significación precisa.

Para los homeópatas, en efecto, los medicamentos no obran ni por su volumen ni por su peso, sino por la fuerza activa que encierran.

Esta fuerza varía para cada uno de ellos y pertenece, no solamente á las drogas vegetales, á las sales y á los alcaloides, sino también á materias habitualmente inertes é insolubles, tales como el cinc, el platino, el oro y el aluminio.

Son, sobre todo, las diversas manipulaciones que se hacen sufrir á estas substancias, para convertirlas en medicamentos, las que refuerzan su energía, las *dinamizan*, de tal suerte, que *dilución con agitación* es igual á *dinamización*.

Lo que se hace en las preparaciones líquidas tiene su equivalente en las preparaciones de los polvos; éstos se pueden mezclar en proporciones infinitesimales con polvos inertes y no perder nada de su energía, puesto que á cada dilución la mano de mortero los *dinamiza* convenientemente.

Repetición de la dosis. — *Mezcla de los medicamentos.*—En

las enfermedades agudas, el remedio homeopático debe administrarse desde cada quince minutos hasta desde cada cuatro horas, según la gravedad del estado patológico que hay que combatir; para las enfermedades crónicas, por el contrario, Hahnemann prescribe que sólo se dé una dosis y se deje obrar durante cierto tiempo.

Hahnemann, en efecto, atribuye á sus medicamentos una cierta duración de acción, que, según la substancia, puede ser de veinticuatro horas y de siete, treinta, cuarenta y aun cincuenta días.

Sin embargo, añade Hughes, si la repetición de la dosis no es necesaria, es, al mismo tiempo, inofensiva; lo que concebimos sin trabajo, dado el modo de preparación de estos maravillosos remedios.

También está indicado no dar más que un medicamento á la vez, elegido de preferencia en la serie de los que corresponden á los síntomas más importantes; tal es, al menos, el principio absoluto del maestro, pero los discípulos han atenuado su rigor y admiten con gusto, á título de excepción, sin embargo, la alternativa de dos medicamentos.

En fin, cuando hayamos dicho que la homeopatía no desdeña el concurso de los auxiliares, revulsivos, vesicatorios, sinapismos y otros procedimientos análogos, habremos indicado casi todo lo que es necesario conocer para convertirse en un buen homeópata.

Mecanismo de acción de los medicamentos homeopáticos.— Saber cómo explican los homeópatas la eficacia de sus remedios, es bastante difícil, porque confiesan francamente que lo ignoran.

No es, dicen ellos, la masa ó la parte material del medica-

mento, sino algo de inapreciable á los sentidos lo que influye en todo el sistema sensitivo. «Y además, las pequeñas dosis son eficaces, porque sólo se ha recurrido á ellas en los límites de su propia esfera de actividad, y de igual manera que un febril no puede soportar la menor elevación de temperatura, una dosis muy pequeña de un medicamento bien elegido impresionará los elementos mórbidos, mientras que no hubiera producido nada si el órgano hubiera estado sano.

»No hay, pues, en este punto más elemento sensible que el enfermo y sobre él se concentra toda la dosis; he aquí por qué si se equivoca el medicamento y si el que se ha elegido no conviene para la enfermedad considerada, no se arriesga la producción del menor desorden.» (Gunther).

Estas explicaciones son muy ingeniosas, pero no pueden bastar para el espíritu de quienes se obstinan en no comprender nada de los misterios; por esto nosotros estamos convencidos de que la *homeopatía no es más que la expectación disimulada*.

Naturalmente, como todo lo que es misterioso, esta medicina se explota, sea por creyentes, sea, y sobre todo, por charlatanes hábiles, que se llaman homeópatas para satisfacer á una clientela, que cuidan, por otra parte, conforme á las reglas de la alopátia más pura.

A fin de completar la iniciación de aquellos á quienes haya podido interesar la homeopatía, debemos decirles que la escuela de Hahnemann ha conservado la nomenclatura medicamentosa antigua y se sirve en absoluto de la que empleaba el maestro en 1790.

En fin, es bueno recordar que en homeopatía veterinaria se emplean los medicamentos bajo forma de polvos, pero de preferencia bajo forma líquida á la trigésima dilución.

Para administrarlos basta verter una, ó á lo sumo dos gotas de líquido, en una oblea blanca y colocarla en seguida delicadamente sobre la lengua del animal.

III.—TERAPÉUTICA LLAMADA DOSIMÉTRICA

Definición y origen de la dosimetría.—Vitalismo de Burggraeve.—Dinamidad y especificidad de la enfermedad.—La yugulación de la fiebre y la estimulación orgánica.—Variante y dominante del tratamiento.—De los medicamentos y de las dosis empleadas en dosimetría.—Observaciones críticas sobre la pretendida reforma terapéutica de Burggraeve.

Definición y origen de la dosimetría.—La dosimetría consiste esencialmente en el tratamiento de las enfermedades por los alcaloides, empleados en gránulos y administrados en dosis fraccionadas y repetidas hasta que produzcan su efecto.

En el principio de las pequeñas dosis de la homeopatía es donde el mismo Burggraeve confiesa haber encontrado la primera idea de este método, pero solamente ha encontrado la idea, porque de lo que decimos aquí no puede concebirse que la dosimetría sea la homeopatía.

Aunque también aplican á los terapeutas de la escuela oficial el calificativo de alópatas, que ellos no parecen querer, los dosímetras tratan según la regla *contraria contrariis*.

El origen de lo que se ha llamado la *reforma de Burggraeve* está en la administración de los medicamentos á pequeñas dosis, bajo forma de gránulos, compuestos casi exclusivamente con alcaloides.

En efecto, contrariamente á las grandes doctrinas médico-terapéuticas de que hemos hablado, la dosimetría tenía sus ar-

mas y sus medios antes de tener su filosofía y sus preceptos generales. Es muy probable que los principios de la *no especificidad de la enfermedad*, de la *yugulación de la fiebre* y de la *incitación vital*, que dieron en seguida á la dosimetría el aspecto de una doctrina terapéutica nueva, no hayan sido inventados más que para reducir las indicaciones y ponerlas en relación con un número relativamente restringido de agentes medicamentosos.

En suma, el empleo de los gránulos de alcaloides, á consecuencia de modificaciones variadas, fué poco á poco encuadrado en los grandes principios fundamentales de que vamos á hablar ahora, que, á los ojos del mundo médico, disimularon lo mejor posible lo que, en el fondo, no es más que el lanzamiento de una simple especialidad farmacéutica.

Vitalismo y catalisis fisiológica. — La base sobre la cual se edifica el sistema actual del profesor Burggraave es el *vitalismo*, hasta el punto de que en este sistema los medicamentos se convierten en agentes vitales, cuya acción es de pura catalisis fisiológica: «Restablecen el estado funcional sin contribuir á él ni física ni químicamente, de igual modo que la catalisis química.»

Sin embargo, al lado de estos agentes vitales los dosímetras colocan las *modificaciones dietéticas*, los alimentos, cuyo papel es el de suplir la pobreza de la constitución, combinándose y asimilándose á los elementos orgánicos.

Dinamicidad y especificidad de la enfermedad. — Burggraave niega de una manera absoluta la especificidad de la enfermedad y admite que está en la función antes que en el órgano.

Para él no hay, al principio de toda afección aguda, más que desórdenes funcionales, desórdenes que originan por sí

solos la lesión anatómica y contra los cuales importa dirigir todos los esfuerzos medicamentosos, á fin de prevenir la localización.

La primera manifestación del mal sería, en todos los casos, el movimiento febril (período de dinamicidad), el cual tendría por consecuencia las perturbaciones anatómicas (período de especificidad).

Fué de esta idea de lo que nació el principio de la yugulación (1) de las enfermedades, que se encuentra completa en la frase siguiente: «La fiebre es el punto culminante mórbido; detenerla en el acto es impedir sus efectos, es decir, *yugular las enfermedades agudas.*»

Todos los esfuerzos de los dosímetros se han concentrado y se concentran, pues, en la fiebre, con un ardor que podría llevar á creer que sólo quieren hacer antipiresia.

Importancia de los estimulantes. — Al lado de la fiebre, el dosímetro encuentra un adversario perpetuo en la *astenia*, y admitiendo que toda enfermedad es un gasto de fuerzas, quiere siempre estimular y excitar.

El principal excitante vital, el que no podría faltar en ninguna administración dosimétrica, es la *estricnina*; éste es el gran caballo de batalla del dosímetro, que, asociándola habitualmente á la *aconitina* y á la *digitalina*, compone un trío medicamentoso, que el maestro calificó de *trinidad dosimétrica*.

Variante y dominante. — Toda receta dosimétrica comprende

(1) *Jugulation* y *juguler* no tienen en castellano significación precisa. Por eso se han adoptado las palabras francesas, castellanizándolas, en todos los libros de terapéutica. El verbo *juguler* viene á significar combatir desde un principio para acortar en su duración y en sus efectos las enfermedades. (Nota del traductor.)

primero los diversos agentes medicamentosos, que se asocian para combatir cada uno de los síntomas constitutivos de la enfermedad: es la *variante*. El número y la calidad de los medicamentos que componen esta asociación, varía, en efecto, con los síntomas y con la enfermedad.

La *dominante* comprende la parte del tratamiento que se aplica á la causa de la enfermedad; forzosamente tiene menos importancia que la variante, porque, abstracción hecha de la yugulación de la fiebre, que lo domina todo, hay pocos elementos patogénicos que puedan atraer la atención de un dosimetro.

Dosis y adaptación de la dosis á la gravedad de la enfermedad. — En dosimetría no hay posología; se administran los medicamentos en dosis fraccionadas con intervalos determinados; cada diez minutos, cada cuarto de hora, cada media hora ó más, según la intensidad del mal, *hasta la aparición de las modificaciones terapéuticas esperadas.*

Para regular la frecuencia de la administración y el valor de cada dosis, se atiende solamente á la regla siguiente: «A enfermedad aguda, tratamiento agudo; á enfermedad crónica, tratamiento crónico.»

Medicamentos empleados en dosimetría. — Los dosimetros han señalado las drogas y los medicamentos compuestos de su terapéutica, aplicando rigurosamente un principio, que es un ideal difícil de alcanzar: No quieren administrar más que productos de composición química definida y se dirigen casi exclusivamente á los alcaloides.

Estos alcaloides sólo se administran bajo una forma, que es el gránulo, de muy pequeña dimensión, preparado en el cazo con azúcar de leche por excipiente.

Cada gránulo encierra proporciones de substancia activa,

que, para un mismo alcaloide no varían, y dependen de la actividad de éste.

Así se encuentran gránulos al diezmilígramo (arseniato de estricnina, aconitina, etc.), al milígramo (digitalina, morfina, etcétera) y al centígramo (quinina, ergotina, etc.)

Para la medicina de los grandes animales, la titulación se refuerza un poco: los gránulos son al mediocentígramo, al centígramo y á los dos centigramos.

Observaciones sobre el método dosimétrico.— A continuación de la exposición precedente, que comprende casi todo lo que constituye la base de la pretendida reforma de Burggraave, nos parece útil poner las cosas en su punto, á fin de que no haya engaño sobre la originalidad de los preceptos dosimétricos.

A. Desde luego, el *vitalismo* de Burggraave no es nuevo: no es más que una adhesión de este autor á una doctrina médico-terapéutica bastante antigua y demasiado dogmática para ser discutida aquí.

B. El principio de la *no localización primitiva del mal* es parcialmente verdadero, y hoy, más que nunca, es preciso admitir que hay cierto número de estados mórbidos que representan esencialmente perturbaciones funcionales y provienen de infecciones ó de autointoxicación primitivas. Ciertas formas de pirexias están en este caso.

La lucha contra estos estados infecciosos, que resultan de intoxicaciones por productos solubles microbianos ó por elaboración excesiva de residuos orgánicos tóxicos, debe comprender, sobre todo, las neutralizaciones y el uso de agentes que llenen las indicaciones del *antagonismo fisiológico*, ó mejor aún del *antidotismo*.

Nada se opone á que se vean, en las medicaciones antipiré-

ticas y en la administración de los alcaloides llamados defer-
vescentes, medios tanto más eficaces, en ciertos casos, cuanto
que se dirigen quizá directamente á la causa del desorden fun-
cional contra el cual se les emplea.

Pero, aparte de que los trabajos recientes sobre las antito-
xinas y los sueros curativos y neutralizadores nos han anun-
ciado ya una modificación sensible de la terapéutica de las en-
fermedades infecciosas, la patología no comprende más que es-
tas enfermedades.

Fuera de ellas, por consecuencia, el principio absoluto de la
no localización primitiva del mal es la negación completa de
toda patología general y de toda anatomía patológica; no se le
puede tomar en serio, porque, de que al principio de una afec-
ción aguda, mientras sólo existen los prodromos, el médico no
pueda decir cuál es la enfermedad que se incuba, no se sigue
que la lesión no está ya instalada en alguna parte. Esto, por
otra parte, no implica ni la inacción ni la expectación.

Insistimos sobre esta última particularidad, porque es un
argumento de que abusan un poco los dosimetrías, para demos-
trar que su principio de *yugulación* es el único que da armas
al terapeuta que se encuentra en presencia de síntomas vagos,
anunciadores del comienzo de un estado agudo.

C. La *lucha contra la adinamia*, que los dosimetrías reali-
zan en todas partes y para la cual usan con tanta largueza la
estricnina, es también una de las preocupaciones de los tera-
peutas de la escuela oficial, con la diferencia, sin embargo, de
que no estando obsesionados por una preocupación doctrinaria,
tratan la adinamia cuando existe y con medicamentos y proce-
dimientos variables, según el objeto que se pretende alcanzar.

D. El principio de las *dosis fraccionadas*, administradas una

tras otra, hasta conseguir el efecto, es ciertamente lo mejor que tiene el método, pero bueno será observar que antes de que la dosimetría hubiese pensado en formular una de sus leyes, la patología y la terapéutica generales habían comprendido é indicado claramente la importancia de él. Hace ya mucho tiempo que, en los casos que se creyó necesario, se procuró desarrollar acciones lentas y progresivas, adaptadas de alguna manera á la naturaleza de la enfermedad, formulando remedios ó pociones para tomar fraccionariamente, de media en media hora, de hora en hora ó cada dos horas.

E. Con la *alcaloidoterapia* ocurre lo mismo: contrariamente á sus afirmaciones, los dosimetras no son los primeros ni los únicos en haber estudiado y empleado los principios activos de los vegetales. Antes de Burggraeve, Tabourin había dicho que los alcaloides eran los medicamentos del porvenir, y siempre que se trata de un principio bien definido y bien puro no se vacila en darle la preferencia y en emplearle en lugar de las drogas compuestas.

Si los dosimetras no ven buena terapéutica sin administración de alcaloides, la escuela oficial, por su parte, no ha sido nunca hostil á la substitución de las plantas por los alcaloides; ha retenido y reservado, simplemente, los agentes poderosos, pero ni esperó ni tomó ejemplo de la dosimetría para emplear los medicamentos que reconocía seguros, activos y habitualmente constantes en sus efectos. Ya encontraremos, más adelante, en el capítulo que trata de las relaciones entre la constitución química de los medicamentos y su acción fisiológica, especialmente á propósito de lo que llamamos el principio de los análogos, una justificación de la actividad y de la eficacia incontestables de los productos alcaloídicos y similares.

F. En fin, se puede decir otro tanto respecto á la *forma medicamentosa* adoptada por la llamada medicina dosimétrica. En todo tiempo se han preparado y administrado los gránulos, y hasta después de haber entrado en la terapéutica los alcaloides y los glucósidos, se les ha prescrito y administrado frecuentemente bajo esta forma (Catillon).

El Codex indica exactamente su fórmula de preparación y recomienda excipientes cuya solubilidad no es dudosa (azúcar, goma y jarabe).

Pero esta forma de administración, á la cual se ha recurrido cuando ha hecho falta, no absorbe toda la farmacia.

En dosimetría, por el contrario, el gránulo es actualmente una *especialidad farmacéutica*, cuyos medios de propaganda, cubiertos por la autoridad de un sabio, se han encontrado en una asociación de principios doctrinales, algunos de los cuales hubieran triunfado de no estar monopolizados así.

CAPÍTULO II

AGENTES TERAPÉUTICOS

I. — MEDICAMENTO Y VENENO

Remedio y medicamento. — Definición del medicamento. — Cómo se puede pasar del medicamento al veneno y del veneno al medicamento. — Dominio de la toxicología.

Remedio y medicamento. — Las acciones terapéuticas, que hemos enumerado al principio, se obtienen por los agentes terapéuticos, que forman, por consecuencia, tantos grupos como acciones distintas hay.

Dado el objeto que se persigue con el empleo de estos agentes, todos constituyen remedios, y no es necesario insistir mucho para hacer comprender inmediatamente que no se deben confundir remedio y medicamento.

Remedio es todo lo que sirve para curar, y se puede alcanzar este resultado, sea por el empleo de los procedimientos quími-

cos, sea por el empleo de los agentes físicos, sea por el empleo de los medicamentos. Por consecuencia, si los medicamentos son remedios, no sólo son remedios los medicamentos.

Definición del medicamento.—Entre los agentes terapéuticos, vamos á estudiar los agentes físicos y los agentes medicamentosos.

Estos, con mucho los más importantes, comprenden substancias ponderables, suministradas por la materia médica y la química y puestas en obra y preparadas por la farmacia.

Es sobre ellos sobre lo que vamos á concentrar inmediatamente nuestra atención, definiéndolos primero.

Para hacer esto se tropieza con el embarazo de la elección, porque son numerosos los autores que se han esforzado por encontrar una buena definición del medicamento.

Decir que es «toda substancia empleada con objeto de curar», parece suficiente, pero es demasiado general; porque no estando expresada la indicación sumaria de los medios que permiten esperar el objeto, la definición no enseña nada.

Este desideratum ha sido bastante bien colmado por Rabou-teau, á cuyo enunciado nos remitimos.

Según este autor, el medicamento es: *Toda substancia que puede restablecer el estado normal de las funciones, obrando sobre los elementos anatómicos ó sobre los humores, ó eliminando los cuerpos que son nocivos ó extraños al organismo.*

Jamás se criticará mucho la definición de Claudio Bernard, que habiendo dicho que los medicamentos son *cuerpos extraños al organismo, que se hacen penetrar en él con el objeto de obtener efectos determinados*, parece haber olvidado que el hierro, el fosfato de cal, el cloruro de sodio, etc., no son extraños al organismo y entran á veces en el cuadro de los medicamentos.

Pero nuestro inmortal fisiólogo no ha pretendido dar una gran importancia á su definición, porque él mismo ha escrito á este propósito: «No intentemos crear delimitaciones ilusorias por una definición imposible y sin la cual, felizmente, podemos perfectamente pasarnos.»

Además, basta leer el capítulo en que Claudio Bernard trata de estas distinciones, para ver que, desde el punto de vista en que se colocaba, tenía el derecho de adoptar la definición que copiamos más arriba.

Divide, en efecto, las sustancias que obran sobre el organismo en alimentos, venenos y medicamentos, y esta división fisiológica, de la cual volveremos á ocuparnos más tarde, le permitía considerar el hierro, el fosfato de cal y otros productos existentes en el organismo, no como medicamentos, sino como alimentos.

Veneno. — Toxicología. — Más allá del medicamento se encuentra el veneno, que ordinariamente no difiere del primero, porque si vulgarmente se llama veneno á toda sustancia que da la muerte, es lo cierto que esta sustancia puede ser un medicamento cuyos efectos han sobrepasado los límites compatibles con la conservación de las funciones vitales.

Se emplean para curar los venenos más violentos, pero á dosis que no les permiten poner en juego toda su potencia, y muchos agentes, no considerados como venenos, llegan á serlo cuando se les administra en proporciones muy fuertes.

Por consecuencia, entre el medicamento y el veneno no hay, fundamentalmente, más que una diferencia de posología, que puede traducirse en el organismo, sea por la exageración de las manifestaciones que determinan las pequeñas dosis, ó sea por acciones contrarias. En efecto, tal producto que á dosis fisioló-

gicas excita ciertos órganos ó sistemas, puede, á dosis tóxica, paralizar los mismos elementos y despertar manifestaciones diametralmente opuestas.

Basta igualmente que un medicamento, aunque sea muy poco peligroso, se dé mal á propósito ó en una circunstancia en que esté contraindicado, para que se convierta aún en veneno.

La terapéutica general debe, pues, ocuparse de la acción tóxica de los medicamentos, considerándola como un complemento indispensable del conocimiento de los efectos fisiológicos, y se estaría equivocado creyendo que la descripción de los síntomas de envenenamiento pertenece á la toxicología propiamente dicha, porque ésta tiene otro objeto.

Debe, sobre todo, por cuantos medios pueda, y especialmente por el análisis químico, averiguar la causa de los envenenamientos cuando han sido consumados y cuando se ignora su origen.

En principio, toda acción medicamentosa en el animal sano es habitualmente una perturbación funcional, una modificación del estado hígido del sujeto, un pequeño envenenamiento esbozado; si en caso de enfermedad esta perturbación resulta favorable, no es por eso menos una perturbación y, en este caso como en el otro, no hay más que exagerarla para caer en el envenenamiento.

De aquí se sigue que, desde el punto de vista de las manifestaciones funcionales determinadas por los medicamentos, debemos interesarnos lo mismo por las de las dosis fuertes (llamadas tóxicas) que por las de las dosis débiles (llamadas fisiológicas ó terapéuticas); el conocimiento de las primeras es hasta indispensable en ciertas circunstancias, cuando, por ejemplo, el mecanismo de acción de un medicamento es difícil de inter-

pretar y hay necesidad de iluminarlo con todos los medios posibles.

No hay, pues, que considerar, como del dominio exclusivo de la toxicología propiamente dicha, más que el estudio del cadáver envenenado, no dejando por eso de comprender que la toxicología puede servirse de datos tomados de la terapéutica general, cuando es posible tener algunas indicaciones sobre los síntomas que han precedido á la muerte del sujeto.

En fin, á parte de lo que se designa habitualmente con el nombre de *medicamentos*, hay substancias que no son interesantes más que por las intoxicaciones que determinan y verdaderamente sólo merecen el nombre de *venenos*; tal es el caso de la nicotina y del ácido cianhídrico, por ejemplo. Su estudio se lo dejaremos al clínico y al toxicólogo.

Por otra parte, más adelante tendremos ocasión de volver á ocuparnos de la distinción que debe hacerse entre alimento, medicamento y veneno, cuando tratemos de la naturaleza íntima de las acciones farmacodinámicas.

II. — ORIGEN Y MEDIOS DE ESTUDIO DE LOS MEDICAMENTOS

Algunas noticias sobre los medicamentos antiguos.—Las medicaciones humoresales antes y hoy — Origen de los medicamentos actuales.—Medios de estudio de los medicamentos.—De la experimentación en terapéutica general.

Origen de los medicamentos.—Los reinos mineral, vegetal y animal suministran á la terapéutica los innumerables medicamentos de que dispone hoy, pero es interesante saber cómo fueron descubiertas las propiedades curativas de los agentes de

curación. No hay otro capítulo más curioso que éste, porque comprende por completo la historia de la creación de la terapéutica; pero es un capítulo que nosotros no debemos profundizar, porque de él no vamos á sacar ningún provecho real.

Desde el comienzo, como ningún principio fisiológico guiaba á los que buscaban remedios para hombres y animales, se vió á los curanderos dirigirse á fuentes tan variadas como caprichosas. El azar, sobre todo, debía jugar un gran papel, y habiéndose obtenido curas fortuítas, la tradición se encargaba de transmitir de generación en generación las sustancias cuyo efecto se había reconocido como saludable.

A estos agentes se añadieron los que por su forma, su aspecto, su color, su gusto y su modo de vegetación parecían indicados para obrar sobre los órganos que tenían alguna analogía con ellos; las orquídeas parecían designadas para las enfermedades testiculares; la viperina contra la mordedura de la víbora; el ruibarbo y el áloes para los desórdenes biliares, etc. Lo más curioso es que varios de estos remedios conservan todavía sus antiguas indicaciones y no se consideran como ineficaces.

Las *medicaciones humorales* tenían también su buena parte en la terapéutica antigua; basta, en efecto, abrir un formulario, aun del siglo XVII, para ver florecer toda una serie de medicamentos de origen animal. A cada instante se encuentran aconsejados, con indicaciones diversas, la hiel de buey, la sangre caliente, el cerumen auricular, la leche de mujer, etc.; y, á su lado, el jarabe de serpiente, el polvo de caracol, el estiércol de perro, el polvo de ratón, etc.

Estas sustancias tan repugnantes marchaban á la par con ciertas drogas vegetales y algunos productos salidos de los la-

boratorios de los alquimistas; pero sobre todo esto reinaba el empirismo más completo.

Nuestra época, que se señala por su fecundidad en productos nuevos, ha encontrado y encuentra sus medicamentos, especialmente en un estudio experimental riguroso de los numerosos agentes que la materia médica y los progresos de la química permiten descubrir y aislar.

Sin embargo, no puede menos de hacerse observar que, desde estos últimos años asistimos á un retorno de los medicamentos humorales, resucitados con todos los honores, no solamente por el estudio de los productos solubles vacinantes, sino, sobre todo, por los recientes trabajos de Brown-Séquard.

El salto se ha dado de tal manera, que se ha llegado á atribuir propiedades curativas á un gran número de sustancias orgánicas, existiendo hoy un capítulo de terapéutica general, que importa estudiar, en el cual se clasifican las medicaciones orquítica, tiróidea, pancreática, capsular, cerebral, etc.

Estas modificaciones, acerca de las cuales volveremos á hablar, están edificadas sobre consideraciones teóricas bien establecidas y encuentran su origen en el principio de las secreciones internas.

Método y medios de estudio de los medicamentos.—La terapéutica general, es, ante todo, una ciencia de hechos, que encuentra, por consecuencia, sus medios de investigación, sobre todo, en la observación ayudada por la experimentación; puede recurrir también á la inducción y á la hipótesis.

Como la fisiología, esta ciencia no comenzó á entrar en la vía del progreso hasta el impulso poderoso que le imprimió la escuela experimental, particularmente en Francia, y debemos reconocer que ya se ha beneficiado ampliamente de ella.

La observación y la experimentación farmacodinámicas deben proseguirse en el laboratorio y en la clínica; no hay que olvidar, porque éste es un punto capital, que fuera de esta asociación no se obtienen más que conocimientos muy incompletos ó, al menos, sin provecho.

En el laboratorio, deben ponerse en práctica todos los procedimientos de que dispone la fisiología experimental, comprendiendo entre ellos, bien entendido, el método gráfico, cuyo precioso concurso ha sido ya apreciado por los farmacólogos.

La obtención de un trazado es el único medio de poner de relieve ciertos puntos de detalles que aun la observación más minuciosa no logra desentrañar.

Así, ¿cómo hubiera podido tenerse sobre la acción de la veratrina los datos que se poseen si la miografía no nos hubiese mostrado la forma particular que afecta la sacudida del músculo veratrinizado?

Laborde distinguió fácilmente la aconitina de la veratrina por la curva muscular de ésta y la curva cardiográfica de aquella, aprovechándose de esta circunstancia para sostener igualmente la utilidad del método gráfico en las investigaciones experimentales de la farmacodinamia (1).

Quizá más que en ninguna otra parte, la experimentación, aplicándose á los medicamentos, debe ser paciente, desinteresada, imparcial, precisa y variada. La variedad debe recaer sobre el estado del sujeto, sobre la dosis y sobre la vía de introducción.

Una vez recogidos los hechos, es preciso interpretarlos y razonarlos, lo que tiene también una gran importancia, porque

(1) Laborde. *Société de biologie*, 1885.

suelen ser tan numerosos que su simple enunciado sería, no solamente molesto, sino desprovisto de todo interés.

Importa coordinarlos, comparándolos con los que se poseen ya acerca de sustancias vecinas ó análogas, á fin de comprender bien las relaciones ó las diferencias, si las hay.

El método del razonamiento por diferencia y comparación es excelente en terapéutica general, á causa de la multiplicidad de los elementos recogidos; conduce á preceptos generales que son un gran recurso en el estudio de los agentes medicamentosos y en el establecimiento de las medicaciones.

Después de haber observado, estudiado y razonado, el experimentador puede, por inducción, permitirse formular hipótesis sobre los efectos clínicos á esperar; hasta debe indicar claramente en qué sentido deben hacerse los ensayos sobre la enfermedad, guardándose bien, sin embargo, de afirmaciones absolutas.

Ya veremos, en efecto, que no está permitido concluir *a priori* del sujeto sano al sujeto enfermo y, experimentalmente hablando, de una especie á otra.

Para muchos agentes los efectos pueden ser idénticos, porque, en suma, no hay dos fisiologías; pero también pueden ser diferentes para otros muchos. Solamente la generalización de la experiencia y la prueba clínica, su complemento indispensable, pueden proporcionar la solución del problema.

Un producto no podrá ser calificado de *medicamento* ni tendrá el valor real que supone este nombre, en tanto que, sometido á la investigación experimental en el laboratorio de fisiología, no haya satisfecho la prueba clínica y se presente con una estadística de resultados favorables, suficiente, por su número y su duración, para convencer.

CAPITULO III

ADMINISTRACION Y ABSORCION DE LOS MEDICAMENTOS

I.—PRINCIPIOS GENERALES.—DIVISION

Vía de introducción y lugar de aplicación de los medicamentos.—Absorción medicamentosa.—Estado físico favorable á la absorción.—De las principales vías de introducción de los medicamentos.

Vía de introducción y lugar de aplicación de los medicamentos.— Hemos sentado en principio que todas las modificaciones orgánicas producidas por los medicamentos deben resultar de acciones mecánicas, físicas ó químicas; este último modo de acción, sobre todo, implica un contacto inmediato entre el agente modificador y el órgano ó el elemento que se ha de impresionar, y nos conduce á averiguar las vías de introducción de los medicamentos.

Sin embargo, los elementos enfermos no están siempre profundamente situados; á veces hay que tratar lesiones superficia-

les, circunscritas, que no exigen una vía de introducción, pero que representan un *lugar de aplicación*, que está determinado por el asiento del mal, y los medicamentos destinados á obrar allí constituyen el grupo especial de los tópicos.

Aunque el estudio de los lugares de aplicación sea menos interesante que el de las vías de introducción, comprende á veces la exposición de algunos mecanismos fisiológicos que es indispensable conocer, porque las modificaciones locales no se limitan al punto en que se gasta la energía del medicamento.

Tienen frecuentemente, sobre los elementos nerviosos del lugar de aplicación, una acción tal, que las grandes funciones están influídas por esta vía, y resultan consecuentemente efectos generales importantes.

Pero aparte de estos diferentes casos, los medicamentos destinados á obrar sobre los elementos internos penetran por las *vías de introducción* de que vamos á hablar y circulan en seguida, por intermedio de la corriente sanguínea, para llegar á ponerse en contacto con los órganos que tienen que impresionar.

Debemos, pues, ocuparnos inmediatamente de la *absorción de los medicamentos*.

En esta parte de nuestro programa buscamos de preferencia las mejores vías de absorción y las condiciones generales más ventajosas para la penetración de los medicamentos, sin entrar en la exposición del mecanismo íntimo de la absorción, que pertenece á la fisiología pura y no nos corresponde ya.

En suma, nosotros podemos plantear y resolver los dos problemas siguientes:

1.º Dado un medicamento que ha de tomar un animal, ¿cuál es la mejor vía que puede emplearse y cuales son las condiciones para llegar á un buen resultado?

2.º Cuando, con intención de tratar localmente una mucosa, una serosa, una solución de continuidad, etc., se emplea una solución medicamentosa particularmente activa, ¿no es de temer que el agente sea absorbido?

Esta última cuestión ensancha el cuadro de nuestras investigaciones y nos conducirá á hablar de vías cuyo poder absorbente debe conocerse, no para utilizarlo, sino para desconfiar de él; de tal suerte que, de una manera general, se puede definir las vías de introducción diciendo que son *aquellas que intencional ó accidentalmente sirven de puerta de entrada á los medicamentos.*

Estado físico favorable á la absorción.—Ante todo hay un principio que no se debe olvidar, porque es fundamental y presenta la condición primera de toda absorción, y es el estado líquido del medicamento ó su licuación posible.

Contrariamente á lo que se ha escrito muchas veces, nosotros no decimos que la condición de absorción es la solubilidad en el agua, porque hay cuerpos líquidos insolubles en el agua que se absorben, y aun cuerpos sólidos que pueden hacer lo mismo, porque son solubles ó licuables en ciertos elementos químicos que existen en la economía y que favorecen su disolución.

No obstante, como habitualmente son las sustancias más solubles en el agua las que se absorben mejor, se puede admitir, como condición particularmente favorable la *solubilidad en el agua.*

En cuanto á la pretendida penetración de los cuerpos sólidos insolubles y no licuables no ha sido admitida hasta ahora; es preciso continuar pensando que los hechos de esta naturaleza son el resultado de una introducción por rotura, análoga á la

que determina la invasión del pulmón por partículas carbonosas.

Cassaet se ha ocupado de esta absorción de los cuerpos sólidos en el peritoneo, en el saco linfático, en el tejido celular, en el tubo digestivo y en la cámara anterior del ojo, y ha concluido de sus experiencias que cualquiera que sea el cuerpo incluido y el asiento de la inclusión, la absorción es siempre una consecuencia de la fagocitosis (1)*. Manquat dice que la absorción de los cuerpos sólidos es demasiado limitada y demasiado eventual para poderla utilizar (2)*.

Una vez expuestos estos principios, vamos á dar á conocer las diversas vías de introducción de los medicamentos, clasificándolas por orden de importancia.

Veremos sucesivamente la introducción y la absorción por:

- 1.º Las mucosas digestivas, respiratorias, genito-urinarias y conjuntivas;
- 2.º El tejido conjuntivo subcutáneo;
- *3.º El tejido muscular*;
- 4.º Las venas;
- 5.º La piel;
- 6.º Las serosas;
- 7.º Las soluciones de continuidad.

(1) Cassaet. — *Archives de médecine experimentale* 1892, p. 270.

(2) A. Manquat. — *Tratado elemental de Terapéutica, Materia médica y farmacología*, traducción española de R. Corominas, t. I, p. 26.

II.—ABSORCION Y ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR EL TUBO DIGESTIVO

Importancia del tubo digestivo.—Absorción por la mucosa bucal.—Absorción por la mucosa del estómago.—Esta absorción varía con las especies, con la edad del sujeto y con el estado del estómago.—Oportunidad de dar los alimentos en ayunas ó en el momento de las comidas.—De la administración de los medicamentos en las indigestiones con sobrecarga alimenticia.—Absorción por la mucosa intestinal.—De la administración por el ciego.—Medicación por la vía rectal; ventajas é inconvenientes.—Circunstancias favorables ó desfavorables á la rapidez de la absorción por el recto.—De los procedimientos de administración de los medicamentos por la boca en los grandes animales y en el perro.—Empleo de la sonda esofágica para la administración de brebajes al perro *y al carnero*.

Importancia del tubo digestivo en la absorción.—El tubo digestivo es la puerta de entrada más natural y la más comúnmente empleada; su papel fisiológico le convierte en la vía de introducción por excelencia y son numerosas las formas medicamentosas destinadas á pasar por esta vía.

Sin embargo, la absorción no es igual en todas sus partes; se observan variaciones según el estado de la mucosa, según lo que puedan permanecer los medicamentos en uno ó en otro de sus compartimentos y según la naturaleza de las secreciones y de los fenómenos fisiológicos que ocurren en los diferentes puntos del tubo digestivo.

Así, para mayor facilidad, veremos aisladamente la absorción por la boca, por el intestino y por el recto.

Absorción por la mucosa bucal.—La mucosa bucal es, por la naturaleza de su epitelio de revestimiento y por su papel fisio-

lógico, particularmente impropia para la absorción; además, los medicamentos están en ella poco tiempo; estas son razones que obligan á no tenerla en cuenta para la penetración de los principios activos. Sin embargo, como no hay que descuidar nada, conviene saber que es posible la absorción y que ciertas sustancias activas aplicadas en fricciones en la cara interna de los carrillos ó de los labios pueden llegar á la circulación.

Los homeópatas, que no dudan de nada, se contentan con la absorción bucal: vierten sus drogas en la boca del animal, teniéndole con la cabeza elevada, y declaran que, bastando la imbibición de la mucosa bucal, es de desear que el animal no ingiera.

Del esófago no diremos nada, porque es, simplemente, un lugar de paso de los medicamentos como de los alimentos.

Absorción por la mucosa del estómago.—La absorción por la mucosa gástrica varía según la especie animal, según la edad del sujeto y según el estado del estómago: vacío, lleno de alimentos ó enfermo.

Influencia de la especie.—La diferencia de rapidez de absorción estomacal *dependiente de la especie* es hoy clásica. Desde las experiencias de Cl. Bernard, Bouley, Colin, etc., se sabe que el estómago de los carnívoros, de los omnívoros y del conejo absorbe bien, mientras que el de los solípedos absorbe muy lentamente; nosotros no decimos, como algunos autores, que la absorción no se verifica en el estómago del caballo, sino que se produce á veces con bastante lentitud para que la sustancia que pasa tenga tiempo de salir del organismo y no llegue á acumularse en él en dosis suficiente para producir ningún efecto.

En los rumiantes, el único reservorio gástrico que absorbe

bien es el cuajar, y á él deben dirigirse la mayor parte de los medicamentos administrados en pequeña cantidad, en disolución ó finalmente pulverizados.

Nosotros nos hemos asegurado experimentalmente de que, conforme á lo que dijo Burggraeve, es en el cuajar donde se absorben los pequeños gránulos medicamentosos.

Edad del sujeto.—No es indiferente saber que, según la *edad del sujeto*, la absorción estomacal es más ó menos rápida.

He aquí la prueba:

Jatzuta ha hecho en el hombre experiencias numerosas en individuos cuya edad variaba de ocho á ochenta y siete años: ha observado que la absorción del ioduro potásico y del salicilato de sosa disminuye gradualmente con la edad y que la diferencia entre los niños y los viejos es bastante grande.

La explicación de esta particularidad debe encontrarse en la mayor actividad de la circulación en los individuos jóvenes y quizá también en la delicadeza de la mucosa.

Debemos añadir que siendo la eliminación el punto de mira en que se basaba el autor, para juzgar de la rapidez de la absorción, no es inútil hacer observar que la actividad renal, que juega un papel considerable en el caso presente, es mucho más rápida en la juventud que en la vejez.

No hay razón para que tal diferencia no se observe en los animales, pero también reconocemos que, dadas las condiciones de la experiencia, los hechos precedentes son aplicables á la rapidez de absorción de la mucosa gastro-intestinal y no exclusivamente á la del estómago.

Estado del estómago.—El estómago puede estar vacío ó lleno de alimentos en el acto de la medicación; esto debe tener alguna influencia sobre su poder absorbente, y estudiando esta par-

ticularidad es como aprenderemos si se deben administrar los medicamentos en ayunas, durante la comida ó después de ella.

Cuando el estómago está vacío, está encogido y su mucosa está plegada, recubierta de una capa más ó menos espesa de barniz viscoso que protege la superficie absorbente, por otra parte, poco vascularizada en este momento; de aquí se deduce que la absorción está relativamente reducida.

Por el contrario, cuando el estómago contiene alimentos, su mucosa está limpia, desembarazada de moco; la circulación y las secreciones son muy activas, y aquí está justamente el escollo representado por la masa alimenticia, que engloba rápidamente los sólidos y los líquidos que llegan al reservorio gástrico.

Esta mezcla de los medicamentos con los alimentos tiene ya el inconveniente de diluir la materia activa y de dificultar su contacto con la superficie absorbente; pero tiene la desventaja de convertirse frecuentemente en causa de alteraciones y descomposiciones, que desnaturalizan los medicamentos y perjudican las acciones que se desean.

En efecto, las sustancias particularmente inestables, como los glucósidos y ciertos alcaloides, la aconitina y la atropina, por ejemplo, se desdoblán ó se alteran muy rápidamente en contacto de los elementos químicos diversos que contiene un estómago lleno de alimentos. Estos dos estados, diametralmente opuestos, tienen cada uno sus inconvenientes; vamos, sin embargo, á llegar á conclusiones.

Oportunidad de administrar los medicamentos en ayunas, durante ó después de las comidas.—No hay nada que decir con relación á los medicamentos destinados á obrar localmente sobre la mucosa gástrica; éstos deben administrarse en ayunas. Para

los otros, es decir, para los que deben ser absorbidos, hay que hacer una elección cuando se puede elegir el momento y cuando no hay obligación de obrar en seguida.

Es evidente que el momento más favorable para la absorción es el que sigue inmediatamente á la digestión ó coincide con el fin de ésta; es cierto también que todas las substancias capaces de experimentar una alteración profunda, deben darse fuera de las horas de comida, si no se puede disponer de otro modo de administración. En suma, generalmente, á pesar de la reducción de la facultad absorbente del estómago vacío, se puede decir que en la práctica es ventajoso, en los omnívoros y carnívoros, administrar los medicamentos en ayunas.

Sin embargo, hay un grupo de agentes terapéuticos en los que está indicado hacerlos tomar antes ó con los medicamentos; son los que se designan con el nombre de medicamentos-alimentos, los ferruginosos y el aceite de hígado de bacalao, por ejemplo, porque, empleados, sobre todo, á título de reconstituyentes y para reforzar el poder nutritivo de las substancias alimenticias; tendrán tantas más probabilidades de llenar su fin, cuanto más coincida su administración con la de estos últimos.

Aun con independencia de los reconstituyentes, hay medicamentos que no pueden ser absorbidos hasta después de haber experimentado el contacto de los jugos digestivos, del ácido clorhídrico, por ejemplo; la administración de estos agentes en el momento de las comidas es también de rigor, porque durante la actividad estomacal es cuando los jugos digestivos se segregar en mayor proporción.

Medicación en ciertos desórdenes gástricos.—En la administración de los medicamentos por el estómago, hay que tener en

cuenta también ciertos estados patológicos desfavorables á la absorción y particularmente, en los animales, ciertos casos de indigestión con sobrecarga alimenticia.

En estas circunstancias particulares, el medicamento llega á una viscera que los alimentos distienden y cuya actividad motriz está considerablemente disminuida, sino totalmente suspendida, de tal suerte que, si nada se puede poner en contacto con la mucosa absorbente, nada podrá franquear el píloro y pasar al intestino. De aquí se sigue fatalmente que los efectos del agente ingerido no se producen ó se producen mucho tiempo después, frecuentemente á consecuencia de la renovación y de la exageración de las dosis. Pero importa no olvidar que, si en este caso, la inactividad aparente de un medicamento obliga á volverlo á dar, puede producirse una acumulación de las dosis y una intoxicación en el momento en que se despierte la actividad estomacal.

Absorción por la mucosa intestinal.—Administración por la vía rectal.—El papel fisiológico de la mucosa intestinal indica inmediatamente cuál debe ser su valor como superficie absorbente; todo lo que llega al intestino, alimento ó medicamento, suponiendo que sea soluble ó susceptible de llegarlo á ser, se absorbe rápidamente en todos los animales. Nada tenemos que añadir á lo que se ha dicho, relativamente al estómago, y sólo haremos una observación á propósito del ciego, en el caballo.

La mucosa de esta viscera absorbe perfectamente y basta fijarse en las experiencias de Colin para tener la demostración. Ahora bien, es posible, mediante una punción, llegar fácilmente á la cavidad cecal y hacer penetrar en ella un medicamento por la cánula del trócar; este modo de administración ha pres-

tado servicios en los cólicos con timpanización y merece ser conservado.

El intestino grueso es tan absorbente, si no más, que el intestino delgado; pero cuando las materias llegan á él, han cedido ya la mayor parte de los elementos absorbibles que encerraban.

El cólon flotante y el recto son muy interesantes para nosotros, porque, abstracción hecha de las substancias que á ellos llegan por la vía natural, se pueden llevar directamente los agentes medicamentosos bajo la forma de enemas.

Administración por el recto.—La mucosa rectal absorbe bien y á su contacto los excrementos, acumulados en las últimas partes del tubo digestivo, experimentan su desecación normal; por esto se ha pensado desde hace mucho tiempo, no solamente en administrar medicamentos por el recto, sino también en hacer tomar por él alimentos, cuando éstos no son tolerados por el estómago y la alimentación bucal es imposible ó insuficiente.

Hipócrates, Celso y Galeno hablaban ya de lavativas medicamentosas y nutritivas, pero fueron particularmente los trabajos de Briquet, Savory, Demarquay, Cl. Bernard y Amagat, y los más recientes de Main y Lemansky y los de Condamin, los que, demostrando la rapidez de absorción de la mucosa rectal, hicieron ver todo el partido que se podía sacar de esta vía, que muchos prácticos recomendaron con frecuencia.

Hoy está bien probado que todos los medicamentos solubles son fácilmente absorbidos por el recto y que la mayor parte de ellos penetran más rápidamente por esta vía que por la boca. La administración rectal es corriente en medicina humana; tampoco se desdeña en medicina veterinaria.

Aún no hace mucho tiempo (1890), Vogel se ocupaba de ella

y consagraba un artículo á la alimentación artificial de los animales domésticos por el recto, indicando los alimentos y las preparaciones nutritivas que mejor convienen (1).

En realidad, estos son medios poco empleados en medicina veterinaria, pero no por eso se deben descuidar, porque, contrariamente á lo que se ha pretendido, pueden prestar servicios, sobre todo en la medicina de los pequeños animales.

Para la administración medicamentosa, la vía rectal tiene ventajas, á veces serias, particularmente cuando se desea hacer tomar agentes que el estómago y el tegido conjuntivo subcutáneo toleran difícilmente.

La comodidad es también una razón que puede hacer elegir esta vía, sobre todo cuando se va á introducir rápidamente una dosis elevada de un medicamento; así la administración del cloral, como calmante ó como anestésico, combinando su acción con la de la morfina (Cadéac y Malet), se hace muy bien en lavativas.

En 1847 señaló Pirogoff la anestesia etérea por el recto; fué estudiada de nuevo en 1884 por Mollière y por Debierre. Este último ha reconocido que dicha anestesia procura al hombre un sueño tranquilo, sin excitación previa; pero ha pretendido también que la eterización rectal no duerme á los perros, aunque estén morfinizados.

Por otra parte, Cagny dice que ha obtenido una anestesia satisfactoria haciendo volatilizar de 20 á 40 gramos de éter en el recto del caballo. En efecto, cualesquiera que sean las ventajas reales de la administración del éter por el recto, la imposibilidad de medir exactamente la absorción del medicamento es

(1) Vogel, *Recueil vétérinaire*, 1890

un inconveniente que ha ocasionado ya accidentes y contribuido á dificultar la vulgarización del procedimiento.

Inconvenientes y utilización práctica de la vía rectal.—Hay que estar prevenidos de las dificultades que se encuentran á veces en la utilización del recto como vía de administración, y ponerse en guardia contra la repleción posible del órgano por excrementos y contra la intolerancia mecánica, que tiene por consecuencia desgraciada la expulsión del enema antes de su absorción.

Estos escollos se salvan: el primero por la administración previa de una pequeña lavativa evacuadora, y el segundo por la observación de la regla siguiente:

No dar una lavativa muy copiosa y esforzarse por componerla introduciendo el medicamento en la menor cantidad de vehículo posible.

Cuando se trata de un medicamento activo y de solubilidad conveniente se puede hacer la concentración hasta el punto de no tener que introducir en el recto más que 1, 2, 3, 5 ó 10 centímetros cúbicos de solución. Este es el principio del método de M. Condamin, el cual, para practicar la inyección de esta pequeña cantidad de líquido, ha imaginado una cánula rectal, cuya luz es casi filiforme y cuya embocadura se adapta perfectamente á la jeringa de Pravaz ó á las otras mayores destinadas á las inyecciones hipodérmicas.

En estas condiciones, la inyección rectal es perfectamente tolerada por todos los animales, aun sin evacuación previa de materias fecales; yo me he asegurado de ello y he comprobado también que la absorción y los efectos generales eran muy satisfactorios.

En la utilización de la vía rectal, importa, sobre todo, no

olvidar que sólo son fácilmente absorbidos los medicamentos solubles; los otros no pasan por absorción más que de una manera muy incompleta, y aun para los medicamentos solubles, está retardado el paso si no se les ha disuelto previamente, porque el recto no segrega líquidos convenientes para su disolución.

M. Lépine, recordando los trabajos de Sassezky y Olschanetzky, ha hecho observar una cosa importante: que es posible regular, en cierta medida, la velocidad de absorción de la mucosa rectal, haciendo variar la temperatura de la lavativa.

Los medicamentos inyectados en un vehículo caliente son absorbidos con una rapidez incomparablemente mayor que los que se inyectan en un vehículo frío.

La razón de esta diferencia es simple y se encuentra en los efectos de la temperatura sobre los elementos absorbentes, mucosa, capilares y vénulas, que el frío condensa y estrecha, pero que el calor dilata.

El recto no se empleará como vía de introducción, á menos de indicaciones especiales, en las irritaciones del intestino y en los casos en que la mucosa sea asiento de un estado patológico cualquiera. Por otra parte, no habría ningún beneficio en hacerlo, porque está probado que en estas circunstancias la absorción es más lenta que normalmente.

Encontramos la demostración de ello en una comprobación de Baczkiewicz, quien ha notado un retardo de unos ocho minutos en la rapidez de la absorción normal del ioduro de potasio en cinco enfermos atacados de lesiones del recto ó de las partes próximas (1).

(1) Baczkiewicz.—*Towarz. Letharsth. Warz*, en *Province méd.*, 1892.

Procedimientos de administración por el tubo digestivo.—Para que un medicamento, destinado á absorberse por el tubo digestivo, produzca los efectos fisiológicos y terapéuticos esperados, importa que sea administrado convenientemente; pero este punto de vista no es tan fácil de lograr en los animales como en el hombre.

Si hay medicamentos que se hacen tomar fácilmente, mezclándolos con los alimentos ó con las bebidas, hay otros muchos que se deben administrar y hacer ingerir á la fuerza.

Naturalmente, los procedimientos varían con las especies, y estos procedimientos son los que debemos enumerar aquí, aunque sin entrar en detalles inútiles, porque estamos bien convencidos de que el alumno los aprenderá mucho mejor en la clínica que en un libro.

Procedimiento de la botella.—Generalmente se vierten los brebajes en la boca de los grandes animales, con una botella, cuyo cuello se rodea de estopa. La cabeza del animal la fija al rastrillo un ayudante ó se levanta con una horca por la cual se pasa un asa hecha con una cuerda.

*Para suprimir los peligros y trabajos de la administración de los brebajes á los animales por este procedimiento clásico de la botella, se han ideado otros muchos por diferentes autores, la mayor parte de los cuales han tenido que abandonarse por ineficaces.

Uno de los últimos procedimientos ideados es el de Dérumier, y parece bastante práctico (1). Se basa en el hecho de que toda substancia en grano, en polvo ó cocida que se deposita en

(1) Dérumier.—Un procedimiento nuevo para administrar los medicamentos á los solípedos y á los bóvidos —*Annales de médecine vétérinaire*, Agosto-Septiembre, 1910.

la cara dorsal de la lengua, es insalivada y deglutida, directamente ó después de masticación.

Como este hecho es cierto, Dérumier se propuso vencer las dificultades para llegar sin obstáculo con la substancia medicamentosa al punto dicho, y lo consiguió con un aparato muy sencillo, constituido por un tubo que tiene una extremidad ensanchada en forma de cavidad; por este tubo se desliza con suave frotamiento un émbolo terminado en una extremidad por una placa circular que forma un pistón en el receptáculo ó cavidad y en la otra por una empuñadura. El aparato está completado por una corredera provista de un tornillo perforante.

Para emplear este aparato, se utiliza primero la corredera en posición conveniente: su distancia de la extremidad libre del recipiente, debe ser igual á los dos tercios de la que separa la comisura de los labios del ojo correspondiente. Se carga entonces el aparato; después, colocándose el operador á la derecha, lo mete en la boca del animal hasta que la corredera llegue á la comisura de los labios; como en este momento se impulsa la empuñadura hasta el fondo, la substancia que se ha de hacer ingerir queda depositada en la lengua. Se retira el aparato, se mantiene el tiempo de la salivación levantada la cabeza del animal y se le deja luego en libertad*.

Procedimiento de la jeringa.—Un procedimiento más conveniente que el de la botella consiste en inyectar lentamente las bebidas en la boca con una jeringa, cuya cánula se introduce por una de las comisuras mientras uno ó dos ayudantes mantienen los labios aproximados y la cavidad cerrada.

Como, á pesar de todas las precauciones, puede ser expulsada una parte del brebaje, se tendrá la precaución de colocar

debajo un recipiente, para que caiga el líquido en él y se pueda recoger é inyectarlo de nuevo.

No es éste ciertamente el ideal, pero es lo más práctico que se conoce, porque no hay que tener mucha confianza en los diversos bridones de brebajes, que se han inventado para la administración de los medicamentos líquidos.

*Esta impresión pesimista del autor no se comparte ya hoy. El procedimiento de Dérumier, que describimos anteriormente, es superior al simple de la jeringa, y el procedimiento de Messy, que vamos á describir ahora, parece realizar el ideal en este punto, que consiste simplemente en prescindir de la fuerza en la administración de los brebajes á los grandes animales domésticos, pues de esta manera le será posible al veterinario obrar solo ó con el concurso de un personal restringido.

El procedimiento de Messy ha sido expuesto recientemente por Touré en un artículo, que procuraremos extraer lo más clara y brevemente posible (1). Con ayuda de un aparato, que, una vez colocado, queda fijo en el animal (fig. 1.^a), se obtiene la oclusión hermética de los labios, salvo en un punto: la comisura izquierda. Y es precisamente aquí donde se introduce (fig. 2.^a) la cánula de una jeringa que contiene el brebaje. El animal, cuyos labios están cerrados (en un grado que varía con las necesidades) como por un torcedor de nariz ideal, ni resiste ni se defiende. Una vez el brebaje inyectado, cuando se retira la cánula de la jeringa, la comisura izquierda se encuentra obturada automáticamente por la lengua, que recobra su posición normal, y así no se pierde nada del brebaje.

La construcción del aparato (fig. 3.^a), es como sigue: Dos

(1) Touré.—Aparato Messy para la administración de brebajes al caballo. *Revue générale de Médecine vétérinaire*, XXIII, 486-489, 1 Mayo 1914.

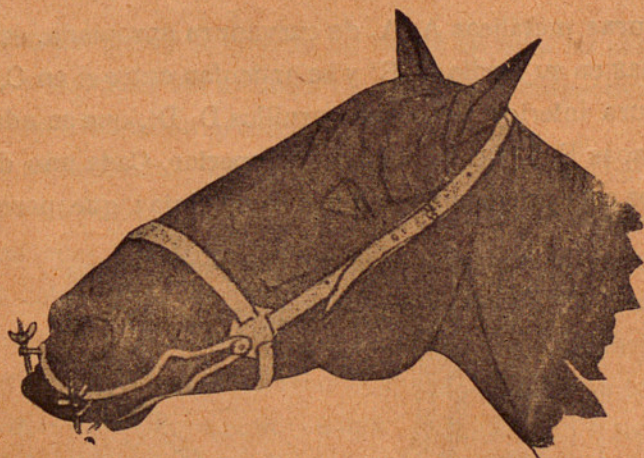


Fig. 1.^a El aparato fijado y ajustado en el animal.

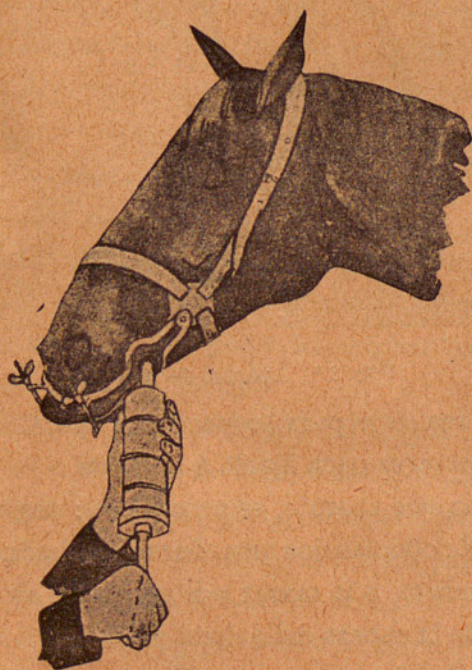


Fig. 2.^a Administración del brebaje.

armaduras metálicas A, A. de curvatura apropiada, están articuladas en su medio B, B' y se articulan entre sí en C, C'. La armadura inferior tiene dos tornillos D, D', que se adaptan á dos chapas E, E' de la armadura superior. Cada uno de estos tornillos está provisto de una tuerca de orejas que permite ce-



Fig. 3.^a Aparato de Messy

rrar. Una correa sirve para suspender el aparato á la cabeza del animal; otra sirve para fijarlo á la frente.

Para utilizar este aparato, se procede así: después de haber separado una de otra las dos armaduras á su máximo, se coloca el instrumento, á la manera de un anillo, alrededor de la parte inferior de la cabeza del animal y los tornillos del lado de los maxilares. Se ajusta la correa C por encima de la cabeza y después la destinada á fijar el aparato á la frente. Se aproximan

las dos armaduras y se cierran los labios en toda su extensión; se meten entonces los tornillos en sus chapas respectivas y se cierran las tuercas progresivamente.

Dos precauciones principales deben tomarse: ajustar las correas con atención y de manera tal que, aproximándose, las armaduras cojan regularmente los labios, como en la figura 1.ª; y una vez colocado el aparato, asegurarse de que los bordes de las narices no están obligados por la armadura superior.

Touré, que ha usado mucho el aparato Messy, le reconoce las ventajas siguientes, que estima corresponden á todas las necesidades de la práctica. Es de un empleo cómodo, no se necesita ningún ayudante, no provoca ninguna defensa del animal y permite administrar fácilmente los brebajes á los caballos más difíciles. Gracias á las articulaciones de que está provisto se aplica á los caballos de todas las tallas. Los animales toman los brebajes sin que se produzca ninguna pérdida de medicamento. Y, en fin, el aparato es de solidez á toda prueba y de una duración indefinida.*

Administración de los electuarios y de los bolos.—Los electuarios se aplican sobre la lengua por medio de una espátula de madera ó de metal, que se puede improvisar tallando convenientemente una tablita de madera.

Los bolos se llevan hasta la base de la lengua, lo más profundamente posible, sea con la mano ó sea por medio de una varita, en cuya extremidad se fijan; pero para esto debe abrirse antes la boca del sujeto, asiéndole la lengua para tirar fuertemente de ella hacia afuera y hacia un lado.

Administración de los medicamentos al perro.—Para administrar los brebajes al perro, sujeta un ayudante al animal, le inmoviliza el cuerpo entre sus piernas y le levanta la cabeza,

asiéndole los maxilares con la mano derecha. La misma persona, haciendo uso de su mano izquierda, separa la comisura izquierda con bastante fuerza, para formar una especie de embudo, en el cual se vierte el líquido lentamente por el que está encargado de su administración.

Este procedimiento es muy simple, pero no es siempre seguro, porque los animales se suelen defender y rehusan deglutir.

Procedimiento de la sonda.—Otro medio que recomendamos especialmente, porque ofrece todas las garantías, es el empleo de la sonda esofágica. De él nos servimos corrientemente y casi exclusivamente en el laboratorio y estamos convencidos de que tampoco en la práctica ofrece ningún inconveniente.

Se abre primero la boca del perro, inmovilizado por un ayudante, sea con un pequeño tusilago, ó sea, y más simplemente, con una varita de madera, que se mantiene entre las arcadas molares, contra las comisuras. Hay siempre bastante espacio para dejar paso á la sonda, que basta introducir en cuadro, sin preocuparse de imprimirle ninguna dirección; sigue siempre una buena vía, porque, á su contacto, se produce un reflejo, que oblitera las vías respiratorias y dirige la sonda hacia el esófago. Únicamente en los casos en que el animal se defiende enérgicamente y ladra es cuando importa tomar algunas precauciones y aún así es muy raro que la sonda siga una ruta falsa.

Por mi parte, no lo he observado jamás; pero si esto ocurriera, se apreciaría inmediatamente por los desórdenes respiratorios producidos y por los desplazamientos regulares del aire á la abertura del instrumento.

Una vez la sonda convenientemente introducida y en su lugar, ya solo falta verter el líquido lentamente por la abertura

exterior, habitualmente ensanchada, evitando el dejarla caer hacia un lado, porque esto provoca movimientos de defensa del animal.



Fig 4.^a Modo de administración de la emulsión de extracto etéreo de helecho macho con la sonda.—Una mano metida en la boca, y al nivel del cuello del maxilar, impide al paciente aplastar la sonda

Nosotros hemos hecho emplear frecuentemente este procedimiento, hasta por alumnos sin experiencia, y siempre se ha conseguido, al primer intento, administrar íntegramente cantidades bastante considerables de líquidos.

**Empleo de la sonda esofágica en el carnero.*—La administración de los medicamentos al carnero, cuando hay que tratar á muchos animales en poco tiempo, debe hacerse también por el procedimiento de la sonda esofágica, conforme á lo aconsejado por el profesor Moussu hace poco tiempo, á propósito de la administración del extracto etéreo de helecho macho para el tratamiento de la caquexia acuosa por distomatosis (1). Según puede verse en la figura adjunta (fig. 4.^a), el catedrático de Alfort aconseja la administración del medicamento por medio de la sonda esofágica con ayuda de un embudo.

Según el autor, este procedimiento es muy expeditivo y permite evitar los accidentes de falsa ruta debidos á los movimientos de defensa de los animales. La sonda puede estar constituida por un simple caucho rígido, del volumen del dedo. No es necesario que descienda mucho en el esófago, pues basta que pase el peligro de la falsa ruta. *

III. — ABSORCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR LAS VÍAS RESPIRATORIAS.

Absorción de los medicamentos por la mucosa de la nariz y de las primeras vías respiratorias.—Experiencias relativas á la rapidez de absorción y á la utilización de estas vías en el hombre.—Del poder absorbente de la mucosa traqueo-alveolar y de las razones fisiológicas que la justifican.—Del estado físico y de las cualidades que deben tener los agentes destinados á penetrar por la vía pulmonar.—De la tolerancia de la mucosa de los bronquios y de los alvéolos.—Práctica de las inyecciones traquea-

(1) Moussu.—Caquexia acuosa por distomatosis — *Recueil de Médecine vétérinaire*, XCI, 73-81, 15 de Febrero de 1914.

les y reglas generales que deben seguirse en su empleo.—Ventajas y porvenir del método de las inyecciones medicamentosas intratraqueales en medicina humana y en medicina veterinaria.—*Vaporizaciones con el «Spray-Apparat»*

Administración y absorción de los medicamentos por la mucosa de las primeras vías respiratorias.—Desde el punto de vista que nos interesa en cuanto á los servicios que hay que esperar de las vías respiratorias en la administración de los medicamentos, debemos establecer una distinción entre la mucosa traqueo-brónquica y la que tapiza las cavidades nasales, los senos, los cornetes y las láminas etmoidales.

Esta es mucho menos interesante que aquella, porque, aparte de los casos en que está enferma y es preciso recurrir á las inhalaciones, fumigaciones, insuflaciones é inyecciones diversas, con ó sin trepanación, no se emplea como vía de introducción. Sin embargo, absorbe con bastante rapidez; Colin lo demostró en los animales y Marco Treves (1) ha comprobado en el hombre que solamente en la región vestibular debe considerarse como nulo el poder absorbente, pues el resto de la mucosa nasal está dotado de una facultad de absorción real.

Además, este poder absorbente, que difiere mucho con los individuos, varía también según las sustancias, y el mismo autor ha notado que si el ioduro potásico se encuentra en las orinas diez segundos después de una aplicación en la mucosa, el salicilato de sosa no aparece hasta los veinte segundos, lo que es ya muy significativo como rapidez de penetración y de eliminación.

Von Kein (2) ha utilizado prácticamente este modo de admi-

(1) Marco Treves, *Giornale della Acad. di med. di Torino*, 1892.

(2) Von Kein — *Eulletin médical y Annuaire de thérapeutique*, 1892.

nistración, ocurriéndosele hacer tomar la morfina en inspiración nasal, como una toma de tabaco, lo cual le ha satisfecho, porque confiesa haber obtenido resultados terapéuticos más rápidos que si hubiera introducido el medicamento por la vía gástrica ó en inyección hipodérmica. La absorción se haría casi en el acto y sólo exigiría á veces quince segundos: La única precaución recomendada por el autor es la de sonarse antes de aspirar la morfina.

Absorción por la mucosa tráqueo-brónquica. — Inyecciones traqueales.—Vamos á ver sucesivamente si la mucosa tráqueo-brónquica y alveolar es una buena vía de absorción, para qué sustancias, cómo se puede recurrir á ellas y cuáles son sus ventajas é inconvenientes.

Poder absorbente de la mucosa tráqueo-brónquica.—La mucosa tráqueo-brónquio-pulmonar es la que mejor absorbe de todas las mucosas; Colín dió las razones fisiológicas de este fenómeno, y nosotros vamos á resumirlas de la manera siguiente:

Dicha mucosa representa, primero, una superficie muy vasta y muy extensa. El epitelio que la tapiza, estratificado y vibrátil en la tráquea, se hace simple y se adelgaza poco á poco en los bronquios, y ya en los alvéolos estas pestañas no representan más que una capa delicadísima de células aplanadas.

Bajo este epitelio delgado, se encuentra una redecilla capilar extremadamente rica, que forma una capa sanguínea inmensa y superficial, hacia la cual atraen muy pronto los movimientos de inspiración todos los fluidos que penetran en la tráquea. En fin, el acto fisiológico normal, que tiene su asiento en los alvéolos, indica suficientemente la gran permeabilidad de estas delgadas paredes epiteliales y vasculares.

Las pruebas experimentales del poder de absorción de la

mucosa bronco-alveolar, para los gases y los líquidos, son demasiado numerosas y demasiado conocidas para que sea necesario reproducirlas aquí; se exponen ampliamente en el curso de fisiología, y basta recordar los nombres de Claudio Bernard, Gohier, Ségalas, Lelong, Delafond, Goodwin, Mayer, Lebkuchner, Colin, Bouley y Levi, para despertar recuerdos que todo el mundo tiene presentes en el espíritu.

Substancias que pueden inyectarse en la tráquea. — Como sustancias absorbibles, que pueden ser inyectadas en la tráquea, encontramos los gases, los vapores, los líquidos y los sólidos en disolución.

La absorción de los gases y de los vapores entra en el papel ordinario de la mucosa bronco-alveolar: solamente deben evitarse los productos irritantes. Por el pulmón es por donde se hacen penetrar los vapores de éter ó de cloroformo destinados á producir la anestesia; probablemente es por el pulmón por donde penetran, al decir de Merget, la mayor parte de los vapores que desprenden las aplicaciones externas de pomada mercurial, etc.

Respecto á los líquidos y á los sólidos en disolución, que el pulmón absorbe muy bien, no hay que resolver una cuestión relativa á la tolerancia que puede ofrecer la mucosa para cuerpos que, normalmente, jamás llegan á su contacto.

Porque no hay que olvidar, en efecto, que el pulmón cumple funciones fisiológicas de la más alta importancia, y que interesa, ante todo, no poner obstáculos á ellos, bajo el pretexto de hacer tomar un medicamento.

Desde este punto de vista, parece que la tolerancia de la mucosa bronco-alveolar es bastante grande; se considera de mostrado que su sensibilidad es suficientemente obtusa para

que sea posible inyectar en la tráquea hasta sustancias ligeramente irritantes sin provocar reacciones inmediatas ó efectos molestos.

El profesor Bouchard se ha ocupado de esta cuestión y ha comprobado, en el conejo, que eran inofensivas las inyecciones hechas con agua salada al 7 por 100 y naitolada á 20 centigramos por 100, puesto que se practicaron lentamente y la cantidad inyectada fué de 40 centímetros cúbicos por kilogramo y por hora.

El doctor Lévi (de Pisa) (1) ha afirmado también que por debajo de la laringe, la tolerancia de la mucosa respiratoria es muy grande, de tal manera que se pueden poner en contacto suyo agentes muy irritantes sin ningún peligro para su integridad funcional. Lévi pretende aún que esta tolerancia es tan grande que si las mismas sustancias fuesen puestas en contacto con la mucosa digestiva, serían capaces de provocar los desórdenes más graves.

Botey (de Barcelona) (2) obtuvo resultados análogos en el conejo y refiere que han sido mejor tolerados en la tráquea que en el estómago 50 centigramos de solución de nitrato de plata ó de bicromato de potasa al 5 por 100.

La explicación de esta tolerancia extraordinaria de la mucosa de los bronquios no se encuentra solamente en su poca sensibilidad, sino también en la prontitud con que los medicamentos son absorbidos por ella y, por consecuencia, sustraídos á un contacto muy prolongado.

Luego es posible inyectar en la tráquea un gran número de medicamentos disueltos en el agua, y hasta en el alcohol, que

(1) Lévi — *Manual práctico de inyecciones traqueales*, Pisa, 1883

(2) Botey.— *Académie des Sciences*, Julio 1890

la mucosa soporta bastante bien. Pero ¿ocurre lo mismo con las sustancias grasas?

Debemos confesar que, sabiendo las transformaciones que las materias grasas tienen que experimentar para ser absorbidas por el intestino, no estamos muy inclinados á admitir sin reserva la opinión de Lévi, que cree esta absorción posible en la tráquea. Es verdad que este autor limita la absorción á dosis débiles, 10 gramos cuando más en el caballo, y que explica la reabsorción de las grasas por una emulsión previa, debida á la serosidad alcalina que segrega la mucosa brónquica; pero esto no nos satisface y creemos que hay que tener muy poca confianza en la inocuidad de los aceites introducidos en la tráquea.

En resumen, y por razones fáciles de comprender, nos parece que la vía bronco-alveolar conviene, sobre todo, á las soluciones acuosas de alcaloides que, en un pequeño volumen, encierran una actividad fisiológica pronunciada.

Pero importa no creer en una inocuidad absoluta de las inyecciones medicamentosas en la tráquea, porque todos los autores, incluyendo á los mismos que los han preconizado, señalan trastornos respiratorios con accesos de tos, expulsión del líquido por los hollares y aceleración pasajera de la respiración y del corazón. En fin, los pequeños animales no soportan las inyecciones traqueales tan fácilmente como los solípedos ó los grandes rumiantes, y, aun en estas últimas especies, hay que tener en cuenta la susceptibilidad que ofrecen á veces ciertos sujetos dotados de una sensibilidad excesiva.

Técnica de las inyecciones traqueales.—El manual operativo de las inyecciones traqueales es simple. Aparte de los casos muy excepcionales en que nos encontramos con un animal que tiene un tubo de traqueotomía, se emplea la jeringa de Pravaz,

á la cual se adapta una cánula punzante un poco más fuerte que las cánulas ordinarias. La tráquea se inmoviliza con la mano izquierda y la cánula se mete por un espacio anular.

Las reglas generales que deben seguirse para la aplicación práctica del método al caballo, han sido reunidas por Lévi, á quien su gran experiencia de las inyecciones traqueales ha dado una autoridad incontestable. Por esto hemos tomado á su libro el pasaje siguiente:

«La cantidad de líquido que se puede inyectar en la tráquea, de una sola vez, es muy variable; en general se limita la dosis á 5 gramos, pero se pueden dar hasta 30 gramos. Las cantidades superiores á 100 gramos son muy excepcionales.

El líquido deberá prepararse de manera que todas las sustancias que entran en su composición se encuentren completamente disueltas; es preferible que haya una reacción neutra ó alcalina, aunque tampoco sea inconveniente un ligero grado de acidez.

Se elegirán de preferencia los medicamentos entre los alcaloides y después, por orden de importancia, los alcoholaturos, las tinturas, los extractos y las infusiones. Entre las sales de base inorgánica se debe elegir las que manifiesten una acción local menos irritante.

Por regla general, la dosis medicamentosa que se puede introducir por inyecciones traqueales se regulará en relación del 1/10 al 1/20 de la dosis ordinaria del mismo medicamento administrado por las vías digestivas; sin embargo, cuando se usan sustancias de una acción enérgica, hay que atenerse á las dosis especiales destinadas á cada una de ellas.

La inyección puede hacerse en toda la longitud de la tráquea y en los dos tiempos de la respiración; únicamente cuando

exista disnea ó una respiración frecuente ó entrecortada, convenirá practicar la punción á distancia de la laringe é introducir el líquido con lentitud para no provocar la tos, que importa evitar, aunque no sea peligrosa.»

Añadiremos por nuestra cuenta que la lentitud de la inyección es de rigor siempre y no únicamente en los casos particulares de un trastorno respiratorio.

Ventajas é importancia práctica de la vía traqueal.—Si ahora nos preguntamos qué ventajas puede tener este método, cuando se puede emplear la vía hipodérmica, disponiendo de una solución medicamentosa y de una buena jeringa de Pravaz, hemos de contestarnos que muy pocas. El único motivo que puede hacer preferible la vía traqueal es la mayor rapidez de penetración, porque la dosificación precisa y la certeza de administración están aseguradas también con otros procedimientos.

Por eso, á pesar de la propaganda hecha en medicina veterinaria por Gohier, Delafond y Lévi, las inyecciones traqueales no han entrado y no entrarán probablemente en la práctica corriente. Al contrario de Banvillet (1), nosotros no pensamos que se puedan comparar con las inyecciones hipodérmicas, que evidentemente exponen á menos peligros.

También en el hombre ha quedado el método de las inyecciones medicamentosas intratraqueales como un método de excepción; Jousset de Bellesme ha inyectado, sin embargo, con éxito, soluciones de sal de quinina, en los casos de fiebre perniciosa, que exigen una intervención rápida.

(1) Banvillet, *Des injections trachéales* (*Revue de méd. dosimétrique*, Sept. 1891).

Por otra parte, Dujardin-Beaumetz (1), que lo ha ensayado con frecuencia en su servicio, ha provocado siempre golpes de tos muy vivos, sin que los efectos de los medicamentos hayan sido muy apreciables, porque los enfermos, al toser, expectoraban la substancia introducida en la tráquea.

**Vaporizaciones por inyección traqueal con el «Spray-Apparat».*—El objeto principal que Lévi y sus colaboradores se proponían con el método de las inyecciones traqueales, era el de hacer llegar directamente los medicamentos á los focos mórbidos más profundos del aparato respiratorio. La idea era admirable, si se tiene en cuenta que no se dispone de ningún método terapéutico que logre este fin. Pero muy pronto pudo demostrar el mismo Barner—uno de los campeones más decididos de las inyecciones intratraqueales de soluciones medicamentosas—que tampoco era éste el método ideal, «por cuanto los líquidos medicamentosos así introducidos en el organismo, no pasaban nunca del nivel de las primeras ramificaciones brónquicas y de la base del lóbulo pulmonar anterior».

Esta demostración precisa de Barner fué la que dió el golpe de gracia al método terapéutico defendido con tanto ardor por Lévi. El problema de la intervención directa sobre los órganos pulmonares inflamados, llevando los remedios al seno mismo de los tejidos enfermos, quedaba en pie después del fracaso de las inyecciones traqueales. Y con el objeto de procurar resolverlo por otra vía, los experimentadores fijaron su atención en las inhalaciones, que los prácticos rechazaron siempre por dos causas fundamentales: porque exigen aparatos especiales de

(1) Dujardin-Beaumetz.—*L'art de formuler*.—Lecciones clínicas dadas en el hospital Cochin. (*Bull. gén. de therap.*, 1893, p. 539).

mucho precio y de manejo difícil, y porque los medicamentos que así se introducen en el árbol respiratorio, mezclados con el aire atmosférico, son de reabsorción débil á causa de no penetrar más que parcialmente en los bronquios y no ser arrastrados casi nunca á los alvéolos pulmonares.

Este grave inconveniente de las inhalaciones puede hacerse desaparecer en absoluto cuando estos mismos medicamentos han sido antes disueltos y son en seguida proyectados en lluvia muy fina por un aparato especial que permite realizar un procedimiento mixto de inyección traqueal y de inhalación. Dicho aparato es una especie de vaporizador, llamado «Spray-Apparat», al cual se adaptan un fuerte soplete, de una parte, y un trócar curvo especial, de otra. Este trócar se ajusta á una cánula *ad hoc*, que es el alma del aparato. Se hunde el trócar entre dos anillos de la tráquea, después de una incisión lineal previa hecha con el bisturí, y se comienza el manejo del aparato.

Vosshage (1) ha experimentado éste aparato bajo la dirección de su maestro, el profesor Malkmus, en la clínica médica de la Escuela de Veterinaria de Hanóver, con el fin de hallar una respuesta á las dos preguntas siguientes:

- a) ¿Cómo se comportan en los pulmones los líquidos pulverizados, que introduce el «Spray-Apparat»?
- b) ¿Cómo se comportan los animales sanos sometidos á las experiencias emprendidas con numerosos agentes medicamentosos?

Los resultados obtenidos por Vosshage son muy alentadores y pueden resumirse en las dos conclusiones siguientes:

(1) Vosshage.—Las inyecciones intratraqueales con el «Spray-Apparat». —*Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 18 y 25 de Junio de 1910.

1.ª los líquidos pulverizados en la tráquea por el «Spray-Apparat» son reabsorbidos inmediatamente por el pulmón sano, del cual es posible irrigar toda la superficie alveolar, al mismo tiempo que la tráquea, la laringe y la faringe. La eficacia de la pulverización depende á la vez de la duración de la operación, de la finura del Spray, de la cantidad de líquido empleado y de la potencia de la inspiración, que se puede aumentar artificialmente, tapando alternativamente y más ó menos las narices de los sujetos de experiencia. En cuanto á la finura del Spray conviene colocar en primera línea las soluciones aceitosas, después las soluciones glicerinadas y en último lugar las soluciones alcohólicas y las soluciones acuosas.

2.ª Los animales sanos soportan muy bien la pulverización de las diferentes soluciones medicamentosas. Raramente presentan en el curso de la operación accesos de tos, accesos benignos, por otra parte, que se acompañan de movimientos de deglución, cuyo resultado es la ingestión de cierta proporción del Spray. Estos accesos no se observan jamás si se tiene cuidado de operar durante las comidas.

La cantidad de líquido que se puede emplear varía, según Vosshage, entre 60 y 100 gramos, pudiendo emplearse soluciones frías ó calientes indistintamente.

Dicho autor cree que este nuevo método de tratamiento es ya muy eficaz contra las afecciones de la tráquea, de la laringe y de la faringe, y cree que también será aceptado por todos los prácticos el día en que se familiaricen con la técnica muy simple del pulverizador de Malkmus para combatir las enfermedades de los bronquios y de los pulmones, en cuyos tratamientos rendirá grandes servicios. *

IV.—ABSORCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR LA MUCOSA GENITO-URINARIA

¿Absorbe la vejiga?—Concentración de la orina en la vejiga y absorción de los elementos normales de la orina.—Absorción de los agentes medicamentosos y tóxicos.—Experiencias y conclusiones de Tricomi y de Bazy. Comparación de los resultados obtenidos por Bazy y los referidos por Cazeneuve y Lépine.—Solo la vejiga despojada de su epitelio parece dotada de poder absorbente.—Absorción por el canal de la uretra, la mucosa prepucial, la cavidad uterina y la vagina —Absorción por la conjuntiva.

Las mucosas de que vamos á hablar ahora á propósito de la absorción, no se utilizan para la administración de los medicamentos: su estudio no es interesante más que para poner en guardia contra los peligros de una penetración posible de las sustancias tóxicas que se emplean frecuentemente para tratar estas mucosas cuando están enfermas. Hablaremos, pues, de ellas para responder á la segunda cuestión que nos hemos planteado desde el principio de este estudio general de las vías de absorción.

¿Absorbe la vejiga?—En una nota que presentó á la Sociedad de biología en 1889, decía Brown-Sequard que los médicos habían tenido desde tiempos antiguos la idea de poner la mucosa vesical á contribución para hacer absorber los medicamentos; pero además de que no vemos las ventajas que estos médicos encontraban en el empleo de esta vía, hay una cuestión principal que hace falta dilucidar, y es la de saber si el epitelio de la vejiga es permeable.

Ahora bien, actualmente todos los fisiólogos están acordes

en reconocer la *impermeabilidad normal del epitelio vesical sano*; es una verdad ya clásica, que ha sido muy discutida antes, pero sobre la cual parece entenderse hoy todo el mundo.

Nada más lógico, y se comprende, desde luego, que no puede ser de otra manera.

Una primera razón, que por cierto tiene un valor considerable, se encuentra en la estructura del epitelio vesical, que los histólogos nos presentan admirablemente constituido para resistir á la absorción. En principio, todo epitelio pavimentoso está hecho para dejarse penetrar difícilmente, y en todos los puntos del organismo en que se encuentra, la absorción está considerablemente retardada.

En la vejiga hay más aún, y no solamente la capa epitelial superficial es francamente pavimentosa y está formada por dos filas, sino que los elementos celulares de la hilera externa son notables por la irregularidad, la rareza de sus formas y su modo de unión.

Este primer argumento, sacado de la anatomía, está apoyado por consideraciones fisiológicas, con las cuales, independientemente de toda investigación experimental, se debe contar siempre.

No hay que olvidar, en primer lugar, que la vejiga representa un reservorio donde llega y se acumula, sin discontinuidad, un producto de desecho, cuyos componentes, perfectamente solubles y absorbibles, deben ser eliminados en totalidad.

En rigor, sólo podría comprenderse una excepción, y es la reabsorción de una pequeña cantidad de agua y una ligera concentración de orina.

Pero, por otra parte, ¿cómo comprender que los productos de que el organismo se desembaraza por la vía del riñón,

encuentren, una vez excretado por este órgano, una puerta abierta para su reintroducción?

Por consecuencia, á priori, la mucosa vesical sana no debe y no puede absorber.

Pero esta absorción es, sin embargo, una verdad que ha sido comprobada, y sin remontarnos á las experiencias de Longet Ségalas, Demarquay, Kaup, Treskin y Ashdown, encontramos, entre los trabajos recientes, los de Tricomí, Bazy y Sabatier, que concluyen en la permeabilidad del epitelio vesical.

Tricomí ha llegado á conclusiones tan extraordinarias que no podemos menos de juzgar con reservas el valor demostrativo de sus experiencias, viendo á este autor pretender que, en una vejiga cuyo epitelio está sano, la absorción es completamente igual á la que se efectúa por la *vía hipodérmica*, cuando se trata del sulfato de estricnina, del ácido prúsico, del cloroformo y del hidrógeno sulfurado; sería, por el contrario, más lenta cuando se trata de la cantaridina, del ácido fénico, del sublimado, de la morfina y de la cocaína.

El mismo autor añade aún que en la vejiga con el epitelio alterado la absorción de las sustancias de la primera serie, estricnina, cloroformo y ácido prúsico, sigue siendo la misma que por la *vía hipodérmica*, mientras que la absorción de las sustancias de la segunda serie se hace con un retardo respecto á la absorción de los mismos productos por la vejiga sana. Nosotros no comprendemos muy bien el por qué de estas particularidades y de estas distinciones.

Las experiencias de M. Bazy y las de su discípulo Sabatier, hechas y dirigidas por un clínico cuya competencia, en lo que se refiere á las vías génito-urinarias, es bien conocida, merecían ser tomadas en grandísima consideración. Sin embargo, hay

motivo para admirarse mucho con la lectura de las conclusiones de estos autores, que tienden á hacer admitir que inyectando un veneno en una vejiga sana se puede matar un animal tan rápidamente como inyectando este veneno bajo la piel ó en el recto.

Para llegar á semejante resultado, Bazy y Sabatier han debido operar en condiciones singularmente favorables al ataque del epitelio vesical, porque están completamente en desacuerdo con las conclusiones de Küss, Susini, Paul Bert, Alling, Cazeneuve y Livon, Cazeneuve y Lépine, Guyon y Albarrán y Boyer y Guinard, que sostienen, por el contrario, que este epitelio goza de una impermeabilidad fisiológica perfecta.

Susini se introdujo belladona en la vejiga y no sintió ninguna incomodidad por esta instilación. MM. Cazeneuve y Lépine, después de haber ligado en el perro las aberturas vesicales, inyectaron con la jeringa de Dieulafoy, previa extracción de una pequeña cantidad de orina, algunos centímetros cúbicos de agua, que encerraban cuatro centigramos de sulfato de estricina. En la mayor parte de sus experiencias, durante diez y seis ó veinte horas consecutivas, los perros no manifestaron ningún síntoma de estricnismo; pero, después de este tiempo, se desarrollaron con bastante rapidez y produjeron la muerte muy pronto.

Teniendo en cuenta la lesión producida por la ligadura al nivel del cuello de la vejiga, Cazeneuve y Lépine concluyeron justamente que, *en tanto que la mucosa está intacta, la absorción vesical no se hace de una manera sensible.*

Más recientemente, en fin, yo mismo he resucitado esta cuestión, en colaboración con M. Boyer, y, colocándonos en las mejores condiciones experimentales posibles, hemos envenenado

las orinas contenidas en las vejigas de veintitrés perros: todos toleraron perfectamente, sin accidentes, las dosis enormes de alcaloides muy tóxicos que les habíamos instilado.

Varios de nuestros sujetos guardaron en la vejiga, durante ocho, diez, quince, diez y siete, y aun veintiuna horas, 25 y 50 centigramos de cocaína; 10 de morfina; 20 de pilocarpina; 10 de sulfato de atropina; 5 de eserina; 5 de veratrina; 4, 5 y 10 de arseniato de estricnina, sin presentar manifestaciones tóxicas.

Además, después de haber recogido, en la emisión, las orinas estricnizadas de dos de nuestros perros, orinas que habían permanecido en la vejiga durante ocho y diez horas, las inyectamos hipodérmicamente por fracciones, á los mismos animales y á otros animales diferentes, y tan sólo entonces vimos aparecer los síntomas tóxicos.

Enfrente de estos resultados contradictorios y tan diametralmente opuestos, nos parece que puestos á elegir entre los que, habiendo introducido una dosis seguramente mortal de veneno en la vejiga de un animal, no han obtenido nada, y los que pretenden que la absorción es rápida, no se puede vacilar. Naturalmente, se debe suponer que, en el último caso, el epitelio no estaba en las condiciones en que funciona habitualmente.

Por otra parte, nuestras conclusiones han sido confirmadas por las investigaciones más recientes de Pousson y Ségalas, en el hombre. En todos los casos en que la vejiga estaba sana, y los sujetos no habían experimentado la necesidad de orinar, no se ha encontrado el menor rastro de la sal de litio, instilada en la vejiga y buscada con el espectroscopio en la saliva y en la sangre.

Por consecuencia, nosotros admitimos que la vejiga está bien hecha para conservar y permitir, sin pérdida apreciable,

la acumulación de los productos que recibe, puesto que respetan la integridad anatómica y fisiológica de su epitelio. *No se debe, por tanto, contar con la absorción de los medicamentos y de los venenos por la vejiga sana.*

Cuando la vejiga está enferma, ya es otra cosa: entonces no hay duda, y si se inyectan en su interior sustancias activas con un objeto terapéutico, hay que tener presente que en estos casos es posible la absorción.

Absorción por el canal de la uretra y la mucosa prepucial.—M. Bazy pretende que la absorción por la *mucosa uretral* es muy activa, y, por nuestra parte, nosotros hemos comprobado que las inyecciones tóxicas, hechas sin lesión de la mucosa, en las primeras partes de la uretra del perro, van rápidamente seguidas de efecto.

Pero es no menos cierto también que cuando la mucosa uretral está enferma absorbe mucho mejor aún, y se tiene la prueba de ello en el hombre, cuando se introduce, por ejemplo, en ciertas circunstancias, bujías embadurnadas de belladona, con el objeto de calmar un dolor local.

La mucosa del prepucio y de la verga no absorbe lo mismo en todos los animales.

En el caballo está recubierta de un epitelio pavimentoso y protegida por un barniz de materia sebácea, que deben oponer algún obstáculo á la penetración de las sustancias extrañas; pero en el buey y en el perro, en particular, donde es rosácea y delicada, la absorción se hace mucho más fácilmente.

La mucosa glando-prepucial del hombre está en el mismo caso.

Mucosas uterina y vaginal.—La mucosa uterina ofrece todas las condiciones de una excelente vía de absorción, y hace ya

tiempo que Demarquay comprobó que el ioduro de potasio que se introduce en solución en el útero, puede encontrarse en las orinas al cabo de algunos minutos (dos á cuatro minutos cuando más). Pero entiéndase bien que no se ha recurrido á esta vía para administrar los medicamentos.

Solamente es útil saber que, muy absorbente ya cuando está sana, la mucosa uterina lo es aún mucho más después del parto, cuando viva, congestionada y vascularizada, muestra, al nivel de las inserciones placentarias, aberturas vasculares grandes, que no piden más que dejarse penetrar por cualquier producto.

En este momento es cuando hay que evitar los agentes tóxicos, que se pudieran querer emplear en lavados, con objeto de asegurar la antisepsia de la cavidad.

La *mucosa vaginal* absorbe con lentitud y, en opinión de Colin, hay que esperar varias horas para encontrar vestigios de ferrocianuro potásico en las orinas de una yegua en cuya vagina se introduce una esponja impregnada de esta sal. Lo mismo han sostenido otros autores respecto á las hembras de otras especies y á la mujer.

Pero si la mucosa vaginal absorbe mal en estado sano, no ocurre lo mismo cuando es asiento de un estado inflamatorio, que vascularizándola, la hace suficientemente absorbente para impedir que en tales casos se utilicen preparaciones medicamentosas muy activas.

Mucosa corneal y conjuntiva.—La córnea y la conjuntiva son lugares en que la absorción es particularmente rápida, y no es necesario introducir en el ojo mucho ácido prúsico ó de una solución de estricnina, para ver á los animales de experiencia presentar todos los signos de la intoxicación correspondiente y morir.

Hace ya bastante tiempo que los oftalmólogos señalaron la difusión de los efectos de los medicamentos que instilan en el ojo, y vieron, por ejemplo, que el empleo de la atropina, como midriático, iba acompañado de sequedad de la garganta, de sed, de trastornos visuales en el ojo sano, etc.

La eserina, la cocaína y otros medicamentos frecuentemente usados en oculística, son potentes modificadores generales, de los cuales hay que servirse con moderación, temiendo una absorción, siempre posible, por la conjuntiva.

Hasta parece, y no es inútil advertirlo aquí, que, entre estos agentes, la cocaína goza de la propiedad de aumentar considerablemente el poder reabsorbente del saco conjuntival (Chmeleff).

V.—ABSORCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR EL TEJIDO CONJUNTIVO SUBCUTÁNEO.—MÉTODO HIPODÉRMICO.—*INYECCIONES INTRAMUSCULARES*

Poder absorbente del tejido celular.—En la Escuela veterinaria de Lyon fué donde se erigieron las inyecciones hipodérmicas en método para la administración de los medicamentos.—Vulgarización y generalización de la hipodermia.—De las sustancias que se pueden introducir bajo la piel.—Empleo de los cuerpos grasos y de los aceites como vehículos.—Observaciones en favor del empleo de las inyecciones oleosas.—Experiencias contradictorias y enseñanzas que deben sacarse de ellas.—Los cuerpos cáusticos é irritantes se proscriben siempre.—La rapidez de absorción en el tejido celular es variable.—Manual operatorio y precauciones que deben tomarse para hacer las inyecciones hipodérmicas.—Soluciones destinadas á las inyecciones subcutáneas.—Elección de la región.—Ventajas é inconvenientes del método.—*Inyecciones intramusculares en el caballo*,

Poder absorbente del tejido celular.—Si se tiene en cuenta la importancia capital de los vasos linfáticos y sanguíneos en la absorción, se comprende inmediatamente la facilidad y la rapi-

dez con que debe penetrar toda substancia absorbible que se introduce en el tejido celular subcutáneo.

Este tejido, constituido por mallas muy flojas y muy dilatables, se considera como un anejo del sistema linfático, en el cual circulan los elementos de la linfa; estos son tomados y elevados por los canales linfáticos, que á su vez, por un procedimiento mal conocido, parece que nacen en el seno de las aréolas del tejido conectivo.

De tal suerte que, sin forzar mucho las analogías, se puede admitir que una inyección en el tejido celular subcutáneo equivale á una inyección intralinfática.

Pero, además, el tejido conjuntivo soporta numerosos vasos sanguíneos, de los cuales no saca probablemente ningún provecho para sí mismo, pero que, finos y delicados, pueden apoderarse de los productos vertidos en la redecilla muy permeable que representan.

Como rapidez absorbente, el tejido celular sigue inmediatamente á la vía respiratoria y, entre otras experiencias que sirven para demostrarlo, recordaremos las de Magendie, Claudio Bernard, Colin, Tabourin, Eulenburg, Gsell, etc.

Todos estos autores han estudiado la velocidad de absorción del tejido conjuntivo y del conjunto de sus experiencias, de las cuales nos hemos servido para indicar un promedio, resulta que los efectos medicamentosos pueden desarrollarse de cinco á doce minutos después de la introducción por esta vía.

Decimos de cinco á doce minutos *como término medio*, porque en ciertas circunstancias la duración puede ser inferior al minimum ó superior al maximum; como se verá por lo que sigue, hay que tener en cuenta factores importantes, que influyen en la rapidez de la difusión y de la aparición de los efectos.

Las consideraciones precedentes y la facilidad con que se pueden introducir medicamentos bajo la piel, bastan para dar un gran crédito al método hipodérmico entre los experimentadores y los terapeutas.

Más adelante se verá que presentan otras ventajas, que legitiman más aún este crédito.

Historia.—A fin de dar á cada uno lo que le pertenece, pero sin ninguna pretensión de hacer una historia completa del asunto, debemos recordar que fué en medicina veterinaria donde primero se usó el tejido conjuntivo para la administración de los medicamentos.

No es posible, en efecto, considerar como el origen del procedimiento, los hechos aislados que datan, por ejemplo, de 1664, y que nos enseñan que Pierce y Clarke dorinían á los perros introduciéndoles opio bajo la piel.

Tambiér se refiere que en 1844, un médico de Dublín, Rynd, había hecho algunas tentativas de inyección hipodérmica; pero á este paso podríamos decir igualmente que en 1785, el ilustre químico Fourcroy, se preguntaba ya por qué no se introducían bajo la piel sustancias activas, que encontrarían las condiciones de una absorción integral y determinarían seguramente todos los efectos de que son capaces.

En el número de Octubre de 1852, del *Journal de l'Ecole vétérinaire de Lyon* es donde se encuentra el primer estudio experimental acerca de la introducción de los medicamentos en el tejido celular subcutáneo; este estudio es debido á Tabourín, entonces profesor de dicha Escuela, que había hecho investigaciones numerosas y cuidadosas sobre este modo de medicación.

Estamos, pues, en nuestro derecho al reivindicar para nuestra Escuela la prioridad en lo que concierne al empleo clínico

del tejido celular subcutáneo para la absorción medicamentosa, tanto más cuanto que, aún antes del trabajo de Tabourín, la medicación hipodérmica estaba en auge en Lyon.

Hay que reconocer que el manual operatorio de nuestros clínicos era un poco primitivo y difería bastante del que se emplea desde que Alejandro Wood (de Edimburgo), se sirvió de la jeringa de Pravaz para inyectar sustancias activas bajo la piel; pero no por eso dejaba de ser hipodérmica.

Consistía, en suma, «en introducir los medicamentos en una bolsita ó en una excavación practicada en el tejido subcutáneo con una aguja de sedal ó con otro medio».

Nosotros reconocemos que semejante operación, ya pesada de practicar en los animales, no era muy á propósito para facilitar la vulgarización del procedimiento en medicina humana, y por eso es á Wood á quien se atribuye ordinariamente la creación del método hipodérmico.

Entre los médicos de Francia, Béhier y Couty fueron los primeros en seguir el rastro de Wood, y entre los veterinarios, encontramos como iniciadores á Saint-Cyr, Rey, Colin, Chauveau, Cagny, Kaufmann, Gsell y otros muchos más, cuya enumeración sería larga y enojosa.

Desde la vulgarización del empleo de los alcaloides en terapéutica, y en estos últimos años, desde que Brown-Séquard asentó las primeras bases de la medicación que lleva su nombre, el método hipodérmico ha adquirido una importancia enorme; la jeringa de Pravaz ha entrado en las costumbres, y en medicina humana como en medicina veterinaria, hay un número considerable de sustancias activas que se introducen por este medio bajo la piel para su absorción.

Substancias inyectables bajo la piel.—Lo mismo que para

las inyecciones traqueales, es indispensable saber bien, antes de recurrir al tejido conjuntivo subcutáneo, cuales son las sustancias que puede absorber y tolerar sin inconveniente. Desde luego deben eliminarse todos los agentes cáusticos, irritantes ó incapaces de penetrar en la circulación por esta vía.

A este propósito debe tenerse en cuenta que, en lo referente á su sensibilidad, el tejido celular subcutáneo está por encima de la mucosa traqueo-brónquica, porque hay ciertos alcaloides que gozan de un poder irritante local que se opone casi á su inyección bajo la piel, á causa del dolor muy vivo que determinan, los cuales se toleran mejor en la tráquea; tales son la digitalina y la quinina, por ejemplo.

Relativamente á la quinina, Kaufmann hasta aprecia que la administración intra-traqueal es preferible á la administración subcutánea y digestiva, porque, además de una absorción más rápida, hay la ventaja de una tolerancia bastante grande de la mucosa respiratoria para este medicamento.

Los líquidos miscibles con el agua y los sólidos en disolución, particularmente los alcaloides, son los agentes que convienen á la vía hipodérmica. Como vehículos, se recomiendan, sobre todo, el agua destilada, el alcohol y la glicerina, convenientemente diluïdos; el agua de laurel-cerezo, que asegura la conservación de las soluciones, y, en fin, pero con reserva, ciertos cuerpos grasos ó aceites de origen animal ó vegetal.

Inyecciones hipodérmicas de los cuerpos grasos.—El empleo de los cuerpos grasos, que acabamos de clasificar en la serie de los productos ó disolventes que pueden introducirse bajo la piel, no es admitido por todo el mundo; y, por las razones que dimos á propósito de su inyección en la tráquea, creemos también que importa evitarlo. Ni en el tejido conjuntivo, ni en las vías respi-

ratorias, conocemos elementos químicos capaces de hacer sufrir á las grasas la transformación preliminar indispensable para la absorción, y no comprendemos muy bien cómo, hasta cuando son emulsionables ó saponificables, los aceites que se introducen bajo la piel se absorben por los capilares y se asimilan por el organismo.

Sin embargo, especialmente en la medicina del hombre, las inyecciones oleosas forman la base de una práctica terapéutica diaria bastante seguida; permiten la administración de un número muy grande de sustancias, que sería muy difícil hacer tomar de otro modo, y cuyo valor medicatriz aumentan, al parecer (J. Roussel).

Entrando en la exposición de algunos hechos, lo cual no dejará de ser provechoso para los que estudian y tienen necesidad de ser enseñados, recordaremos que ya en 1886, el doctor J. Roussel (1), tratando de hacer inyectables el eucaliptol y las esencias antisépticas, había practicado en el hombre y en diversos animales, numerosísimas inyecciones de las diferentes especies de aceites vegetales ó minerales, puras ó sirviendo de vehículos á los agentes terapéuticos: pretende que estos agentes jamás produjeron ninguna lesión, ni subcutánea ni profunda.

En seguida vinieron las inyecciones hipodérmicas de soluciones oleosas creosotadas, que se han empleado mucho y se han recomendado en el tratamiento de la tisis tuberculosa por la ventaja que ofrecen de conservar el estómago de los enfermos; los trabajos de Gimbert (2) y de Burlureaux (3), son, entre otros

(1) J. Roussel, *Société de biologie*, 10 Noviembre 1888.

(2) Gimbert, *Gaz hebd. de méd. y de chir.*, 1889 y 1891.

(3) Burlureaux, *Ibid.*, Junio 1891 y *La pratique de la antisepsie dans les maladies contagieuses et en particulier dans la tuberculose*, París, 1892.

muchos, aquellos que no se deben olvidar á propósito de esta medicación.

En la misma enfermedad se han propuesto también inyecciones hipodérmicas de aceite aristolado (Nadaud, Quinquaud y Furnioux) (1).

El aceite alcanforado fué introducido bajo la piel por un médico berlinés, el doctor Alexander, que le atribuyó efectos particularmente favorables en el tratamiento de ciertas afecciones de las vías respiratorias (2).

En fin, Vigier, Balzer, Durand y Meunier han preconizado las inyecciones hipodérmicas de aceite de vaselina, de las cuales se han servido como vehículo del mentol, del timol, del eucaliptol, del iodoformo, de la creosota, etc.; pero este excipiente parece que se abandona cada vez más.

Se han usado, pues, y se usan mucho aún, vehículos grasos para la administración hipodérmica de ciertos medicamentos.

¿No tienen inconvenientes?

G. Daremberg, que ha ensayado las inyecciones de aceite de hígado de bacalao en los animales, declara que le han dado malos resultados en el cobayo y mediocres en el conejo.

Los cobayos morían casi todos con una peritonitis grasosa generalizada y acumulaciones de materia grasa, especialmente en el bazo; los conejos resistían más, pero cuando se les sacrificaba después de un mes de inyecciones oleosas cotidianas bajo la piel, se encontraban también en la autopsia infiltraciones de grasa y lesiones análogas á las de los cobayas (3).

(1) Nadaud, Quinquaud et Fournioux, *Société de biologie*, Junio, 1890.

(2) Según la *Semaine méd.* anejo, 1891.

(3) G. Daremberg, *Société de biologie*, 27 Octubre 1888.

A estas acusaciones formuladas contra un método que había preconizado él, Gimbert (1) respondió diciendo que lo que podía ser verdadero para los animales, podía no serlo para el hombre, en apoyo de lo cual invocaba las numerosas inyecciones de aceite de olivas que él había hecho á sus enfermos y que jamás resultaron tóxicas ni inflamatorias cuando el producto estaba bien puro. Pretendía, además, haber comprobado que el aceite introducido bajo la piel se emulsiona rápidamente y se absorbe con cierta rapidez.

Para Dujardin-Beaumetz (2) los aceites animales ó vegetales son excelentes vehículos; pero este sabio médico reconocía, sin embargo, que es difícil decir por qué mecanismo se hace la absorción subcutánea, y recomendó cierta reserva en su empleo.

Pero de otro lado, encontramos al doctor Perron (3), que despierta también en nosotros la prevención que tenemos respecto á las inyecciones hipodérmicas de los cuerpos grasos. De las observaciones personales de este autor resulta que tales inyecciones, si no van seguidas de inconvenientes inmediatos, no por eso dejan de ocasionar ciertas consecuencias locales que pueden perjudicar la vulgarización de la práctica hipodérmica.

Entre estas consecuencias, hay una que importa subrayar: Perron advierte que las regiones inyectadas sufren modificaciones que ocasionan en los tejidos una esclerosis muy notable. Esta transformación esclerosa resulta, al parecer, de un trabajo de cicatrización recaído en la piel y en la capa celular subcutánea y encuentra, entre otras causas, la no absorción total del excipiente aceitoso.

(1) Gimbert, *Ibid*, 3 Noviembre 1888.

(2) Dujardin-Beaumetz, *Soc. de Thera*, Diciembre 1891.

(3) Perron, *Bull. gén. de thera.*, 1891, t, CXXI.

Este se filtra por el tejido conjuntivo próximo y deja, en el sitio de la administración, un residuo que obra como cuerpo extraño y desaparece muy lentamente. Esto concuerda poco con las aserciones de Gimbert; pero veamos aún lo que dice, sobre el mismo asunto, el doctor Touvenaint (1).

Este experimentador ha tratado de averiguar la rapidez de absorción del aceite simple introducido bajo la piel, y de sus ensayos, realizados en los animales, resulta que esta absorción es muy lenta, si no es casi nula, puesto que, por ejemplo, se encuentra todavía aceite en el punto de la inyección quince horas después de la introducción de 10 centímetros cúbicos en el tejido celular.

Nosotros reconocemos, sin embargo, que la dosis es un poco fuerte y que los resultados hubieran podido ser algún tanto diferentes si la proporción de aceite hubiera sido más moderada.

Tentamos, pues, algunas razones para reservarnos á propósito de las inyecciones subcutáneas de aceite ó de preparaciones grasas, porque no son siempre inofensivas y es preciso tener en cuenta, no solamente la calidad y la asepticidad del producto, sino también la cantidad inyectada y la tolerancia de las diferentes especies.

Por esto persistimos creyendo que deben evitarse en la práctica y sólo emplearlas con mucha moderación y nunca de una manera muy seguida.

En fin, conviene añadir que, entre los excipientes grasos destinados á la preparación de los líquidos para inyecciones hipodérmicas, debe darse la preferencia á los aceites vegetales y animales, que se absorberían con mayor seguridad; en esto, al

(1) Touvenaint, *Bull. gén. de therap.* 1892, t. CXXII.

menos, están de acuerdo la mayor parte de los terapeutas; el doctor Perron cree que son los aceites animales los que exclusivamente convienen, y propone el uso del aceite de patas de buey.

En cuanto á los cuerpos cáusticos ó simplemente irritantes, cuyo uso está generalmente prescrito en hipodermia, se les introduce á veces bajo la piel, pero es para producir efectos locales y no para hacerlos absorber.

Rapidez de la absorción.—Después de haber dicho que el tejido conjuntivo subcutáneo absorbía fácilmente, y de haber dado algunos datos sobre las sustancias que se pueden introducir bajo la piel, llegamos naturalmente á investigar si la absorción y la difusión duran lo mismo con todos los medicamentos y en todas las circunstancias.

La respuesta á dicha cuestión es simple, porque, abstracción hecha, por el momento, de las circunstancias dependientes de la región elegida para la inyección, y abstracción hecha también del título de la solución, está probado físicamente que todas las sustancias no se difunden con igual facilidad.

Ahora bien, hay que reconocer que, en la absorción por el tejido conjuntivo, la diferencia de difusión puede acarrear la diferencia en la penetración.

No se mezclan bien y no se difunden fácilmente más que los elementos que tienen ciertas relaciones físicas y aun químicas; esto es lo que más atrás nos ha hecho admitir, *a priori*, la dificultad de penetración de los cuerpos grasos que se introducen en el tejido celular.

Hay, además, medicamentos de ligera acción astringente, que, aun pudiendo ser absorbidos (Lagneau), constriñen directamente los capilares y dificultan la absorción.

Por otra parte, esta vaso-constricción puede ser la consecuencia de una irritación local moderada, que obra por reflejo sobre los capilares del punto de introducción.

En una palabra, se registran diferencias notables en la rapidez de absorción de los medicamentos, diferencias que no se deben ciertamente á su grado de actividad, porque á concentración igual se ha comprobado, por ejemplo, que las soluciones de ferrocianuro potásico se difunden más rápidamente que las de estricnina; que las soluciones de cloruro de sodio pasan más pronto que las de sulfato de sosa (Weder).

Operando en las mismas condiciones, y comparando entre sí algunos alcaloides, Chouppe ha visto también en el perro y en el cobayo, que mientras bastaban cuatro ó cinco minutos á la apomorfina para producir sus efectos, hacían falta de diez á doce á la cocaína y de veinte á treinta y cinco á la estricnina.

En fin, es claro que la rapidez de aparición de los efectos depende también de la concentración de la solución y de la dosis inyectada, probablemente de la especie animal y del individuo y varía indudablemente con el punto del cuerpo en que se hace la inyección.

Técnica operatoria.—Ya no hay por qué hablar hoy del procedimiento de la excavación subcutánea; se emplea exclusivamente para las inyecciones hipodérmicas, la jeringa de cánula en pico de Pravaz, bien conocida de todo el mundo, cuyos modelos son ahora muy numerosos. Cuando es posible, se debe dar la preferencia á las jeringas fácilmente esterilizables, cuyas agujas, sobre todo, puedan ser, sin inconveniente, sometidas á la ebullición ó pasadas por la llama.

Además del modelo corriente, se encuentran, en efecto, instrumentos cuyo pistón de amianto ó de médula de saúco per-

mite sumergir todo el aparato en un poco de agua donde se le somete á una ebullición suficiente para la esterilización. Con él se dispone de agujas de platino iridiado, que se adaptan á todos los modelos y que tienen la inmensa ventaja de poderse flamear sin sufrir alteración. Pero á no ser para las vacunaciones, no se debe recurrir á estos instrumentos perfeccionados, porque son bastante costosos; sin embargo, cualesquiera que sean la jeringa y las agujas que se empleen, *es siempre de rigor la mayor limpieza.*

Una sola palabra nos queda que decir sobre la manera de practicar las inyecciones hipodérmicas.

Es prudente limpiar y desinfectar con un líquido antiséptico apropiado (solución fenicada, creolinada ó sublimada), el punto que debe atravesar la aguja; después, habiéndose levantado un pliegue de piel entre el pulgar y el índice de la mano izquierda, se hunde la aguja, con la mano derecha, perpendicularmente á la base del pliegue, sin mucha brusquedad, pero sin tuteos.

Después de la penetración en el hipodermis, se floja el pliegue, se mantiene la aguja y se empuja lentamente el pistón, con detenciones sucesivas, si la cantidad de líquido á inyectar es un poco considerable.

Una vez terminada la inyección, se retira la aguja, fijando la piel con la pulpa del índice izquierdo, que se aplica en seguida sobre la picadura para impedir la salida de una parte del líquido; durante este tiempo, la mano derecha ejerce ligeras fricciones ó malaxaciones sobre la parte en que está acumulado el líquido, para favorecer su difusión.

A veces hay que hacer varias inyecciones sucesivamente: en este caso, conviene mantener la aguja en su sitio y retirar la

jeringa que se vuelve á cargar y se reintroduce en seguida en el pabellón de la aguja; pero si el líquido es un poco irritante no inyectarlo totalmente en el mismo lugar.

No hay que olvidarse tampoco de que el espesor y la resistencia de la piel de las diferentes especies es variable y de que, por lo tanto, hay que tener dispuestas agujas bastante fuertes para los casos en que se trate de operar sobre animales cuyo cuero se deja atravesar difícilmente.

En el método de las inyecciones gaseosas subcutáneas, ideado por Brunschwig para el tratamiento de algunas enfermedades, de cuyo método nos ocuparemos al hablar de la aeroterapia, en lugar de agujas de inyección, se emplea un fuelle especial ó simplemente una bomba de bicicleta.

Soluciones que se emplean en hipodermia.—Las soluciones de que se va á hacer uso deben responder á las condiciones siguientes:

Deben prepararse poco antes, estar bien dosificadas y ser neutras ó ligeramente ácidas; límpidas, perfectamente puras y, sobre todo, exentas de mohos ó de cualquier clase de cuerpos extraños.

La adición de algunas gotas de una solución alcohólica de fenol ó de ácido salicílico es un medio de facilitar su conservación, pero es mejor no intentar siquiera conservarlas.

En los laboratorios hay siempre medios para preparar rápidamente una solución de alcaloide y efectuar, tan frecuentemente como sea necesario, las pesadas que hagan falta; pero para el práctico existen otros procedimientos que simplifican enormemente las manipulaciones y le dispensan del empleo de la balanza en la preparación de las soluciones activas que necesita y que le conviene preparar en el momento de usarlas.

Puede encontrar tubitos con pesos determinados de alcaloides; puede emplear gránulos dosimétricos ó, mejor, servirse de los discos de gelatina ó de azúcar de leche que se venden en las farmacias y cada uno de los cuales contiene un peso bien conocido de medicamento.

En la preparación de las soluciones importa, en cuanto sea posible, hacer disolver el principio activo en la menor cantidad de vehículo, á fin de evitar las inyecciones muy copiosas.

Por otra parte, el título de las preparaciones que se emplean habitualmente en el laboratorio, y que pueden servir en la práctica, está en relación con la actividad del medicamento. Se concentran lo más posible las soluciones de agentes poco activos, que deben administrarse á animales de mucha talla; por el contrario, se diluye proporcionalmente los que son á base de alcaloides enérgicos, que deben inyectarse á sujetos muy sensibles ó de pequeña talla. Véase, para algunos alcaloides, varios de los cuales se usan con bastante frecuencia, los títulos de las soluciones generalmente adoptadas:

Las soluciones de *cafeína* y de *antipirina* se hacen al tercio;

Las soluciones de *aloína*, de *quinina* (bromhidrato ó clorhidrato), de *tebaína*, de *tallina* (sulfato) y de *cinconidina* (bromhidrato) al 1/5 y al 1/10;

La solución de *cocaína*, para anestesia local, se prepara habitualmente al 1/20 y con frecuencia también al 1/50;

Las sales de *morfina*, de *apomorfina*, de *codeína*, de *apocodeína*, de *narceína* y de *pilocarpina* se disuelven al título de 1/50;

Se preparan soluciones al 1/100 con la *veratrina*, la *espartetina*, la *colchicina*, la *cicutina* y la *cantaridina*;

Las soluciones de *eserina*, de *atropina*, de *duboisina* y de *hiosciamina* se hacen al 1/500;

En fin, las soluciones de *estricnina*, de *digitalina* cristalizada y de *aconitina* (nitrato) se preparan al 1/1000.

Los títulos más frecuentemente empleados, para las sustancias de actividad media, son los de 1/50 y 1/100.

Por último, cuando se pueda hacerlo, y aunque esto no sea del todo indispensable, es bueno servirse de soluciones tibias, lo que indudablemente favorece mucho la absorción.

Elección de la región.—Aún no hemos hablado de la elección de la región, y, en realidad, las consideraciones relativas á ella, en ningún sitio se puede colocar mejor que después de la exposición del manual operatorio.

Aparte de las circunstancias en que el lugar de la inyección lo impone el asiento de la enfermedad, se debe elegir, para la práctica de la hipodermia, las regiones del cuerpo en que la piel es flexible, fácil de separar y poco espesa; donde el tejido celular es laxo y abundante y está poco cargado de grasa. Es preciso también, en lo posible, dar la preferencia á las regiones en que la vascularidad sea bastante grande, evitando, sin embargo, los puntos por donde pasen vasos de cierto calibre.

En fin, en las regiones de una sensibilidad muy grande no se practicarán nunca inyecciones hipodérmicas.

Estas son condiciones generales, á las cuales es conveniente sujetarse; por otra parte, están determinados de antemano los puntos del cuerpo que se pueden considerar como los sitios de elección ordinaria para la práctica de las inyecciones hipodérmicas.

En el caballo, es en la base del cuello, delante ó detrás de la espalda, en las paredes torácicas ó en los pechos donde se hacen habitualmente las inyecciones.

En el perro, la piel del dorso y de las partes laterales del

tronco ofrece bastante flexibilidad para permitir fácilmente la introducción de la cánula y de una cantidad considerable de líquido.

En el hombre, los puntos que toleran mejor las inyecciones, son las regiones dorsal y lumbar, en las nalgas y particularmente en la fosita retrotrocanteriana, que muchos autores recomiendan; pero se eligen con frecuencia la cintura, el abdomen, los muslos ó los antebrazos.

Ventajas de la hipodermia.—Las ventajas que se atribuyen al método hipodérmico, constituyendo su éxito, son las siguientes:

Cuando los instrumentos son buenos y la operación está bien hecha, se tiene la seguridad de una dosis precisa y, por consecuencia, se puede contar con una gran seguridad en la acción y los efectos producidos. La conservación de la integridad química de los medicamentos que se introducen por esta vía, está asegurada en gran parte, porque no hay, en el tejido conjuntivo, elementos bastante activos para alterarlos ó destruirlos.

Siendo la absorción total y rápida, no es necesario emplear dosis muy elevadas de sustancias, y de aquí la posibilidad de usar productos muy puros, que, aunque costosos, se reducen á un precio abordable por la cantidad mínima que se inyecta cada vez.

Es un procedimiento elegante, muy cómodo para el veterinario, no solamente cuando la ingestión estomacal está contraindicada, sino también cuando hay imposibilidad ó intolerancia, ó cuando el animal rehusa absolutamente dejarse medicar por la boca.

Este último caso puede presentarse cuando se trata de animales muy sensibles, malos ó difíciles, y también cuando se trata de administrar un medicamento á un animal joven.

Por otra parte, en medicina humana se ha recomendado frecuentemente el empleo de las inyecciones hipodérmicas en los niños, y Legroux (1) les ha reconocido numerosas ventajas.

Inconvenientes del método hipodérmico.—Pero esta medalla tiene también su reverso, en algunos inconvenientes, los más graves de los cuales son los accidentes locales consecutivos á la inyección, tales como ingurgitamientos flegmonosos, tumores, quistes, desprendimientos de la piel, infecciones sépticas ó purulentas, etc.; pero todo esto puede evitarse sujetándose á las reglas anteriormente expuestas, y, sobre todo, no haciendo uso más que de instrumentos en buen estado, limpios y perfectamente asépticos.

Nunca se es demasiado riguroso á este respecto, y por eso Cancalon y Maurange han expresado, inscribiéndolo á la cabeza de su pequeño *Formulario*, una proposición, á la cual convendría atenerse siempre:

«Sólo injectéis un producto esterilizado con un instrumento esterilizado y con las precauciones de asepsia y de antisepsia usadas en cirugía general (2)».

Tomando estas precauciones, especialmente en el caballo, se podría estar seguro, por lo menos, de prevenir los accidentes mortales, felizmente raros, de infección séptica, que han sido observados, á consecuencia de inyecciones hipodérmicas de alcaloide, por Delamotte (3), Steullet y otros.

El dolor local, producido por la picadura ó la inyección, es un inconveniente de importancia secundaria; pero con el cual

(1) Legroux, *Journ. de méd. et de chir. prat.*, 1892.

(2) Cancalon y Maurange — *Formul. de l'hypodermie*. Paris, 1894.

(3) Delamotte. — *Contribution á l'étude de la septicémie gangreneuse* (*Journ. de l'Ecole vét. de Lyon*), 1891.

es bueno contar, á fin de prevenir los movimientos de defensa de los pacientes y de no ser sorprendidos por los primeros signos de excitación que pueda despertar, sobre todo cuando se trata de un producto de acción irritante local.

* *Inyecciones intramusculares en el caballo.*—Hay medicamentos insolubles ó poco solubles en el agua que son muy solubles en el aceite, lo que permite introducirlos en el organismo á dosis bastante fuertes con un pequeño volumen de excipiente; tal ocurre, por ejemplo, con el alcanfor, el iodoformo, el bicloruro de mercurio, el guaiacol, la creosota, el fenol, el eucalipto, etc., teniendo, además, la ventaja de que bajo esta forma son dichos medicamentos menos irritantes y tóxicos, sin que por eso esté atenuada su acción terapéutica. Pero estas soluciones oleosas tienen el grave inconveniente de absorberse mal por la piel y hasta de provocar á veces abscesos tardíos difluentes, lo que les hace de difícil y peligrosa administración por inyección hipodérmica. El músculo, por el contrario, goza de una tolerancia casi absoluta, y realiza de una manera perfecta la absorción del agente terapéutico, hasta el extremo de que ciertas substancias insolubles en el aceite pueden ser emulsionadas y absorbidas bajo esta forma por el músculo muy fácilmente, tal vez por transporte leucocitario, como pasa con el aceite gris y el aceite al calomelano que se emplean en medicina humana para el tratamiento de la sífilis.

Basándose en estas consideraciones de índole general, aconsejan Marchal y Sejourant, en un reciente trabajo, el empleo de la vía intramuscular para la administración de algunos medicamentos, tomando siempre ciertas precauciones para la práctica de estas inyecciones intramusculares.

La operación debe ser rigurosamente aséptica y la inyección

profunda para que no provoque ninguna reacción. No deben herirse con la aguja los vasos, nervios y aponeurosis intramusculares ni deben tampoco englobarse en la solución. Las soluciones aceitosas inyectadas en los vasos provocarían muy fácilmente embolias.

Se emplearán de preferencia agujas de 5 á 6 centímetros de largo y de calibre suficiente para permitir el fácil paso de los aceites. Es muy recomendable la jeringa de pistón de vidrio. La aguja, manejada como una espada, se implantará, haciéndola deslizarse entre los dedos de la mano izquierda con un movimiento vivo y franco, en la región elegida, sin miedo de hundirla mucho. La región que mejor se presta á la práctica de estas inyecciones es la cara interna de la nalga, ó dos ó tres dedos por delante de la línea media de la región crural posterior, ó sea en el músculo semimembranoso. Otro sitio recomendable es la región pectoral de cada lado de la quilla esternal, á dos dedos próximamente, en el espesor de los músculos pectorales, cerca de su inserción en el esternón.

Como fenómenos consecutivos no suele observarse ninguna reacción apreciable, si el líquido inyectado ha penetrado en pleno músculo. A veces, aparece una ligera tumefacción los días siguientes á la inyección; la temperatura del sujeto se eleva; la región está dolorosa y edematosa; después, todo pasa, sin dejar vestigios. También puede desarrollarse un absceso, sea en seguida, y en este caso lo vacía una simple punción y la curación es rápida; ó sea al cabo de quince días, de un mes en ocasiones, y en este caso, la curación sólo se obtiene á la larga, á fuerza de variar los antisépticos y los irritantes. Las complicaciones tardías y graves ocurren cuando se hacen las inyecciones en puntos donde es de temer la necrosis aponeurótica,

especialmente en la región postero-externa del muslo. Puede sobrevenir la muerte por gangrena gaseosa.

Marchal y Séjournant terminan su estudio con la indicación de algunas fórmulas, que me parece útil trasladar á estas páginas. Se empleará de preferencia un aceite vegetal, sobre todo el aceite de ricino, porque es el menos falsificado, porque es el más barato y porque es uno de los más puros; su asepsia es fácil de obtener por el calor. Los medicamentos que van á incorporársele no deben disolverse en él hasta después del enfriamiento.

Las fórmulas son las siguientes:

Aceite iodado.

Iodo.....	5 gramos.
Aceite vegetal.....	10 c. c.

Aceite iodoformado

Iodoformo.....	1 gramo.
Eucaliptol.....	3 —
Aceite.....	30 —

Aceite biiodurado.

Protoioduro.....	1 gramo.
Aceite.....	10 c. c.

6

Biioduro de mercurio.....	1 gramo.
Aceite.....	50 c. c.

Aceite eterado.

Eter.....	} aa
Aceite.....	

Aceite alcanforado.

Alcanfor.....	10 gramos.
Guaicol.....	1 —
Eter.....	10 c. c.

disuélvase, fíltrese y después añádase:

Aceite.....	10 c. c
-------------	---------

Aceite creosotado.

Creosota.....	10 gramos.
Aceite.....	150 —

Aceite fenicado.

Fenol puro.....	2 gramos.
Alcanfor.....	1 —
Aceite..	10 gramos.*

VI.—ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR
LOS VASOS.—INYECCIONES VENOSAS Y ARTERIALES.
—*ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR
EL RAQUIS.—INYECCIONES RAQUIDIANAS*

Algunas palabras de historia *de las inyecciones vasculares*.—El método de las inyecciones venosas parece ser, sobre todo, un procedimiento de laboratorio.—Las inyecciones vasculares no debe considerarse que dan siempre los efectos puros de los medicamentos.—De las sustancias y de los vehículos líquidos que se pueden inyectar en las venas.—Técnica operatoria clínica.—Técnica de las inyecciones venosas en el laboratorio.—Inconvenientes é indicaciones de las inyecciones venosas.—Inyecciones arteriales.—Ensayos de Dawnsborn.—*Historia de las inyecciones raquídeas —Procedimientos de raquianestesia *

Historia *de las inyecciones vasculares*.—Cualquiera que sea el procedimiento de administración de los medicamentos, el primer resultado de su absorción es siempre su arribo al torrente circulatorio y su transporte por él. Lógicamente, se debía pensar en llevarlos directamente á los vasos, y así se ha intentado hacerlo desde tiempos muy antiguos.

Gubler refiere que fué en 1665, en Oxford, bajo el patronato del obispo de Exeter, cuando se tuvo la idea de introducir medicamentos en las venas de los animales, y que fueron los perros los que estrenaron el procedimiento.

Estos primeros ensayos hicieron pensar en el empleo de los mismos medios en el hombre; pero al principio quedó limitado el procedimiento á la transfusión sanguínea, que, durante mucho tiempo, fué la única indicación para la cual se recurrió á las venas.

A principios del siglo pasado, en 1802, fué cuando Scheel puso en práctica las inyecciones medicamentosas en el sistema vascular. Después ha sido mejor estudiada la cuestión, y para limitar á algunos nombres este esbozo de historia, diré, que, en medicina humana, donde el método ha sido mucho más estudiado que entre nosotros, hay que citar entre el número de sus servidores á Oré (de Burdeos), á Deneffe, á Van Vetter, y, más recientemente, al profesor Mayet.

En veterinaria se encuentran algunos trabajos dispersos sobre las inyecciones intravenosas, pero se trata más bien de investigaciones de laboratorio que de hechos clínicos.

Sin embargo, no sería justo olvidar los nombres de Rodríguez y de Chabert, que intentaron combatir el muermo con inyecciones venosas de amoníaco; los de Viborg, Gohier, Dupuy y Prévost, que después de ensayos preliminares, reconocieron numerosas ventajas á la administración intravenosa.

Utilización de las inyecciones venosas en el laboratorio.—A pesar de los esfuerzos de los iniciadores, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana, las inyecciones intravenosas no han adquirido derecho de ciudadanía, y todavía hoy es menester considerarlas como un procedimiento experimental corrientemente empleado en el laboratorio.

Pero desde este último punto de vista, el método de las inyecciones intravenosas puede prestar grandes servicios; es el que ha empleado y recomendado el profesor Bouchard para el es-

tudio fisiológico de las sustancias tóxicas, y sobre todo, para la evaluación del peso de cada sustancia que, por kilogramo de animal, puede producir la muerte ó un desorden funcional determinado.

Con el sabio profesor de la Facultad de París, debemos reconocer también que este método, casi tan fácil y expeditivo como el método subcutáneo, es más riguroso y merece ser empleado, no como procedimiento único, sino como medio general de investigación y control.

Por otra parte, si Bouchard reconocía que, desde cierto punto de vista, y para ciertos objetos, la inyección intravenosa puede preferirse á la inyección subcutánea, para las investigaciones experimentales en los animales, tuvo buen cuidado de estipular que no es todavía aplicable á la terapéutica, y que sería prematuro y temerario emplearla en la clínica, salvo en casos excepcionales.

De una manera general, y hasta nueva orden, estudiaremos este procedimiento de introducción de los medicamentos, más bien como medio de investigación, que como medio de tratar á los enfermos, cualesquiera que ellos sean.

Interpretación de las acciones medicamentosas que se obtienen después de inyección en las venas.—Hay que estar bien convencidos de que la inyección de una sustancia activa en una vena procura efectos rápidos, con dosis débiles y rigurosamente exactas; que si estos efectos están exentos de toda complicación de origen local y de las inherentes á la absorción, no es posible con este modo de administración, pretender desarrollar siempre los efectos puros de los medicamentos ó los efectos que producirían si fuesen administrados por otra vía.

Numerosas experiencias enseñan, por ejemplo, que en las

inyecciones subcutáneas la lentitud relativa de la absorción puede permitir la destrucción de una substancia que, introducida directamente en la sangre, hace aparecer desórdenes fisiológicos que no se observan cuando la introducción se hace bajo la piel.

Una inyección subcutánea de cuatro centímetros cúbicos de agua produce á veces albuminuria en el conejo, mientras que una inyección intravenosa, diez ó quince veces más considerable, sólo muy raramente determina los mismos efectos (Bouchard).

Cualquiera que sea la explicación que se dé, es lo cierto que, según han visto Rabuteau, Moreau, Gubler y otros, el sulfato de sosa y el sulfato de magnesia no determinan, por la vía venosa, los efectos que producen por el tubo digestivo.

Nosotros hemos comprobado que las manifestaciones fisiológicas de la apocodeína y de la apomorfina no se desarrollan con la misma marcha cuando la administración se hace por la vía hipodérmica.

Por esto es preciso adoptar absolutamente las ideas de los terapeutas que sostienen que el estudio de un medicamento no debe considerarse como completo hasta que se han comparado exactamente los efectos que produce por las diferentes vías de introducción ó de absorción, sin exceptuar la vía digestiva.

En efecto, no se debe olvidar que esta última es aquella á la que todavía se recurre con más frecuencia, porque es la más natural y porque es también la que tiene más probabilidades de modificar las manifestaciones medicamentosas, modificando quizá su principio activo.

Substancias que se pueden inyectar en las venas.—Tanto para la experimentación como para el empleo clínico, es bueno

saber lo que se puede inyectar en las venas y lo que jamás se debe introducir en ellas.

En principio, toda sustancia cáustica, todo producto que goza de un poder coagulante enérgico, ó reconocido capaz de alterar rápidamente los glóbulos sanguíneos, está prohibido para este uso.

Pero no hace falta, sin embargo, para establecer el cuadro de prohibición, basarse solamente en las comprobaciones hechas *in vitro*, porque es una verdad incontestable, que no escapó al profesor Mayet, que los hematies contenidos en los vasos, nadando en el plasma fisiológico, están provistos de una fuerza de resistencia considerable, que pierden en gran parte en el vaso de la experiencia.

De igual manera los agentes que habitualmente coagulan la sangre fuera del sistema circulatorio, encuentran, en los vasos, una resistencia y un obstáculo casi absoluto á la producción de este efecto.

En los vasos, los glóbulos están en su medio natural y gozan de medios de defensa numerosos; *in vitro* tienen tanta más tendencia á la alteración en contacto con los elementos medicamentosos cuanto que, espontáneamente y por el solo hecho de su salida del sistema vascular, son ya susceptibles de alterarse á la larga y disolverse.

Por otra parte, la sangre misma, cuando circula por el organismo tiene propiedades químicas particulares, cuyo resultado es hacer entrar el elemento extraño en una combinación preservadora, que enmascara y dificulta la acción nociva de los principios alterantes.

Son las materias albuminóideas las que gozan el papel esencial en la formación de estas combinaciones, y más adelante

veremos que la acción encarceladora que ejercen puede tener interés desde otro punto de vista también.

Luego no se deben aceptar sin reserva los resultados de las experiencias hechas en sangre contenida entre dos láminas de vidrio para sacar conclusiones relativas á las sustancias que pueden alterarla y no se deben inyectar en las venas.

Porque es sorprendente la multiplicidad de productos que se pueden introducir sin inconveniente en el sistema vascular, encontrándose en la lista algunos que la química y la experiencia *in vitro* señalan como susceptibles de alterar la composición del plasma ó de los glóbulos.

Por consecuencia, todos los alcaloides y la mayor parte de las sales ó sustancias solubles pueden inyectarse en la sangre, siempre que se tenga cuidado de preparar convenientemente las disoluciones y adoptar un grado de dilución en relación con la actividad y el poder alterante de cada producto.

Como disolventes, se emplean habitualmente el agua, el alcohol ó la glicerina.

Conviene recordar aquí que estos disolventes no dificultan los resultados ni provocan ningún accidente cuando se siguen las indicaciones precisas del profesor Bouchard, el cual ha establecido que, para los ensayos de inyecciones intravasculares de sustancias tóxicas, deberán disolverse estas sustancias, por kilogramo de animal, en menos de 90 centímetros cúbicos de agua, menos de 1^{cc}, 45 de alcohol absoluto y menos de 5 centímetros cúbicos de glicerina.

Estos datos, ya muy precisos, no son suficientes, y respecto al empleo del alcohol y [de la glicerina, añadiremos que estos dos vehículos sólo se usan en dilución acuosa al título del 20 por 100 para el alcohol absoluto y del 50 por 100 para la glicerina.

En fin, muchos cuerpos líquidos, puros ó diluidos, han sido inyectados en las venas sin grandes inconvenientes, y entre ellos la creosota, el guaiacol, la esencia de trementina, la esencia de mostaza, etc.; pero ésta no es una razón para que se piense en vulgarizar su empleo.

Técnica operatoria.—El manual operatorio requiere una instrumentación que no difiere de la que se usa en hipodermia y que debe reunir las mismas condiciones de limpieza y de asepsia.

La jeringa de Pravaz, provista de una aguja fina, es la más frecuentemente empleada para inyectar las soluciones medicamentosas en las venas.

Cuando la cantidad de líquido que ha de inyectarse es un poco considerable, como ocurre en la administración del cloral, se usa muy ventajosamente la jeringa del aparato de Dieulafoy ú otra jeringa de vidrio á la cual se adapte la aguja por medio de un tubo de caucho.

El uso de las jeringas de paredes opacas es muy defectuoso, porque no se ve el contenido y no se puede prevenir fácilmente la introducción de burbujas de aire, si las hay.

Se debe elegir de preferencia una vena alejada del corazón, para evitar los trastornos cardíacos que pueden producirse cuando llega muy bruscamente una substancia extraña, insuficientemente mezclada con la sangre; pero, en lo posible, conviene, por otra parte, dirigirse á un vaso bien saliente y bastante voluminoso, á fin de que la introducción de la aguja no sea muy difícil.

En el caballo, la posición y el volumen de la yugular, hacen darle la preferencia; en el perro, es mejor emplear las venas de las extremidades; en el cerdo, sólo son abordables las [venas auriculares.

En el hombre se recomiendan, por los partidarios de las inyecciones intravenosas, las venas del pliegue del codo ó del antebrazo.

Para la introducción de la cánula afilada, no hay ninguna necesidad de aislar el vaso; basta con hincharlo deteniendo la circulación por debajo del punto elegido, como se hace antes de la sangría, para facilitar la operación.

Una vez el vaso bien manifiesto, se introduce, de un golpe, la aguja sola, atravesando con ella la piel oblicuamente y teniendo buen cuidado de no ir demasiado lejos para no atravesar el órgano de parte á parte.

Antes de adaptar la jeringa al pabellón de la aguja, es indispensable asegurarse de que ésta se encuentra en el canal venoso, esperando la salida de una gota de sangre por la abertura exterior de la cánula, lo cual tiene, al mismo tiempo, la ventaja de expulsar todo el aire que contenga. Pero, aparte de este dato, se aprecia pronto la posición que ocupa la punta de la aguja, por su movilidad ó su fijeza; cuando está dentro del vaso, está libre y es fácil hacerla ejecutar algunos movimientos, lo cual no es posible cuando, por haber seguido una ruta falsa, está implantada en medio de los tejidos sólidos.

En los animales de piel espesa, se usarán con ventaja, en vez de cánulas punzantes, trócares cortos y muy finos, provistos de un mandrín de punta triangular bien acerada, lo cual hace la penetración en la vena mucho más cómoda; si se teme no poder atravesar la piel de un solo golpe, se puede practicar una incisión ligera con un escalpelo, incisión estrecha, lo justamente suficiente para facilitar la introducción de la aguja.

Una vez colocada la cánula en el sitio debido, se adapta la jeringa, que se tendrá cuidado de llenar exactamente, y en la

cual no debe haber burbujas de aire; después se quita el dedo ó el lazo que hacía ingurgitarse al vaso y se practica la inyección, empujando el pistón con un movimiento uniforme y una gran lentitud, á fin de obtener la mezcla gradual del medicamento con la masa sanguínea.

Si por azar, mientras se hace la inyección, se ve una burbuja de aire en la jeringa, hay que esforzarse por mantenerla arriba, contra el pistón, enderezando el instrumento. En este caso importa detenerse antes de que se vacíe todo el contenido.

Una vez terminada la operación, se retira la cánula, y habitualmente no quedan vestigios de la inyección ni de la picadura; apenas si se ve á veces una gotita de sangre rezumar al exterior, y eso carece siempre de importancia.

Todas las precauciones antedichas, son indispensables para evitar los accidentes; pero, ante todo, es preciso cuidarse mucho de la limpieza de los instrumentos, y sobre todo de la aguja, que se debe esterilizar perfectamente y que no se debe introducir en las venas hasta después del lavado y desinfección del punto de implantación.

*Para las inyecciones intravenosas de salvarsán, que en veterinaria se han ensayado ya en el tratamiento de algunas enfermedades, construye la casa Haupner, de Berlín, un aparato, fácilmente desinfectable, inventado por Reinecke, que lo describe de la siguiente manera (1):

Es un aparato compuesto de una probeta graduada, afilada en su extremidad inferior, á la cual se adapta el tubo de caucho, que á su vez se relaciona con la aguja. La extremidad superior está provista de un tapón de vidrio, que cierra herméticamente

(1) Reinecke.—*Zeitschrift für Veterinarkunde*, p. 557, Diciembre, 1912.

y hace suaves los frotamientos. Este tapón tiene un canal, una extremidad del cual se abre en el interior de la probeta, y la otra, situada lateralmente, puede ponerse en comunicación con un orificio abierto en el cuello de la probeta. Según que estos dos orificios se correspondan ó no, el aire entra en la probeta y el derrame tiene lugar ó es imposible este derrame. La inyección puede así interrumpirse y volverse á empezar por un simple movimiento rotativo del tapón, sin riesgo de que penetre aire en el tubo de caucho.*

Técnica de las inyecciones venosas en el laboratorio. — Para las inyecciones venosas que frecuentemente se practican en los laboratorios, tal como las recomienda el profesor Bouchard, se dispone de medios más especiales, que permiten practicar inyecciones más copiosas y de mayor duración, lo cual es indispensable en la determinación del equivalente terapéutico ó tóxico de los productos medicamentosos.

Los datos que vamos á dar sobre estos métodos de investigación, que sirven también para la determinación del grado de toxicidad de cualquier producto, completarán la exposición precedente.

El animal que se emplea con más frecuencia en estos estudios experimentales, es el conejo; pero también se usa el perro, y nosotros hemos experimentado en sujetos de otras especies: carnero, cabra, utrero ó caballo.

En el conejo es fácil introducir la cánula-aguja de la jeringa de Pravaz en una de las venas marginales de la oreja, que se puede inmovilizar por medio de pinzas. Se adapta en seguida la jeringa al pabellón de la aguja tantas veces como sea necesario, ó mejor es colocarla para que la inyección se haga automáticamente.

Para esto, Dastre ata la cánula auricular al recipiente que contiene la solución inyectable, por medio de un tubo de caucho. El recipiente es un vaso graduado, mantenido en un termostato, lo que le permite elevar la solución al grado conveniente, unos 45° , próximamente, de manera que en el momento en que penetre en la vena, cuando se haya enfriado ligeramente en los conductos de caucho, su temperatura sea de $39^{\circ},5$.

El líquido se introduce en la vena por un soplete, obtenido con un aparato de Richardson, cuya pera se maneja con la mano, y el cual se pone en relación con el recipiente por intermedio de un segundo tubo.

Este procedimiento, del cual se sirvieron Dastre y Loye para practicar el lavado de la sangre, por medio de la solución salada fisiológica, conviene también para toda clase de investigaciones por inyección intravenosa.

En el laboratorio de fisiología, nosotros empleamos corrientemente este dispositivo:

El líquido que ha de inyectarse está contenido en una bureta graduada, de llave ó de pinza de Mohr, provista de un tubo de caucho, en cuya extremidad se fija la cánula punzante.

Por la sola acción del peso es como cae el líquido en el vaso, con una velocidad que se regula fácilmente por medio de la llave ó de la pinza; también se puede hacer variar la presión, si es necesario, desviando la bureta sobre el tallo vertical del soporte en que está fija.

La aguja puede implantarse directamente en la vena, y eso es lo que hacemos ordinariamente cuando experimentamos en el buey, la cabra ó el carnero; pero cuando se trata del perro ó del conejo, que es el caso más corriente, operamos de otra manera.

La cánula de vidrio de una especie de cuentagotas de caucho, previamente llena de agua, se introduce y fija en la vena facial ó en la maxilar externa, en el perro; en la yugular, por encima del punto de inserción de la facial, en el conejo.

En el caucho de este pequeño cuentagotas, así colocado, es donde se introduce la aguja fina de Pravaz.

Esta operación, preliminar para la introducción de la cánula, ocasiona muy pocos perjuicios y no influye nada en los resultados de la experiencia; hemos visto, y desde hace mucho tiempo, emplear este procedimiento á Arloing, y nosotros mismos le hemos empleado numerosas veces, sin tener jamás accidentes.

Apresurémonos á añadir que el empleo de un cuentagotas, intermediario entre la cánula y el vaso, no es indispensable; pero asegura la fijeza del aparato en la vena y da una garantía absoluta para la buena marcha de la operación, cualquiera que sea el tiempo que dure.

Temperatura y reacción de los líquidos á ensayar.—Hemos comprobado, como Bouchard, que la temperatura y la reacción de los líquidos á ensayar no tienen mucha importancia; nos ha ocurrido frecuentemente inyectar los mismos productos, débilmente ácidos ó débilmente alcalinos, con ó sin neutralización, á las temperaturas medias de 16 á 20 grados y á las de 30 á 35°, sin apreciar variaciones notables en los resultados.

Velocidad de inyección que debe adoptarse.—El factor velocidad es muy influyente, y es con él, sobre todo, con quien hay que contar en el estudio de los efectos producidos por las inyecciones intravenosas.

Es una particularidad perfectamente puesta en evidencia por los estudios de Dastre y Loye y sobre la cual nosotros mismos hemos insistido después de estos experimentadores.

A consecuencia de ensayos comparativos numerosos, hemos adoptado, como velocidad de inyección, un derrame medio de un centímetro cúbico cada veinte segundos, y en la mayor parte de las investigaciones, hemos observado que esta velocidad es la que justamente conviene, porque si importa no ir más deprisa, también importa no ir más lentamente.

En efecto, para ciertas sustancias poco tóxicas, la lentitud de la inyección debe tener forzosamente un límite, más allá del cual el veneno, llegando muy diluído y en pequeña cantidad, puede tener tiempo de eliminarse á medida de su introducción.

Para las inyecciones intravenosas y para las sustancias que ponen en juego la actividad de los órganos eliminadores, lo cual se observa generalmente, es preciso, en la relación de la velocidad de inyección con los efectos, admitir un punto cero. Esta relación no hemos podido determinarla exactamente; pero entre ella y la velocidad máxima debe encontrarse un intermedio que presente las ventajas siguientes:

1.º La ausencia de trastornos que puedan achacarse á la entrada muy brusca de un liquido extraño en la sangre. Estos desórdenes, sobre todo cardíacos y vasculares, pueden no ser mortales inmediatamente, pero como introducen en la experiencia elementos extraños, deben evitarse.

2.º La impregnación lenta y gradual del organismo, poniendo al abrigo de los choques nerviosos, consecutivos al contacto muy brusco de una sustancia extraña con los grandes centros funcionales.

3.º El desarrollo progresivo de los síntomas, que permite analizarlos todos y conduce casi insensiblemente á la muerte del sujeto.

Es evidente que hay que contar también con el grado de di-

lución de las sustancias que se ensayan; le suponemos siempre proporcional y en una misma relación, porque á igual velocidad de inyección, es fácil modificar el grado de toxicidad de un producto; basta para ello concentrar la solución, de tal suerte, que en un tiempo muy corto, una dosis considerable de veneno llegue en masa á los elementos reaccionales y produzca efectos inmediatos.

Podemos, pues, añadir que las tres condiciones precedentes, que deben realizarse por una reglamentación conveniente de la velocidad de inyección, deben realizarse también por la adopción de soluciones convenientemente tituladas.

Ajustándose á las reglas precedentes, se utilizarán, con gran ventaja, las inyecciones intravenosas para el estudio fisiológico de los medicamentos y para la determinación del equivalente terapéutico y tóxico de cada uno de ellos.

Inconvenientes, ventajas é indicaciones de las inyecciones intravenosas.—Si las inyecciones intravenosas ofrecen las ventajas de una dosificación precisa y de una acción rápida, segura y completa de los medicamentos, lo que también puede obtenerse con otros modos de administración, tienen, además del empleo riguroso de precauciones bastante minuciosas, no pocos inconvenientes que hacen difícil su vulgarización en la práctica.

No es posible olvidar, en efecto, que se introduce el instrumento en un órgano delicado; que se corren los peligros de originar desórdenes cardíacos y vasculares, siempre desagradables; que es posible ver al contacto del líquido, formarse coágulos, etc.; que, en fin, como consecuencias lejanas, se han señalado á veces el trombo y la flebitis.

Sin embargo, varios terapeutas y clínicos siguen fieles á las

inyecciones intravasculares y las recomiendan en algunos casos especiales.

Por ejemplo, Mayet ha agrupado como sigue las indicaciones de este procedimiento de administración:

1.ª Para reparar el déficit, después de una pérdida considerable, sea de sangre en totalidad ó sea de una notable proporción de su parte serosa (en el cólera ó después de las hemorragias graves, por ejemplo).

2.ª Para favorecer la eliminación de ciertos principios tóxicos, haciendo pasar por las vías circulatorias, y por consecuencia por los riñones, una gran cantidad de líquido que los arrastra disolviéndolos.

3.ª Para introducir en las vías circulatorias ciertas sustancias medicamentosas, á fin de conseguir que su acción sea más pronta y más segura.

También Kaufmann parece ser partidario de las inyecciones intravenosas, que quisiera ver entrar en la práctica veterinaria y á las cuales considera menos peligrosas y menos difíciles de lo que se piensa generalmente.

A pesar de esto, y hasta nueva orden, nosotros osamos creer, sin embargo, que á parte de los servicios incontestables que prestan en la experimentación del laboratorio, las inyecciones intravenosas no constituyen un procedimiento de administración que deba vulgarizarse.

Inyecciones intraarteriales.—Al hablar de los vasos como vías para la administración de los medicamentos, nadie piensa en las arterias, á las cuales parece particularmente peligroso tocar; por eso, hasta ahora, sólo hemos hablado de inyecciones intravenosas.

Sin embargo, algunos prácticos han sido lo suficientemente

audaces para intentar inyecciones arteriales de soluciones salinas y entre ellos, no citaremos más que á Roberto Dawnborn, exponiendo algunos de los hechos referidos por este autor.

Ya hemos visto que se aconseja la vía venosa en las circunstancias en que se quiere caminar muy deprisa y los otros medios de administración parecen demasiado lentos; pues precisamente para ir todavía con más rapidez es para lo que Dawnborn tuvo la idea de utilizar las arterias, apreciando, lo cual nos parece extraordinario, que cuando amenaza la muerte se pierde tiempo recurriendo á las venas.

En los casos de hemorragias graves, de choque, de cólera, etcétera, el método arterial está llamado, según él, á reemplazar la administración venosa.

Implanta una aguja hipodérmica, lo más fina posible, en la arteria femoral común é inyecta así con lentitud, por medio de una jeringa de Davidson, unos 500 gramos de un agua previamente hervida, que contenga cloruro de sodio en la proporción del 6 por 1000. Dawnborn insiste en que el líquido que se va á inyectar esté muy caliente, y fija 45° como temperatura conveniente, pretendiendo que los efectos del calórico son maravillosos para estimular el corazón y las fibras de los vasos.

Sin embargo, habiendo previsto que se le harían objeciones respecto á la acción de introducir una aguja en una arteria, respondió de antemano invocando el procedimiento de Mac Ewen para el tratamiento de los aneurismas, procedimiento que consiste en clavar agujas en la bolsa aneurismática.

Nosotros no tenemos ninguna autoridad para apreciar el valor de este argumento; pero, á primera vista, nos parece, á pesar de todo, que horadar una arteria no es una operación tan baladí como pretende Dawnborn.

**Historia de las inyecciones raquídeas.*—Este procedimiento se ha ideado casi exclusivamente con el objeto de anestesiar el tercio inferior en el hombre y posterior en los animales domésticos. Es un procedimiento moderno y todavía de práctica muy difícil. Un médico de Nueva York, Leonard Corning, fué su verdadero autor; pero hasta que Quinche, en 1895, dictó sus leyes científicas, puede decirse que no se empezó á ensayar. Este sabio hizo dos demostraciones que asentaron la raquianestesia sobre bases firmes: 1.^a, su inocuidad, cuando se practicaba bien; y 2.^a, su gran valor diagnóstico. Los clínicos que principalmente han practicado la raquianestesia en el hombre desde esta época, han sido, según el doctor Raffaello, Odier, Sicard, Jabouley, Jacob, Bier, Doleris, Marx y Brun.

Cuillée y Sendrail, de la Escuela de veterinaria de Tolosa (Francia), introdujeron el método en veterinaria en 1911. Practican estos autores la punción al nivel del espacio lombo-sacro. Meunierat ha demostrado que esta elección no es acertada. De un modo semejante, sin embargo, operan Podasca, Saccani, Baldoni, Gaienski y Polonski, que son los veterinarios que han utilizado con mayor éxito la raquianestesia en los animales domésticos. Todos estos autores se han valido de la cocaína en sus ensayos de raquianestesia. Torri (1905), empleó la tropococaína, y Negri (1907), la cocaína, la tropococaína y la estevaína, de cuyo estudio comparativo no dedujo ninguna consecuencia favorable al método.

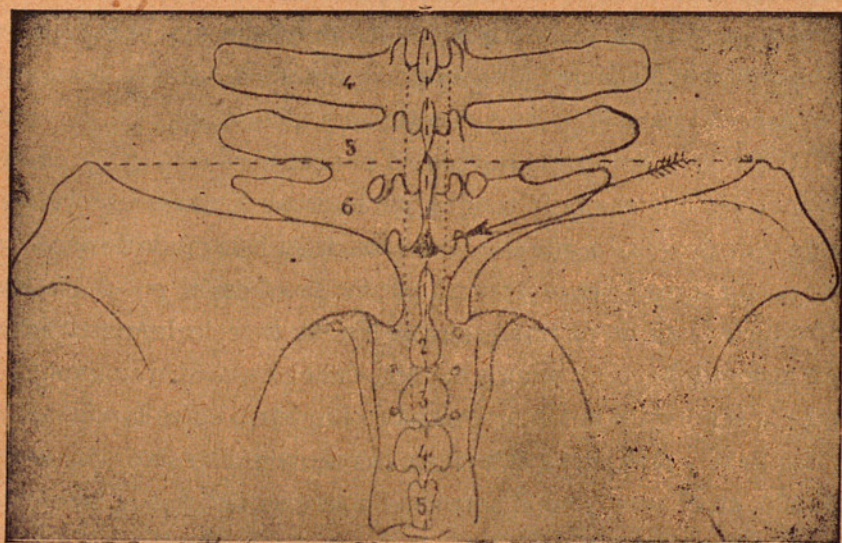
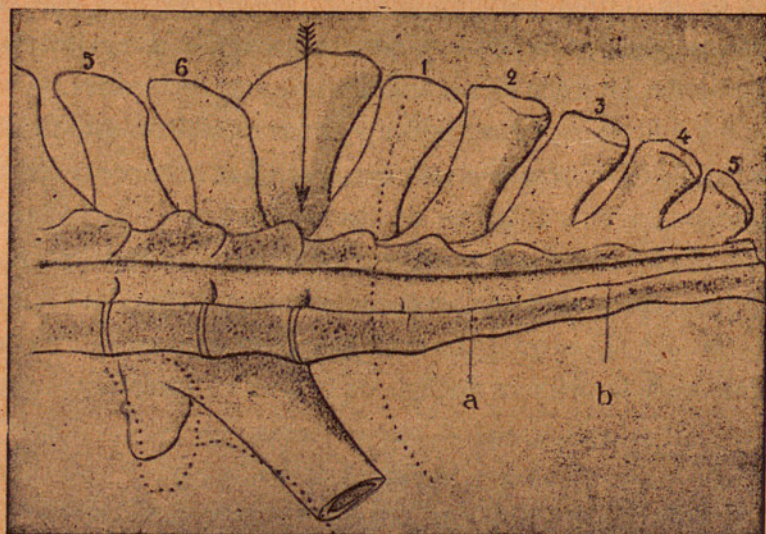
Procedimientos de raquianestesia.—Hay varios, citándose, entre los más importantes, el de Sicard, el de Sendrail y Cuillée, el de Baldoni y el de Lepina (L. y E.). Aquí sólo nos ocuparemos de los dos más modernos, que han depurado á los otros de algunos de sus defectos, y son por eso mismo los más

aceptables: el método de Raffaello, que es una derivación de otros y se aplica á todos los animales domésticos; y el método del estudiante Mennerat, que implica una modificación técnica y es especial para el perro y el gato.

Raffaello (1) emplea la novocaína porque considera que, poseyendo las mismas propiedades que la cocaína, es menos irritante y menos tóxica que ella. Para practicar este modo de analgesia, es necesario encontrar un punto de elección en el cual introducir la aguja de una jeringa. En la especie humana se han encontrado como puntos de elección el espacio que existe entre la segunda y la tercera vértebra lumbar ó entre la cuarta y la quinta y más raramente entre la quinta y el sacro. En el caballo, en el buey y en el perro se ha reconocido que el punto de elección es casi exclusivamente el espacio lumbo-sacro, que forma una excavación limitada anteriormente por la apófisis espinosa de la última vértebra lumbar, posteriormente por la apófisis espinosa de la primera vértebra sacra y lateralmente por los bordes internos de los ángulos internos de los ilios.

En los solípedos, según Cuillée y Sandrail, se sale pronto al encuentro de la línea media del cuerpo con una línea recta ideal que une los ángulos internos de los ilios (véanse las figuras 5.^a y 6.^a). En los bóvidos se puede seguir el mismo método que en los équidos. En ellos es posible encontrar, según Torri, el punto de elección, en el centro de un triángulo, cuyo vértice está en la extremidad de la primera apófisis de la cresta supsacra y cuya

(1) Raffaello.—Contribución al estudio de la analgesia raquidiana en Cirugía veterinaria con la novocaína —Il nuovo Ercolani, XVII, 193-197; 209-214; 225-230; 241-246; 257-261; 273-275; 10, 20 y 31 de Mayo y 10, 20 y 30 de Junio de 1912.

Fig. 5.^aFig. 6.^a

base sea una línea que una los dos ángulos anteriores externos de los ilios (véase la figura 7.^a)

En los carnívoros (fig. 8.^a) puede determinarse siguiendo dos métodos. Baldoni elige como punto de elección el centro de un triángulo, cuyo vértice esté en la apófisis espinosa de la última vértebra lumbar y la base de una línea que una la extremidad más saliente del borde posterior de los ángulos iliacos anteriores internos. Cuillée, Sandrail y Torri lo establecen en el punto

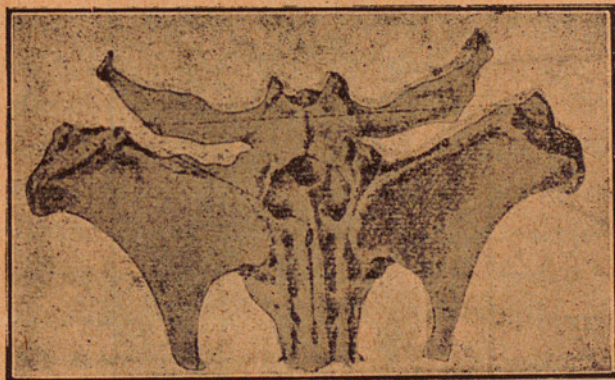


Fig. 7.^a

de encuentro de la línea media del cuerpo con otra línea tirada de uno á otro de los puntos más salientes de los bordes posteriores de los ángulos iliacos anteriores internos.

En la novocainización medular, que ya hemos visto que ha de practicarse en el espacio lumbo-sacro, hacen falta agujas de diversas longitudes y jeringas de capacidad variable. Las agujas para los équidos pueden tener una longitud de 15 á 17 centímetros y para los perros de 10 á 12. La capacidad de las jeringas será de 5 á 10 c. c. para los équidos y los bóvidos y de 2 á 5 para los perros. No es necesario decir que tanto las agujas como

las jeringas deben estar perfectamente esterilizadas. El punto donde se va á practicar la inyección se prepara como un campo operatorio. Si se trata de un caballo ó de un buey, se implanta la aguja, estando acostado el animal, á un centímetro ó centímetro y medio del lado del punto de elección, de manera que se evite tocar á los ligamentos supespinosos é interespinosos. En

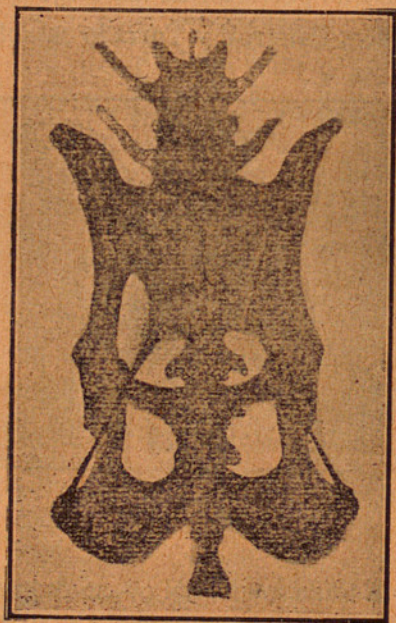


Fig. 8.ª

los perros se pueden atravesar estos ligamentos fácilmente con la aguja, y la implantación puede hacerse en la línea media. La penetración de la aguja en el espacio subaracnoideo está indicada por el derrame del líquido céfalo-raquídeo. Se procede entonces á la inyección de la solución de novocaína, previamente esterilizada por la ebullición, y después de haber retirado la aguja, se cierra la picadura con colodión.

Seguidamente relata Rafaello hasta 18 experiencias y de ellas deduce los resultados de la analgesia medular. Los efectos de la inyección se manifiestan más ó menos rápidamente, según el título de la solución y la cantidad inyectada. Si la solución está bien dosificada, aparecen fenómenos de incoordinación en uno ó dos minutos, los cuales conducen á la analgesia paraplégica, que sobreviene de los 10 á los 15 minutos. Cuando la dosis es muy fuerte se pueden producir fenómenos tóxicos. En el primer caso, la respiración se hace un poco profunda, conservando, no obstante, su ritmo normal; el corazón aumenta ligeramente de frecuencia; la temperatura permanece normal ó se eleva algunas décimas de grado. La sensibilidad desaparece en casi toda la mitad posterior del cuerpo. Entre la zona analgésica y la zona sensible no existe un verdadero límite, pues se observa un grado de analgesia que va decreciendo de atrás á adelante. En la parte posterior la insensibilidad es siempre completa y profunda. La extensión de la zona analgésica por delante está aumentada cuando se sobreeleva de tercio posterior; es tanto más marcada cuanto más extensa es la solución que se utiliza.

La duración de la analgesia está en relación con la cantidad de novocainá inyectada; puede prolongarse de veinte minutos á hora y media. En cuanto cesa la acción de la novocaína, se levanta á los animales y marchan normalmente al cabo de algunos minutos. Los inconvenientes y peligros que ofrece el método son varios. Entre ellos deben citarse: la parálisis del esfínter anal, la muerte del animal por parálisis cardíaca y respiratoria, accidente que el autor no ha notado jamás, y parálisis que pueden sobrevenir por picadura de la médula. La dosis á inyectar no puede fijarse por kilogramo de animal, porque la cantidad activa de novocaina disminuye con el aumento de peso. De sus

experiencias deduce el autor que en los équidos es preciso inyectar de 4 á 8 centímetros cúbicos de una solución al 5 por 100, en los perros de 2 á 4 centímetros cúbicos de una solución al 3 por 100 y en los conejos de 1½ á 1 centímetro cúbico de una solución al 2 por 100. La analgesia lumbar está indicada en todas las operaciones que se practican en la mitad posterior del cuerpo (castración, ovariectomía con laparotomía, histerectomía, resección intestinal, hernias, etc).

Las conclusiones que saca Raffaello de su trabajo son las siguientes:

1.ª La analgesia raquidiana, con dosis suficiente de novocaína, es completa, profunda y casi siempre está extendida por la mitad del cuerpo.

2.ª La duración de la analgesia es proporcional á la dosis.

3.ª Todos los animales domésticos son sensibles á la acción de la novocaína.

4.ª No se observa ningún inconveniente ni durante ni después de la analgesia.

5.ª La analgesia raquidiana con la novocaína es práctica y es más económica que con los otros sucedáneos, lo que la hace útil en la cirugía veterinaria corriente.

El método de Mennerat (1) es más personal y se separa del de Sendrail y Cuillée, seguido fielmente por casi todos los autores, porque considera que al nivel del espacio lombo-sacro, indudablemente muy fácil de señalar, y esto es una ventaja, el saco dural es muy estrecho, según demuestra la fig. 9.ª, y si la aguja penetra fácilmente en el canal vertebral, en cambio tiene pocas

(1) Mennerat.—Nuevo método de raquianestesia del perro y del gato. *Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire*, XCI, 85-95. 28 Febrero 1914.

probabilidades de puncionar las meninges: los líquidos inyectados pasan al canal raquídeo y no al espacio subaracnóideo, y por este motivo es incierto en sus resultados el método de Sendrail y Cuillée. Mennerat practica la punción entre la sexta y la

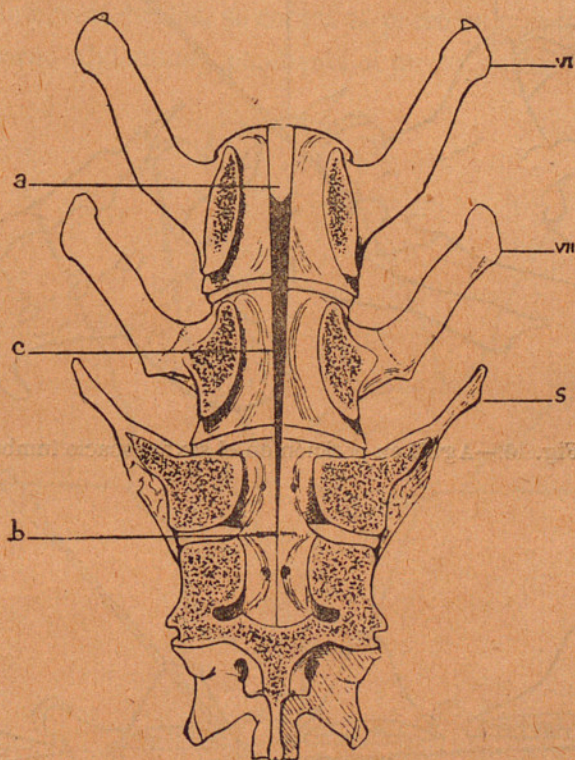


Fig. 9.^a.—Corte horizontal semiesquemático: *a*, terminación de la médula; *b*, terminación del saco dural; *c*, líquido céfalo-raquídeo.

séptima vértebras lumbares, como en el procedimiento de Lepina (L. y E.); pero, en lugar de introducir la aguja en la línea media, la pasa por el lado de la apófisis espinosa de la séptima vértebra lumbar (fig. 10.^a), y cae necesariamente en el saco dural, cuyo diámetro corresponde sensiblemente al del agujero

vertebral, dejando paso á la aguja. Esta aguja tiene 8 centíme-

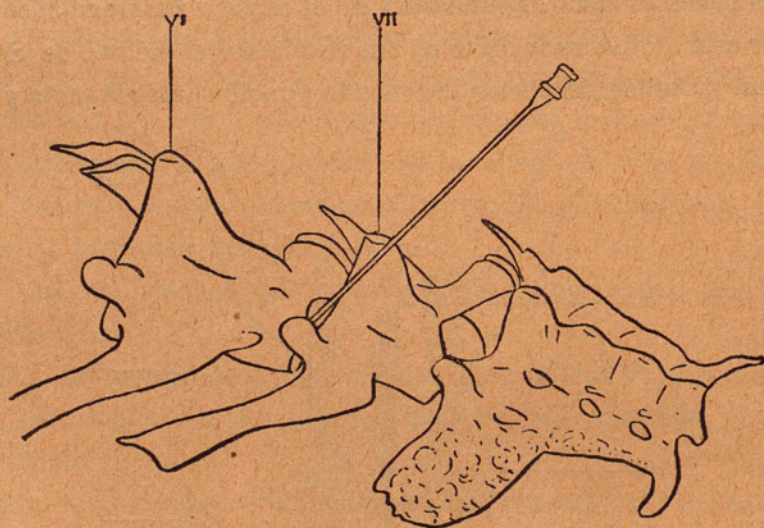


Fig. 10.—Aguja en posición en el sexto espacio lumbar.

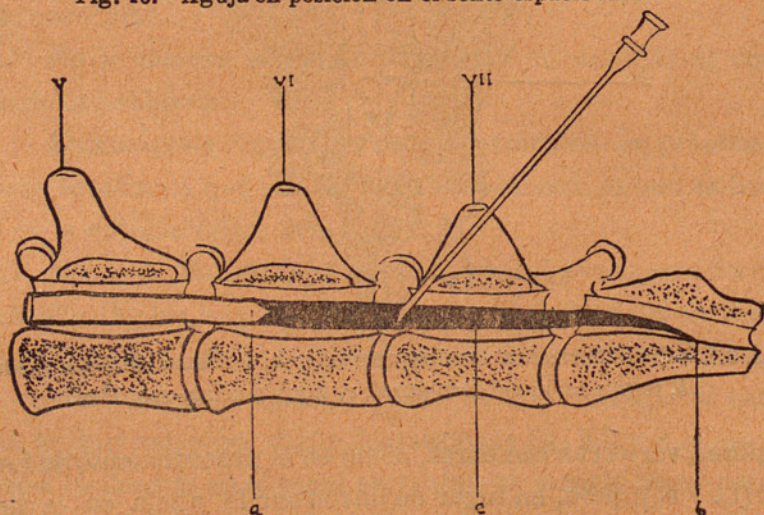


Fig. 11.—Corte medio semiesquemático.

tros de longitud en los perros gruesos y 5 centímetros en los pequeños, aunque no deba penetrar más que la mitad próxi-

mamente de esta longitud: así es posible darse cuenta mejor de la dirección oblicua que hay que dar al instrumento (fig. 11.).

Mennerat ha imaginado un modo especial de sujeción. Para obtener una gran flexión del raquis y el agrandamiento de los espacios intervertebrales, se coloca al perro en una mesa en posición esterno-abdominal, pendiente el tercio posterior por uno

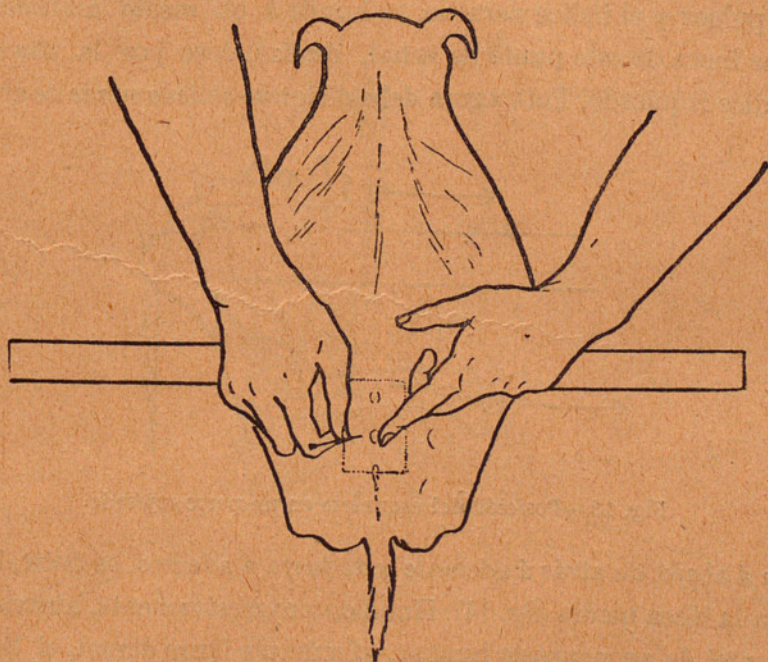


Fig. 12.—El índice izquierdo señala la apófisis espinosa de la séptima vértebra lumbar.

de los bordes de la mesa y los miembros posteriores dirigidos hacia adelante y reunidos el uno al otro por un lazo colocado por encima del corvejón; en esta posición, la región lumbo-sacra debe ser perpendicular al suelo (fig. 12 y 13).

La técnica de la operación es la siguiente: Después de haber jabonado, afeitado y desinfectado la región lombo-sacra, el ope-

rador se coloca al lado izquierdo del sujeto, con el dorso en contacto de la cabeza del animal (fig. 12). Desliza el *índice de la mano izquierda*, de atrás á adelante, sobre las apófisis espinosas de la región sacra, que están soldadas (fig. 10), franquea el espacio lumbo-sacro y cae sobre la apófisis espinosa de la séptima vértebra lumbar (*punto de señal*). La aguja, mantenida entre el pulgar y el índice derecho, se hunde á un *medio centímetro* por fuera de este punto de señal, deslizándose por la uña del índice izquierdo. Esta aguja debe dirigirse *oblicuamente de arri-*

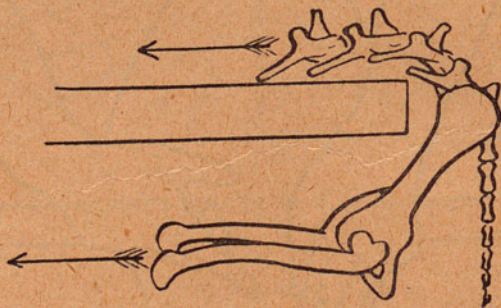


Fig. 13.—Posición del esqueleto en un perro sujetado.

ba á abajo, de atrás á adelante y de fuera á adentro, es decir, hacia la línea media (fig. 14). Hundida progresivamente, atraviesa la piel, la aponeurosis lumbar, el músculo largo dorsal, el ligamento interlaminar y, en fin, el saco dural; raramente se derrama el líquido céfalo-raquídeo, pero la punta de la aguja, tocando á los nervios de la cola del caballo, los irrita sin herirlos, lo que provoca una reacción de parte del animal. Esta *defensa brusca* indica que la aguja está en buena posición y que se puede entonces hacer la inyección.

Mennerat ha experimentado con la *cocaína*, la *estovaina* y la *novocaína*. Las soluciones de cocaína se alteran fácilmente;

deben prepararse en el momento del empleo ó conservarlas en ampollas especiales de color azul. Las dosis de *cocaína* empleadas, son: Perros grandes: 10 á 15 centigramos en 5 á 8 centímetros cúbicos de agua hervida; perros de talla mediana: 6 á 10 centigramos en 3 á 5 centímetros cúbicos de agua hervida; pe-

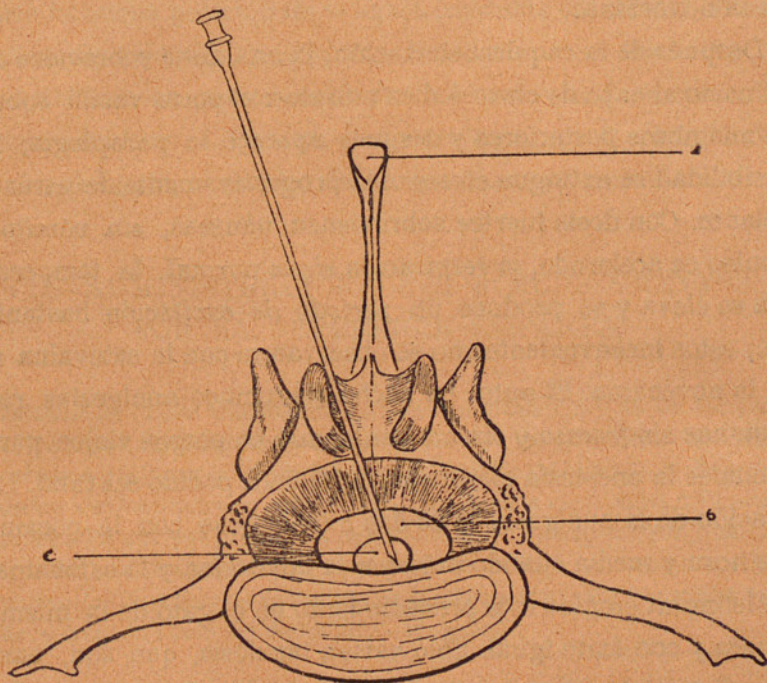


Fig. 14.—*a*, apófisis espinosa de la sexta vértebra lumbar; *b*, canal raquídeo; *c*, saco dural.

rrros pequeños: 2 á 4 centigramos en 1 á 2 centímetros cúbicos de agua hervida. Estas dosis no son en modo alguno tóxicas. Si se quiere obtener con la inyección la *analgesia anterior* debe *impulsarse fuertemente* el líquido y *levantar* el tercio posterior para facilitar la difusión de la solución. Para la *anestesia del tercio posterior solamente*, se inyecta con *lentitud* la mitad de

las dosis citadas. La *novocaína* tiene sobre la *cocaína* la ventaja de suprimir el *período de excitación*, pero su valor analgésico es menos perfecto y menos durable: es ventajosa para las *anestias cortas* á la dosis de un centigramo por kilogramo de animal. La *estovaina*, á las mismas dosis, es todavía menos analgésica que la *novocaína*.

Después de la raquicocainización, la analgesia sobreviene de ordinario al cabo de cinco á diez minutos: el perro vacila sobre sus miembros posteriores y después aparece la paraplegia; la sensibilidad se extingue en seguida progresivamente de atrás á adelante. Con dosis fuertes sobrevienen náuseas, *sin vómitos*; el pulso es acelerado, la *respiración sigue normal*, la temperatura se eleva y se produce un *período de excitación* bastante vivo; estos inconvenientes no se observan ni con la *estovaina* ni con la *novocaína*. El autor ha hecho veinticinco analgesias raquidianas *sin fracaso y sin accidente*, aun en perros viejos para los cuales la anestesia clorotórmica hubiera podido ser fatal. La duración de la analgesia es de dos á tres horas con la *cocaína* y de hora y media cuando más con la *novocaína* y la *estovaina*.

Mennerat emplea este procedimiento en el gato de la misma manera y con éxito igual. Sólo varían las dosis, que son, para la *cocaína*: gatos grandes: 2 centigramos en un centímetro cúbico de agua hervida; gatos pequeños: 1 centigramo en 0^{cc},5 de agua hervida. La analgesia así obtenida es rápida y perfecta y de la misma duración que en el perro. Teniendo en cuenta la particular sensibilidad del gato al cloroformo y al éter, este método de raquianestesia está llamado á prestar los mayores servicios, sobre todo en Cirugía abdominal.

Mennerat encuentra á su método de anestesia las ventajas siguientes: supresión de los accidentes debidos á la anestesia

general; inutilidad de vigilar la respiración, el pulso y los reflejos durante la operación; supresión de los ayudantes; falta de contraindicaciones, aun en los cardíacos; precio muy inferior (de diez á quince céntimos por término medio) al del procedimiento morfina-cloroformo; técnica fácil; medio de control que indica la buena posición de la aguja (reacción del animal); modo perfecto de sujeción; posibilidad de utilizar dosis fuertes y de insensibilizar las partes anteriores del cuerpo; procedimiento simple é inofensivo, llamado á reemplazar, en la cirugía del perro y del gato, el empleo de los anestésicos generales.*

VII.—ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR LA SUPERFICIE CUTÁNEA

Resistencia de la piel á la absorción de los medicamentos y de los venenos.

—Papel protector del tegumento externo.—De la pretendida absorción del agua por la superficie cutánea.—Resistencia de la piel á la absorción de los medicamentos en estado de polvo, disueltos en el agua ó incorporados á los cuerpos grasos.—Absorción cutánea de los cuerpos gaseosos ó volátiles.—Penetración lenta y superficial de los medicamentos.—Experiencias de Aubert.—Influencia de la electricidad sobre la resistencia de la piel á la absorción de los medicamentos.

Resistencia de la piel á la absorción de los medicamentos y de los venenos.—La administración de los medicamentos por la superficie cutánea supone, naturalmente, que la piel absorbe; la primera cuestión que se presenta, pues, es la de saber si verdaderamente la epidermis intacta es capaz de dejarse penetrar por los medicamentos.

Pero éste es un punto de fisiología sobre el cual no existe aún acuerdo.

Es verdad que en medicina veterinaria no se concede hoy ni

con mucho á la absorción cutánea la importancia que en medicina humana, pero es preciso confesar que no siempre ha ocurrido así.

Delafond ha escrito, por ejemplo: «Es un error negar á la piel de los animales un *poder absorbente activo*, y no aprovechar por ello la superficie cutánea para la *aplicación y la absorción de los medicamentos*», lo cual indica que este autor quería hacer de la piel una vía de administración habitual.

Además, veía pocos obstáculos en esta práctica, que hasta juzgaba ventajosa en los animales difíciles, de estómagos múltiples ó en los cuales se quiere economizar la mucosa digestiva; pero añadió también, y nosotros lo suscribimos, que la absorción es singularmente activa cuando la epidermis está adelgazada, suprimida ó destruida, porque entonces, dice él, el medicamento encuentra poros absorbentes.

Mas en el curso de su exposición, Delafond expone métodos que demuestran que confundía algo la piel, lugar de aplicación para acciones locales ó reflejas, con la piel vía de absorción y de introducción.

Citar á Delafond no es remontarse hasta el diluvio, sino recordar simplemente las ideas que tienen aún algunos autores y justificar la necesidad que hay de explicarse acerca del valor real de la absorción cutánea.

Pero, para evitar los errores, bueno será advertir que no vamos á hablar aquí de la utilidad de la superficie epidérmica como *sitio de aplicación*; eso es incontestable.

Tampoco vamos á discutir la imbibición lenta y la penetración de ciertos medicamentos hasta los elementos glandulares cutáneos, hechos muy bien estudiados por Aubert, que conviene no confundir con la *absorción* propiamente dicha.

Esta última está caracterizada, conviene recordarlo ahora, por la penetración de las sustancias solubles hasta el medio interior, sangre ó linfa de los vasos ó de los tejidos, sin que haya efracción de los revestimientos cutáneos.

Bien establecido esto, sólo podemos encontrar una solución y, por consiguiente, sólo hay una cuestión que plantear:

¿La piel *intacta* goza de una actividad de absorción bastante grande para que los medicamentos que se apliquen en su superficie lleguen al organismo en cantidad suficiente y produzcan los fenómenos generales que les son propios?

Para todos los medicamentos que no desprenden vapores á la temperatura del cuerpo, como para todos los que respetan *absolutamente* la integridad epidérmica, se debe responder «no». *La piel intacta no puede ser considerada como una vía de absorción.*

Encontraremos la justificación de este hecho en consideraciones de diversos órdenes, que exponremos brevemente tratando del papel protector de la piel y de la manera como se comporta: 1.º, respecto al agua; 2.º, respecto á las sustancias fijas, solubles en el agua, en polvo ó en solución acuosa; 3.º, respecto de las sustancias fijas incorporadas á los cuerpos grasos; 4.º, respecto de los medicamentos capaces de desprender vapores á la temperatura del cuerpo.

Papel protector de la piel.—Entre los medios de defensa del organismo, coloca la fisiología, con legítimo título, la piel, que protege por diferentes procedimientos á los animales contra las variaciones de la temperatura, los traumatismos, los parásitos y los venenos (Ch. Richt).

¿Qué vendría á ser esta importante función, particularmente respecto á los venenos, si la piel absorbiese tan fácilmente como pretenden algunos?

Por el hecho mismo de su constitución, la piel es ante todo un órgano de protección, cuyas capas epidérmicas estratificadas y queratinizadas no tienen condiciones para servir de puerta de entrada á las sustancias exteriores.

Solamente los gases y los vapores, conforme al papel fisiológico de la superficie cutánea en los cambios con el medio ambiente, son capaces de penetrar con alguna facilidad á través de esta barrera protectora.

Además la piel es también un órgano de secreción, pero un órgano de secreción excrementicia, es decir, que hay constantemente, al nivel del orificio de las glándulas sebáceas y sudoríparas, una corriente activa de dentro á fuera, que no debe ser favorable á la penetración.

Según esto, se concibe que, fisiológicamente, sea difícil conceder un poder de absorción activa á la superficie cutánea.

Absorción del agua por la superficie cutánea.—Experimentalmente se han hecho esfuerzos para probar que la piel puede absorber el agua; Dill, Berthold y Duriau lo admitían basándose en el aumento de peso de los sujetos que salen de un baño; pero las experiencias de Séguin, Delore y Hébert han demostrado que el agua que permanece en la superficie del cuerpo é impregna las capas epidérmicas es suficiente para justificar el aumento de peso.

En cuanto á la historia de los náufragos, que calman su sed mojándose en el agua de mar, no significa nada, porque el alivio de la sed en estas condiciones resulta especialmente de la cesación de la evaporación cutánea y de la impregnación de las primeras vías por los vapores húmedos.

Resistencia de la piel á la absorción de las sustancias fijas en estado de polvo ó en solución acuosa.—Después de haberse fro-

tado con polvo de ioduro de potasio toda la parte superior del cuerpo, desde el cuello hasta el abdomen, Roussin encontró iodo en su orina, y admitió la absorción de las sustancias pulverulentas por la piel; pero Rabuteau demostró más tarde que en este caso se trataba de una absorción de los vapores de iodo puestos en libertad por la descomposición del ioduro en contacto con los ácidos del sudor.

Vertiendo lentamente en la región dorso-lumbar de un caballo, durante cinco horas, una disolución de 40 gramos de ferrocianuro de potasio, Colin encontró esta sal en la orina al cabo de cuatro horas y media.

También Vestrumb ha pretendido que la piel de un perro, mojada en el tercio posterior, previamente afeitado, en un baño de prusiato de potasa, absorbía esta sal, que se podía encontrar muy pronto en las orinas.

Otras experiencias, consistentes esencialmente en sumergir una parte ó la totalidad del cuerpo de un hombre en soluciones salinas variadas, han permitido también concluir en favor de la absorción cutánea de las sustancias disueltas (1). Pero en todas estas experiencias se puede encontrar fácilmente un lado flaco; los autores no se han puesto siempre al abrigo de las superficies mucosas, de las erosiones epidérmicas y de las causas de error procedentes de la acción irritante de los medicamentos ó de los vapores que pueden desprender.

Por otra parte, sus conclusiones favorables están ampliamente compensadas por los trabajos de otros muchos experimentadores, que no han visto y han negado la penetración cu-

(1) Estas experiencias han sido hechas por Séguin, Sereys, Willemin, Brémond, Collard de Martigny, Dufay, Juhl, etc.

tánea de las sales fijas en solución acuosa. Hemos leído más de treinta memorias, francesas ó extranjeras, que concluyen en la resistencia enorme de la epidermis intacta y en la no absorción de los polvos y de las soluciones (1).

Resistencia de la piel á la absorción de las sustancias incorporadas en los cuerpos grasos.—A primera vista, se cree con menos repugnancia en la penetración epidérmica de los agentes incorporados á los cuerpos grasos, porque parece que, de la misma manera que un filtro impregnado de aceite deja pasar aisladamente este líquido cuando está mezclado con agua, debe dejar pasar aisladamente las sustancias incorporadas á los cuerpos grasos.

Por eso son muchos los que admiten la eficacia de las pomadas y cuentan con la absorción de los medicamentos que aplican bajo esta forma en la superficie cutánea.

Si se consultan al azar algunos trabajos de Gubler, Koebner, Katschkowsky, Lassar, Herbig, Adam y Schoumacher, Bourget, Sobieranski, etc., queda uno casi convencido de que la piel absorbe; pero si se atiende á las investigaciones de Fürbringer, Merget, Ritter, Pfeiffer, Javéine, Fubini y Pierini, Guttmann y Schum, se encuentran poderosos argumentos que hacen admitir lo contrario.

Esta relación de nombres es chocante, por el contraste extraordinario que hay entre la abundancia de materiales publicados acerca de la cuestión y el poco progreso que ésta ha realizado.

(1) Los más importantes de estos trabajos llevan las firmas de: Homolle, Duriau, Hébert, Demarquay, Gubler, Parisot, P. Bert, Laurés, Rabuteau, Scontetten, Passabosc, Amagat, Rohrig, Ritter, Lewin, Feodow, Monnereau, Dujardin-Beaumetz, Plantier, Guinard, etc.

Entre los dos extremos, ¿qué se debe creer?

Nos parece que, aun cuando hay donde elegir entre los que, poniendo medicamentos y venenos en la piel no han obtenido nada, y los que en las mismas condiciones pretenden que es posible la absorción, no se puede vacilar.

Lógicamente, se tiende á admitir que en el último caso ha sido violentada la piel.

Nosotros lo admitimos de tanta mejor gana, cuanto que también hemos hecho, respecto á la absorción cutánea de los medicamentos incorporados á los cuerpos grasos, experiencias que han sido perfectamente negativas.

En la piel del hombre hemos aplicado pomadas de ioduro de potasio, de morfina (1/5), de sublimado (5 por 100), de estricnina y de atropina, sin ningún resultado. Tomando todas las precauciones de rigor para que los animales no puedan lamerse, hemos hecho también ensayos semejantes en el perro, en el caballo, en el buey y en el conejo, sirviéndonos de los venenos más violentos y aplicándolos sobre la piel á dosis masiva.

Cualquiera que fuese el excipiente empleado (manteca, vaselina ó lanolina), cualquiera que fuese el tóxico y sus dosis (nosotros hemos aplicado hasta tres gramos de estricnina en pomada sobre la piel del perro), jamás hemos obtenido efectos positivos que nos permitieran admitir la permeabilidad de la epidermis intacta.

Por consecuencia, aun para los medicamentos incorporados á los cuerpos grasos, *creemos que la piel intacta no goza de una actividad de absorción lo bastante grande para permitir la penetración del elemento activo, en proporciones suficientes para la producción de los fenómenos generales que le son propios.*

Absorción cutánea de las sustancias que desprenden vapo-

res.—Cualquiera que sea la substancia, si es capaz de emitir vapores á la temperatura del cuerpo, puede, bajo esta forma, ser fácilmente absorbida y franquear la barrera epidérmica.

Nadie, en efecto, pone en duda la penetración de los gases y de los vapores á través de la piel, que, fisiológicamente, juega un papel incontestable, aunque muy restringido, en los cambios gaseosos.

En esta explicación es donde hay que buscar la causa de la penetración rápida de ciertos medicamentos, cuya absorción cutánea es evidente y parece en desacuerdo con los principios de fisiología general que acabamos de exponer.

Así, cuando Sciolla y Bard llamaron la atención sobre los efectos antipiréticos que se observan después de las fricciones de guaiacol, nosotros nos negamos en un principio á admitir que estos efectos pudiesen ser el resultado de una absorción del medicamento por la piel.

Pero volviendo á tratar la cuestión más tarde, en colaboración con Stourbe, adquirimos la certidumbre de que el guaiacol se absorbe rápidamente por la piel, y de que la explicación de esta particularidad se encuentra en la propiedad que posee de desprender abundantes vapores y atravesar bajo esta forma la superficie cutánea.

Es posible que ocurra en parte lo mismo con el mercurio, que también desprende vapores y cuya penetración, *in situ*, á consecuencia de fricciones cutáneas enérgicas y prolongadas, parece hoy incontestable.

Pero, además, el mercurio es un metal pesado y adhesivo, cuyos finos glóbulos pueden penetrar en los folículos pilosos y en los canales excretores de las glándulas sebáceas y sudoríparas, después de una fricción un poco prolongada (Zülzer, Neu-

mann, Fürbringer). Desde los folículos y canales excretores, el mercurio, bajo forma de vapores, podría difundirse á través de los poros de la piel y penetrar así en el tejido celular y en la sangre.

En fin, el ácido salicílico mismo, cuya absorción cutánea es indudable, llega á franquear la barrera epidérmica, no solamente porque es capaz de atacarla y disolverla, sino también porque desprende vapores á la temperatura del cuerpo, que pueden bastar por sí solos para su introducción en el organismo (Linosier y Lannois).

Abstracción hecha de estas últimas particularidades, es preciso admitir, en suma, que la absorción por la epidermis intacta, *tal como la hemos comprendido en la cuestión planteada más arriba*, es una propiedad fisiológica que no existe y que debe borrarse de las funciones de la piel para reemplazarla por la *resistencia de la piel á la absorción de los medicamentos y de los venenos*.

Penetración lenta y superficial de los medicamentos.—Si fisiológicamente no se encuentran, en la manera de conducirse la piel respecto á las sustancias solubles, los caracteres de la *absorción verdadera*, es incontestable que en los canales excretores y en los folículos que se abren en la superficie del tegumento, hay puertas de entrada que algunos medicamentos pueden aprovechar.

También es posible que á consecuencia de aplicaciones repetidas y persistentes la barrera epidérmica, que es un tejido vivo y no puede tener la resistencia de una coraza, se deje embeber ó impregnar lentamente hasta el punto de permitir, al cabo de cierto tiempo, la penetración superficial de los cuerpos solubles.

Estos fenómenos son los que conocemos con el nombre de *penetración lenta y superficial* de los medicamentos, y estos son los fenómenos que se han confundido con la absorción.

Han sido estudiados perfectamente por Aubert, quien recurrió, para evidenciarlos, á los alcaloides capaces de influir por contacto en la secreción de las glándulas sudoríparas, comprobando los efectos producidos en estas glándulas por el método de las impresiones sudorales (1).

En una primera serie de experiencias, Aubert aplicó, en la piel del hombre, una pequeña cantidad de pomada atropinada, que recubría con una hoja de tafetán encerado, el cual fijaba con una cinta para asegurar el contacto.

Después de un tiempo variable, quitado el aparato y seca la superficie, hizo correr al individuo para provocar el sudor. Tomando la impresión sudoral, al establecerse la transpiración general, veía, *en los puntos tocados por la atropina*, una zona sin sudor, que se traducía por la ausencia de impresión.

Aubert operó de la misma manera con pomadas á la pilocarpina, y en estos casos no hacía correr al sujeto y tomaba des-

(1) Este método, muy elegante, consiste en fotografiar la perspiración cutánea. Ved como se opera: se toma una hoja de papel blanco ordinario y se aplica exactamente sobre la piel.

Al cabo de un tiempo, que varía de treinta segundos á tres minutos, se retira el papel y con un pincel flexible se extiende por él una solución de plata al 1 por 500; luego se expone el papel á la luz ó á los rayos solares.

Se forman entonces, por la transformación del nitrato de plata en cloruro, en los puntos en que ha habido sudor, manchas minúsculas debidas á la acción de la luz sobre el cloruro de plata; el conjunto de estas manchas forma un punteado abundante.

Este punteado falta en los sitios que han estado en contacto con una parte de piel que no transpiraba, y es, por el contrario, muy rico si la piel transpiraba abundantemente.

de luego la impresión en el reposo. Veía entonces que, bajo la influencia de la pilocarpina, se producía una sudación local de todas las glándulas impresionadas, mientras que las glándulas próximas no transpiraban ni daban impresión.

Estas experiencias, muy interesantes y muy originales, no prueban que se puede hacer pasar por la piel intacta *bastante* atropina ó pilocarpina *para obtener los efectos generales característicos de estos alcaloides*, lo cual sería absorción, sino que demuestran simplemente que los medicamentos pueden llegar, por penetración superficial lenta, hasta los elementos glandulares de la piel é impresionarlos con su contacto.

Si en vez de emplear agentes que aun antes de su absorción modifican las secreciones por acción periférica directa sobre los elementos glandulares, Aubert hubiera empleado medicamentos de acción central, no hubiese obtenido nada.

El mismo experimentador ha estudiado las particularidades y las diferencias que presenta esta penetración intraglandular y folicular, observando desde un principio que de una manera general es más fácil en las regiones velludas que en las regiones desnudas y que está favorecida por las fricciones.

Desde este último punto de vista, cuando se trata de pomadas, la penetración puede hacerse de dos maneras: 1.º, por aplicación simple é imbibición lenta, sin ninguna fricción; 2.º, por fricciones más ó menos enérgicas. Estos dos modos exigen cuerpos grasos de cualidades diferentes y hasta cierto punto opuestas, que serían: la *fluidez*, para la imbibición lenta, y la *viscosidad*, para las fricciones.

Para las penetraciones lentas, sin fricción, la manteca, la médula de buey, la glicerina y el sebo han dado á Aubert resultados más rápidos que la vaselina y el cerato.

La lanolina ha retardado siempre la absorción más que los cuerpos precedentes, cuando se trataba de aplicaciones simples; y, por el contrario, se ha mostrado más favorable á la penetración en las aplicaciones con fricción.

Fácilmente se aprecia el partido que se puede sacar en la práctica de estas determinaciones experimentales.

Se encuentra, en fin, en el mismo trabajo una conclusión que no debe echarse en olvido, porque al enseñarnos el tiempo necesario para que la simple penetración superficial se produzca, nos da una idea de la extrema lentitud con que podría ocasionarse la introducción en el medio interior y la absorción completa de un medicamento por una epidermis intacta.

Según Aubert, para las penetraciones lentas, dos horas constituyen un mínimo raramente alcanzado, y hacen falta, por lo menos, dos horas y media, y prácticamente tres, cuatro ó cinco horas para obtener un resultado.

Ahora bien, si en lugar de una simple penetración, que se anuncia exclusivamente por efectos locales, se espera una absorción con fenómenos generales, hay que admitir que la duración y la lentitud de introducción son tales que la pequeña cantidad de medicamentos que pasa ha tenido tiempo de llegar á la emuntorios y salir del organismo antes de encontrarse en cantidad suficiente para impresionar los elementos reaccionales.

Absorción cutánea y electricidad.—De lo que precede se ha deducido que los medicamentos encuentran una resistencia real á la penetración epidérmica y que su transporte, aun en las capas superficiales del dermis, se hace siempre con una lentitud extremada.

El empleo de la electricidad parece facilitar mucho esta pe-

netración y, aplicada á este caso particular, constituye la base de un método de introducción medicamentosa, que se designa con el nombre de *cataforesis* ó de *dielectrolisis*.

Estos dos términos no tienen, sin embargo, la misma significación y no es posible emplear el uno por el otro.

El primero se aplica á la penetración de un medicamento en bloque sin descomposición, bajo la sola influencia de la acción de transporte de la corriente eléctrica del positivo al negativo.

El segundo designa más especialmente un modo de introducción que tiene relaciones estrechas con las leyes de Faraday y la electrolisis química; en este caso, la substancia que la corriente transporta á través de la piel, es el resultado de la descomposición electrolítica de una sal, que se aplica sobre la epidermis con el electrodo negativo, estando aplicado el electrodo positivo en otro punto.

En la dielectrolisis el traspaso se produciría del negativo al positivo, mientras que en la cataforesis el sentido del traspaso del positivo al negativo, está más en relación con el movimiento de la electricidad en el circuito.

Aunque la dielectrolisis ha encontrado en Francia algunos partidarios, tales como Brondel, Coursseaut, Lauret, Foveau, etc., no ha sido tan estudiada como la cataforesis y presenta menos interés.

Por otra parte, ha sido muy discutida, y recientemente aún, ha dicho Destot que no ha logrado observarla.

En los procedimientos electrocataforéticos, la acción de traspaso de la corriente parece más cierta, y ha sido demostrada por las experiencias positivas de Richardson, Wagner, Petersen, Garel, Brivois, Aubert y Destot.

Haciendo uso de su método de las impresiones sudorales y de

los medicamentos de acción secretoria local, Aubert ha comprobado que se pueden hacer penetrar sustancias medicamentosas á través de la epidermis intacta, con la chispa eléctrica positiva, la corriente continua y las corrientes de inducción; pero que la corriente continua es la única que puede dar resultados prácticos.

El mismo experimentador ha observado también que la penetración se produce exclusivamente en el polo positivo y que es bastante limitada: así en pliegues de piel de un centímetro ó de centímetro y medio, tomados é isquemiados entre los dos electrodos, con intensidades de corriente y duración variables, Aubert no ha podido obtener, sirviéndose de la pilocarpina, la sudoración de las glándulas colocadas bajo el electrodo negativo, cuya parte profunda no estaba á más de siete ú ocho milímetros del electrodo positivo.

Por consecuencia, no solamente no se puede contar en serio con el transporte de un polo al otro, sino que es poca la profundidad á que la corriente por sí misma empuja á las sustancias que hace penetrar.

En condiciones diferentes, se ha notado, sin embargo, una absorción real, pero siempre de producción lenta. Si durante treinta minutos se introduce un brazo en un baño que contenga cloruro de litio electrizado positivamente, al mismo tiempo que se sumerge el otro brazo en agua salada electrizada negativamente, se obtienen los siguientes resultados:

Después de veinticuatro horas, el análisis espectral de las orinas muestra la banda roja de absorción del litio; esta banda, primero esfumada, se afirma el segundo y el tercer día para decrecer el cuarto y desaparecer el quinto.

Esta experiencia demuestra que, bajo la influencia de la ten-

sión eléctrica, la sal de litio, arrastrada en el sentido de la corriente en el momento de su paso, ha penetrado en los elementos cutáneos y les ha impresionado después, para ser reabsorbida en seguida progresivamente y arrastrada hacia el medio interior por la circulación linfática y sanguínea (Destot).

Se ve, pues, que *á pesar del concurso de la electricidad, la absorción cutánea es siempre muy difícil.*

VIII.—ABSORCIÓN Y ADMINISTRACIÓN POR LAS SEROSAS Y POR LAS SOLUCIONES DE CONTINUIDAD.

Rapidez de la absorción por las serosas.—Condiciones de su empleo.—Absorción por la piel desprovista de su epidermis: método endérmico.—Absorción por las heridas.—*«El inyector» de Albien.*

Absorción por las serosas.—A causa de su delgadez y por las redrecillas capilares sanguíneas y linfáticas muy ricas que están en relación con ellas, las serosas absorben muy activamente, y esta facultad de absorción puede ejercerse sobre todos los principios solubles que se introducen en su cavidad.

Seis minutos después de una inyección de prusiato de potasa en el peritoneo, Lebkuchner encontró la sal en la orina. Se puede matar un conejo en menos de cuatro minutos por una inyección intraperitoneal de 5 centigramos de sulfato de estriquina (Colin).

Otras muchas experiencias demuestran también el poder absorbente del peritoneo y establecen además que las dos grandes vías de absorción por esta serosa son: 1.º la vía linfática, representada por los canales contenidos en el mesenterio y las redrecillas del diafragma; 2.º la vía sanguínea, representada por la redrecilla de la vena porta (Dubas y Remy).

En ciertas circunstancias, especialmente en las investigacio-

nes de laboratorio, la inyección intraperitoneal podría substituir á la inyección intravenosa; mas, para que los resultados sean comparables, importa asegurarse primero de la indiferencia del medicamento respecto á la superficie serosa y en seguida de la indiferencia relativa del hígado respecto á la substancia activa. También es preciso que la concentración y que la cantidad de la solución estén convenientemente determinadas (Dastre).

Richet obtiene una anestesia fácil en el perro por una inyección intraperitoneal de cloral y de morfina á razón de 50 centigramos del uno y 2 miligramos y medio de la otra por kilogramo de animal. Con soluciones diluídas (100 gramos de cloral y 0,50 gramos de morfina en 1000 gramos de agua) no hay que temer accidentes locales.

Las pleuras, el pericardio, la vaina vaginal, las sinoviales tendinosas y articulares y las bolsas mucosas normales ó accidentales, absorben igualmente bien, y hasta han sobrevenido accidentes generales de iodismo ó de hidrargirismo á consecuencia de inyecciones iodadas ó mercuriales en las sinoviales y en las bolsas mucosas.

Absorción por las soluciones de continuidad y las heridas.—Hace ya mucho tiempo que se conoce el poder absorbente de la superficie viva que representa la piel desprovista de su epidermis; por eso se recurría á ella antes también para la administración de los medicamentos.

Con este objeto se aplicaba un vejigatorio ó se producía una quemadura con el martillo de Mayor, y después, estando levantada la epidermis, se la arrancaba para poner el dermis al desnudo. En este sitio inflamado, vivo, doloroso y numedecido por la serosidad es donde se colocaba la substancia activa que se hacía absorber.

Este método, llamado endérmico, completamente abandonado hoy desde la vulgarización de las inyecciones subcutáneas, no tiene más que inconvenientes.

Se le reprocha con justicia: la irregularidad de la absorción; el dolor vivo que determina; la posibilidad de una de las complicaciones de las heridas, y especialmente de una cicatrización defectuosa.

En cuanto á las heridas que frecuentemente hay que tratar por aplicaciones medicamentosas variadas, no debe olvidarse que tienen un poder de absorción á veces bastante activo. Los elementos anatómicos puestos al desnudo y los numerosos vasos sanguíneos y linfáticos seccionados, son vías de penetración que, según los casos, funcionan como superficie sin epidermis ni moco ó como superficie acribillada de agujeros.

Por regla general, las heridas bien francas, bien netas, sobre todo si no sangran ya y no están recubiertas de una costra protectora, absorben más rápidamente y mejor que las heridas irregulares, anfractuosas, dislaceradas, picadas y sanguinolentas.

Recuérdese también que las membranas de los botones carnosos pueden convertirse en verdaderas vías de absorción y representan superficies de que precisa desconfiar en las aplicaciones locales de sustancias muy activas y tóxicas.

**El «inyektor» de Albien.*—Muchos prácticos han echado de menos un aparato que permitiese inyectar medicamentos semi-sólidos como las pastas en el interior de los canales fistulosos, porque á ninguno de ellos se le escapa que los efectos de estos medicamentos serían más durables que los de los líquidos. Para atender á esta necesidad en lo posible, se empleaban bujías hechas con las sustancias medicamentosas indicadas; pero este procedimiento tenía el grave inconveniente de la fragilidad de

las bujías, que se rompían generalmente antes de llegar al fondo de la fistula, por mucho cuidado que se tuviera en su introducción.

El problema ha quedado resuelto con el aparatito que Albien ha hecho construir con el nombre de «inyektor» (1), para la buena colocación de dichas bujías. La parte esencial de este aparato es un tubito metálico envuelto por una vaina metálica más ancha, en la cual puede entrar con una ligera presión. La bujía se coloca en la cánula y ésta se introduce lo más profundamente posible en el trayecto fistuloso. La disposición del aparato es tal, que la cánula abandona la bujía ó el lápiz medicamentoso en todo el trayecto de la fistula. La operación puede ser renovada. El aparato está construído de tal manera, que su carga es fácil, siendo posible sustituir en él las bujías por la pasta de Beck. El «inyektor» puede servir también para depositar bujías ó pomadas en la vagina ó en el prepucio del perro. Es muy fácil de desmontar y puede limpiarse con facilidad*.

IX.—COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES VÍAS DE ABSORCIÓN Y ADMINISTRACION DE LOS MEDICAMENTOS

Comparación basada en la rapidez de la absorción, el momento de la aparición y la intensidad de los efectos.—Relación entre la absorción y la eliminación.—Comparación basada en el valor de las dosis con relación á la vía elegida.—Elección de un método de administración.

Comparación basada en la rapidez de la absorción, el momento de la aparición y la intensidad de los efectos.—Cuando se inyecta directamente una substancia medicamentosa en una vena, se mez-

(1) Albien.—«Inyektor», aparato para la inyección de los medicamentos poco fluidos.—*Bertiner tierarztliche Wochenschrift*, p. 893, 11 Diciembre 1913.

cla con la sangre en totalidad y ejerce su acción inmediatamente, produciendo desde luego su efecto máximo; éste disminuye en seguida progresivamente á medida que se produce la eliminación.

Desde el punto de vista de la rapidez de los efectos, la vía venosa ocupa naturalmente el primer rango, porque en ella no hay absorción propiamente dicha, y basta menos de un minuto para que el agente llegue á ponerse en contacto de los órganos reaccionales. Ya no ocurre lo mismo si se inyecta la substancia en una cavidad serosa, en el tejido conjuntivo subcutáneo ó en la tráquea, ó si se introduce en el tubo digestivo.

Entonces hay una verdadera absorción, más ó menos rápida, según el punto elegido, pero que puede ser bastante lenta para que la eliminación comience mientras aquélla está aún en trance de hacerse; de tal suerte, que una parte del medicamento sale de la sangre á medida que otra penetra. *La diferencia entre lo que penetra y lo que sale, es lo que constituye la parte activa que queda en el medio interior.*

Cuanto más rápida sea la absorción relativamente á la eliminación, más importante será la cantidad de medicamento contenido en la sangre y más marcadas serán sus manifestaciones.

Claudio Bernard, por ejemplo, demostró que un miligramo de estriknina, introducido en el estómago del conejo, no produce nada, mientras que pone al animal enfermo por introducción en el tejido celular y le mata si se inyecta en la tráquea.

De aquí se deduce que una pequeña dosis confiada á una superficie muy absorbente, llegando en masa al organismo, producirá más efectos que una dosis doble, triple ó cuádruple, que se haga penetrar por una vía de absorción lenta.

No hay que olvidar que si la rapidez de absorción juega un

papel importante, es principalmente la velocidad en la eliminación lo que regula la intensidad de los efectos que se obtienen por cada vía; porque, en suma, si el medicamento que penetra, aunque sea lentamente, no sale en parte á medida de su introducción, acabará por producir efectos en relación con la dosis y no habrá diferencia más que en la rapidez de aparición de estos efectos.

Con arreglo á estos principios, para obtener acciones idénticas, se debe procurar establecer la proporcionalidad entre la dosis de un medicamento y la rapidez de absorción de la vía elegida para administrarlo. Desde este punto de vista, y por orden de rapidez decreciente, las vías de absorción se clasifican así:

Mucosa traqueobrónquica, tejido conjuntivo subcutáneo, mucosa rectal y mucosa de las primeras partes del aparato digestivo (estómago ó intestino).

Según el principio precedente, hace falta emplear una dosis más elevada de medicamento, para producir efectos semejantes, cuando se usa la vía estomacal que cuando se usa la tráquea ó el tejido celular.

Por otra parte, varias razones hacen que por la vía gastrointestinal haya el minimum de probabilidades para obtener las acciones correspondientes á la dosis de medicamento administrada: en primer lugar, á causa de la lentitud de la absorción, que deja tiempo á la eliminación para expulsar del organismo una parte de lo que en él penetra; en segundo lugar, á causa de las alteraciones ó destrucciones parciales que ciertas substancias pueden sufrir en contacto con los líquidos digestivos; en tercer lugar, porque una parte de estas substancias puede ser arrastrada con los excrementos fuera del intestino, antes de haber sido absorbida ó modificada; en fin, porque todo lo que

procede del intestino, penetrando en la circulación por la vía del sistema porta, debe atravesar el hígado antes de llegar al corazón y encuentra en este órgano un obstáculo importante para la libre penetración, obstáculo de que nos ocuparemos más adelante á propósito de la circulación de los medicamentos.

Pero si se puede clasificar las principales vías de absorción por orden de actividad, es muy difícil y aun imposible llegar á establecer entre ellas una relación bastante constante para permitir tener una proporcionalidad exacta entre las dosis de medicamento qua les convienen.

Es indudable que este es un ideal, pero no hay que esperar conseguirlo.

Son muchos los factores que se encuentran en presencia y pueden modificar las condiciones de penetración y de introducción para que sea posible obtener lo que se considere preciso.

Hay diferencia, no solamente respecto á las vías, sino también, para una misma vía, según el medicamento, según su estado, su modo de administración, su concentración, su acción local y la manera como se comporta en los centros de acumulación (hígado) y en los órganos de eliminación, etc., etc.

Por lo tanto, hay que conformarse con aproximaciones, teniendo buen cuidado de no generalizarlas.

Comparación basada en el valor de las dosis con relación á la vía elegida.—Se pueden hacer algunas comparaciones toxicológicas entre las principales vías de absorción y comprobar desde luego que para matar á un perro de pequeña talla (8 á 10 kilogramos) con la estricnina es preciso emplear las cantidades siguientes de veneno:

30 miligramos por el estómago;

20 miligramos por el recto;

7 miligramos por la vía hipodérmica;

5 miligramos por la vía traqueobronquica (Falck).

Las dosis terapéuticas de cianuro de potasio, han sido fijadas así en el caballo: 0gr. 02 á 0gr. 05 para la vía hipodérmica y traqueal; 0gr. 30 á 1 gramo para la administración bucal.

El cromato de potasa es tóxico para el perro á 0gr. 50 en inyección hipodérmica y á 3 ó 4 gramos por ingestión.

Las dosis tóxicas de veratrina, son para el caballo de uno á tres gramos por ingestión, y de 0gr. 40 en el tejido conjuntivo subcutáneo; para el perro de 0gr. 10 por ingestión, y de 0gr. 02 en el tejido celular.

Terapéuticamente, el éter se administra en el caballo á la dosis de: 20 á 50 gramos por el estómago y 10 á 30 gramos bajo la piel; en el perro, á la dosis de 0'10 gr. á 0'25 gr. en el estómago y de 0'02 gr. en el tejido celular.

Estas cifras, basadas en cifras medias, que podríamos multiplicar aunque sin ningún provecho, demuestran las irregularidades que hay en la proporcionalidad de las dosis correspondientes á cada vía de absorción.

Sin embargo, las numerosas comparaciones que nosotros hemos hecho y los medios que se nos han proporcionado, comprobados además por algunos ensayos, conducen á los resultados siguientes:

a) Las dosis de un principio activo para la administración por la vía gastro-intestinal, pueden ser dos ó tres veces mayores que las que convienen por la vía rectal; siete ú ocho veces mayores que las dosis hipodérmicas; quince ó veinte veces más considerables que las que se pueden introducir en la tráquea.

b) Si desde el mismo punto de vista se compara la vía hipodérmica con la vía rectal, se ve que hacen falta tres ó cuatro

veces menos de principio activo por la primera que por la segunda.

c) La cantidad de medicamento que se puede inyectar en la tráquea es á veces igual á la que conviene para el tejido celular (aconitina) ó la mitad menos considerable; la relación más habitual es de seis á siete veces menos de substancia por la vía traqueal que por la vía hipodérmica.

d) En fin, cuando se trata de inyectar un medicamento en una vena, se puede emplear una dosis casi equivalente á la que se introduciría en la tráquea, ó sea una proporción de seis á nueve veces menor de la que conviene para el tejido conjuntivo subcutáneo.

Pero volvemos á repetir que estas relaciones no tienen nada de absoluto; hay que considerarlas simplemente como términos medios, que pueden dirigir una investigación, ó como indicaciones aproximadas, que pueden ayudar á la determinación de una dosis.

También se han establecido comparaciones, según la rapidez de absorción de una cualquiera de las vías de administración habitualmente empleadas para una serie de agentes; pero hay todavía divergencias importantes que no permiten formular principios generales exactos.

Se comprueba, por ejemplo, que, en una misma vía, hay diferencias notables en la rapidez de absorción, según los medicamentos. Así, en la serie de los alcaloides, mientras que la inyección hipodérmica de la dosis mínima de apomorfina produce efectos característicos cuatro ó cinco minutos después, hacen falta, en condiciones idénticas doce minutos, con la cocaína y de veinte á veinticinco minutos con la estricnina (Chouppe).

Elección de un método de administración.—Como procedi-

miento práctico para el empleo corriente, se deben conservar la administración gastro-intestinal y las inyecciones hipodérmicas. La vía rectal puede rendir también excelentes servicios.

Solo muy excepcionalmente, y en casos particulares, se ha recurrido á las inyecciones intratraqueales é intravenosas, que no se pueden considerar como verdaderamente prácticas. *Lo mismo puede decirse aun de las inyecciones raquidianas, que sólo tienen una indicación precisa y poco frecuente*.

La elección de un método de administración depende, en suma, de circunstancias diversas, que pueden referirse: al carácter del sujeto y á la facilidad mayor ó menor con que se deje medicamentar; á la enfermedad que haya que tratar; á la naturaleza del medicamento y á la acción local ó general que se espere de él; á la substancia (alcaloide ó medicamento compuesto) y á los medios de que se dispone; en fin, á la rapidez que se desee en la obtención de los efectos y de la acción medicamentosa.

CAPÍTULO IV

TRANSPORTE Y CIRCULACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS POR EL ORGANISMO

De los elementos de la sangre que transportan los medicamentos.—Obstáculo á la libre circulación de los medicamentos.—Eliminación que puede hacerse al nivel del pulmón.—Acción eliminadora, retentiva y destructiva del hígado.

Transporte de los medicamentos.—Cualquiera que sea la vía de introducción empleada, el primer resultado de la absorción es el arribo del medicamento á la sangre; su destino queda entonces ligado al de este líquido, con el cual circula, haciendo las mismas etapas y llegando con él á contacto de los diferentes sistemas ú órganos.

Esta circulación medicamentosa, simple á primera vista, es, no obstante, bastante compleja, porque, de una parte, no se puede admitir que la sangre transporte pura y simplemente los medicamentos sin obrar sobre ellos; y de otra parte no se sabe cuales son exactamente los elementos que se encargan de este transporte.

El medicamento ó los productos de descomposición que de él provienen, se fijan en los glóbulos ó se encuentran en disolu-

ción en el plasma y hasta en combinación con ciertos elementos de éste. Sería prudente no insistir más, pero de una manera general, se puede admitir que *los glóbulos transportan, sobre todo los gases y los vapores, mientras que las substancias líquidas ó en disolución están contenidas en el plasma*. En esto no hay nada de absoluto, y no se debe olvidar, por ejemplo, que cierto número de elementos sólidos se fija también en los glóbulos.

Ahora, abstracción hecha del agente vector, y al menos por el momento, de las transformaciones diversas que el medicamento puede experimentar en la sangre, vamos á seguir á este medicamento en su recorrido vascular.

Obstáculos á la libre circulación de los medicamentos.—Varias puertas de salida y varios obstáculos pueden detener al medicamento en su marcha.

Primeramente en el pulmón, los gases y los vapores encuentran una vía de escape inmediato, que les saca de la circulación antes de que hayan podido llegar al organismo en cantidad suficiente para producir sus efectos completos sobre las grandes funciones. Esto es lo que ocurre con el éter ó el cloroformo cuando se les administra á dosis moderadas y por otra vía distinta de la superficie pulmonar.

Una vez que el medicamento ha entrado en la circulación, está expuesto á salir en parte, y más ó menos rápidamente, por las otras vías de excreción. Los riñones y las glándulas salivares, por ejemplo, pueden dejarle pasar y eliminarlo á medida de su introducción, antes de la producción de ningún efecto, lo que ocurre seguramente cuando la absorción es muy lenta ó cuando la proporción administrada es muy débil.

Acción eliminadora, retentiva y destructiva del hígado sobre los medicamentos en circulación.—Los medicamentos que se ad-

ministran por el estómago y por el intestino y que, después de su absorción son conducidos á la vena porta y llegan al hígado, encuentran allí el obstáculo más serio á su libre circulación.

Pueden ser retenidos por la glándula hepática, que, sin dejarlos ir más lejos, se desembaraza de ellos devolviéndolos con la bilis al intestino.

Este paso de una misma substancia, del intestino al hígado y del hígado al intestino, puede repetirse varias veces, formando así un círculo restringido en el cual se mueve el medicamento, hasta que se escapa de él, sea por eliminación progresiva ó sea por penetración progresiva y parcial en la gran circulación.

Pero hay más: el hígado tiene, sobre los agentes químicos que circulan por la sangre, una acción retentiva, destructiva y neutralizante, que otros muchos han estudiado ya y que es del más alto interés.

Sobre las materias metálicas ó metalóidicas, el hígado manifiesta su acción acumulándolas en su parenquima ó eliminándolas por la bilis.

Almacena diversos venenos minerales, cobre, arsénico, antimonio y mercurio, y tiene efectos muy marcados sobre ciertas sales de hierro (lactato de protóxido), cuya toxicidad es tres veces menor cuando se las introduce por una vena mesentérica, que cuando se las inyecta por la yugular.

Por el contrario, las sales de potasio y de sodio no son tocadas cuando atraviesan la redcilla hepática.

La acción sobre los alcaloides vegetales es muy notable; es á la vez retentiva y modificadora (1).

(1) Conclusión que resulta de los trabajos de Claudio Bernard, Mosler, Lussana, Autenrich y Zeller, Fellz y Ritter, Paganuzzi, Bouchard y Roger,

1879 fué enunciado el hecho por Heger, y más tarde lo confirmaron Schiff, Lautenbach, Jacques, Roger, Capitan y Gley.

Las experiencias de Roger conducen á la conclusión de que el hígado retiene la mitad próximamente de los alcaloides que le atraviesan.

Esta acción, muy manifiesta con la nicotina, la quinina, la morfina, la cicutina, la atropina, la hioscianina, la estricnina y la veratrina (Roger) ha sido comprobada también en la antipirina y la cocaína (Gley).

No se trata de una simple acumulación de veneno, sino de una modificación verdadera, análoga á la que experimentan la albúmina, la caseína, las peptonas, la glucosa, etc., en su travesía hepática.

Estas modificaciones sólo se producen bien cuando el hígado contiene glucógeno; cuando está desprovisto de él ó encierra poco, no obra más que imperfectamente ó de ninguna manera sobre los alcaloides. Recíprocamente, toda excitación de la función glucogénica tiene por efecto aumentar la acción del hígado sobre los venenos (Roger).

Esta acción retentiva y modificadora está, pues, en relación evidente con el funcionamiento fisiológico de la glándula; no es, como han pretendido Choupe y Pinet, la consecuencia de una simple difusión de los venenos en una gran masa de sangre y únicamente el resultado de la lentitud circulatoria por la red-cilla capilar hepática.

En efecto, todos los medicamentos que atraviesan el hígado, aunque igualmente sometidos á esta difusión, no son igualmente modificados; así vemos que la travesía hepática no cambia en nada la toxicidad del naftol α mientras que disminuye, por el contrario, la del naftol β (Bouchard).

Esta propiedad del hígado es un gran recurso para contri-
buir á hacer comprender las diferencias de actividad observa-
das en los efectos de un mismo agente, según que se administre
por la vía gastrointestinal ó por otra vía.

Si por la acción retentiva y modificadora que posee sobre
los medicamentos que le atraviesan, el hígado constituye un
obstáculo á su circulación y á sus efectos, no se conduce de la
misma manera respecto á ciertas toxinas microbianas (difteria,
neumobacilina y maleína), cuyas manifestaciones son, por el
contrario, considerablemente agravadas y precipitadas cuando
se introducen estas toxinas por el sistema de la porta (J. Teissier
y L. Guinard).

CAPÍTULO V

ACCIONES MEDICAMENTOSAS

Acciones medicamentosas superficiales que tienen efectos indirectos ó directos sobre el organismo.—Acciones mecánicas, químicas y fisiológicas.—Causa esencial y primitiva de la acción medicamentosa profunda.—Es un fenómeno de nutrición.—El alimento y el medicamento.—Movimiento reaccional celular de origen medicamentoso —Reacción nutritiva y reacción funcional.—Impregnación del protoplasma celular por el medicamento.—Acción medicamentosa y acción tóxica distinguidas según la intensidad de la impregnación.—De las modificaciones protoplasmáticas que pueden producir los medicamentos.

Las modificaciones fisiológicas ó terapéuticas producidas por los medicamentos son muy numerosas; pero, en cuanto á su naturaleza íntima, es posible colocarlas en algunos grupos bastante distintos.

I.—ACCIONES SUPERFICIALES QUE SE PRODUCEN INDEPENDIENTEMENTE DE TODA ABSORCIÓN Y CIRCULACIÓN MEDICAMENTOSAS

Existe cierto número de acciones que calificamos de *superficiales*, porque produciéndose enteramente en la superficie de las membranas de revestimiento, epidérmicas ó epiteliales, se ob-

servan fuera de toda absorción y de toda circulación medicamentosa.

Pueden, sin embargo, producir modificaciones generales, pero sus efectos favorables son la consecuencia de acciones *indirectas* ó de acciones *directas* sobre el organismo.

Acciones superficiales indirectas.—Son aquellas que se desarrollan, no en el organismo ó en algunas de sus partes; sino sobre elementos extraños, parásitos ó microbios, de los cuales se les quiere desembarazar ó contra los cuales se les quiere defender. Los antiparasitarios y los antisépticos, en la mayor parte de los casos, obran así.

Acciones superficiales directas.—En la producción de las acciones directas, el organismo está directamente interesado y una cualquiera de sus partes ó de sus funciones está influida por el contacto del medicamento.

Este puede obrar de diferentes modos: 1.º acciones mecánicas y físicas; 2.º acciones químicas; 3.º acciones fisiológicas.

Acciones mecánicas y físicas.—Las acciones mecánicas y físicas se comprenden fácilmente, y un buen ejemplo de ellas está en el mercurio metálico, que se administraba para desanudar el vólvulo; solamente el peso del metal debía bastar para desplegar el intestino.

Los cuerpos grasos, y los diversos aceites que se emplean en lavativas ó en brebajes para facilitar el paso de las materias por el intestino, obran también mecánicamente.

Aún se pueden comprender en este grupo los numerosos medicamentos protectores y los polvos inertes (dermatol), que con su sola presencia modifican favorablemente el estado de las superficies, añadiendo quizás una ligera acción absorbente y desecativa.

Todo medicamento, que colocado en una mucosa ó en una herida, la deseca en virtud de su poder absorbente ó de su higroscopicidad, tiene una acción física; pero esta acción física puede ser causa de una acción fisiológica por excitación consecutiva.

Así, la glicerina, administrada en lavativa, deseca la mucosa rectal por su poder higroscópico, y esta desecación, *fenómeno físico*, provoca una excitación suficiente para producir un reflejo peristáltico del intestino, *fenómeno fisiológico*.

Acciones químicas.—Las acciones químicas superficiales son las que determinan los medicamentos cuyas afinidades son tales que atacan la composición misma de los elementos orgánicos, modificándolos ó destruyéndolos.

Solamente las acciones químicas explican las destrucciones locales que producen los cáusticos. Los medicamentos pertenecientes á este grupo no modifican más que las partes próximas al punto de aplicación y no penetran en el medio interior, porque antes de llegar á él cesan de existir como combinaciones activas.

Los ácidos fuertes, ácido sulfúrico, nítrico, etc., las bases potentes, potasa, sosa, cal, etc. y las sales cáusticas, nitrato de plata, cloruro de cinc, etc., en solución concentrada, tienen afinidades químicas de tal manera pronunciadas, que gastan su energía inmediatamente ó entran en combinaciones nuevas con los elementos que desorganizan.

Acciones fisiológicas.—Las acciones fisiológicas merecen ser reconocidas y clasificadas entre las más importantes, porque en su mecanismo se encuentran procesos bien definidos, en los cuales el contacto solo y la impresión nerviosa juegan el papel esencial.

Las modificaciones orgánicas ó funcionales que de ellas dependen resultan de acciones á distancia ó reflejas, que tienen por origen *un simple contacto medicamentoso excitante ó irritante con las membranas de revestimiento, epidémicas ó mucosas*. Se encuentran numerosos ejemplos de ello.

1.° En ciertos procedimientos de revulsión. A consecuencia de la aplicación de un sinapismo en un punto cualquiera del cuerpo, se asiste á la evolución de manifestaciones generales de la circulación, de la respiración, de la termogénesis, etc., que son concomitantes con los desórdenes locales (enrojecimiento, calor y congestión), producidos por el contacto irritante de la esencia de mostaza.

Todas estas modificaciones son consecutivas á la acción excitante de la esencia sobre las terminaciones nerviosas sensitivas del lugar de aplicación, y la prueba de ello está en que en todos los casos graves en que el sistema nervioso carece de impresionabilidad, la mostaza no prende ó lo hace muy imperfectamente.

2.° A consecuencia de la aplicación, en cierta extensión de la piel, de alcaloides de acción nerviosa local (cocaína, solanina, eleboreína, esparteína), se puede, por vía nerviosa centripeta, poner en movimiento todo el sistema termogénico y producir la regulación de la temperatura. Así, las fricciones con una solución de esparteína al 1/20 en la cara interna de un muslo en los febricitantes, puede producir un descenso de temperatura de 1 á 5 grados (Geley y L. Guinard).

3.° La administración de la ipecacuana ó del sulfato de cobre por el estómago, produce el vómito; ahora bien, la experiencia enseña que en este caso no se trata de una acción directa del medicamento sobre los centros nauseosos; estos son

impresionados por una excitación nerviosa periférica, que se remonta por la vía de los neumogástricos y tiene su punto de partida en la irritación de las terminaciones sensitivas del estómago.

4.º Cuando se trata la inapetencia, la pereza digestiva, ó cuando se desea despertar la actividad de las glándulas estomacales, se hace uso de medicamentos cuya acción estimulante local es bien conocida. Produciendo el despertar fisiológico de las funciones del estómago es como los tónicos amargos ú otros aperitivos logran su fin.

5.º La hipersecreción de las glándulas, la congestión del sistema vascular del intestino y la reaparición del peristaltismo, que caracterizan la purgación, son el resultado reflejo de la irritación de los elementos sensitivos de la mucosa por el medicamento purgante (Vulpian).

Se podrían multiplicar las citas, pero las precedentes bastan para demostrar que el solo contacto de un agente terapéutico, con terminaciones pertenecientes á vías centrípetas, explica muchos efectos que se reconocen á las medicaciones corrientes.

La mayor parte de estas acciones, que calificamos simplemente de *fisiológicas*, pertenecen á la categoría de las que el profesor Soulier califica de *propulsivas*, en las cuales ve, como nosotros, dominar el intermediario del sistema nervioso.

II.—NATURALEZA DE LA ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS ABSORBIDOS

Causa esencial y primitiva de la acción medicamentosa profunda.—
Después de la serie de acciones superficiales, conviene estudiar

la naturaleza íntima de las que suceden á la absorción verdadera y á la circulación de los medicamentos por el organismo.

Estas acciones farmacodinámicas, que resultan de la impresión directa sobre ciertos elementos ó centros celulares profundamente situados, son en apariencia muy complejas. Sin embargo, no es necesario ir muy lejos en busca de la explicación de fenómenos, sumamente fáciles de comprender. Basta estar bien convencido de que los hechos que dependen de la farmacodinamia se identifican absolutamente con los dependientes de la fisiología pura; que los unos y los otros están sometidos á leyes comunes.

Ya hemos encontrado la prueba de ello, á propósito de la acción retentiva y modificadora del hígado, que se ejerce sobre los medicamentos como sobre la glucosa, las peptonas y los otros elementos, que esta glándula elabora y retiene sin cesar en estado fisiológico.

La acción medicamentosa tiene, en cuanto á su causa fundamental, relaciones estrechas con los fenómenos de la nutrición.— En el acto nutritivo normal, los elementos anatómicos toman, en el medio interior (sangre ó linfa), los materiales cuya elaboración y transformación deben acabar, para asimilarlos á sus sustancias constitutivas y hacer en seguida su propia sustancia por integración ó vivificación.

Ahora bien, cuando en este medio interior se encuentra un medicamento, éste se ofrece, en las mismas condiciones, á los elementos anatómicos como un alimento á elaborar y asimilar. Entonces es activo ó indiferente, según las afinidades químicas existentes entre él y los principios que las células asimilan normalmente.

Por consecuencia, *al principio de toda acción medicamento*

sa profunda, hay que ver un acto nutritivo, pero un acto nutritivo anormal.

Como en la nutrición fisiológica, el fenómeno es de *orden químico*, y puede concretarse siempre en una modificación molecular del protoplasma.

Comparación entre el alimento de una parte y el medicamento y el veneno de otra.—Movimiento reaccional medicamentoso.—El acto nutritivo anormal de que acabamos de ocuparnos, representa una particularidad, y en ella es donde podemos encontrar la llave para establecer la distinción entre el alimento, el medicamento y el veneno.

El *alimento* sería toda substancia que la célula puede elaborar y vivificar, hasta el punto de hacer de ella un elemento asimilable, en totalidad ó en parte.

El *medicamento* y el *veneno*, cuerpos extraños al organismo, como decía Claudio Bernard, son, por el contrario, incapaces de convertirse en los constituyentes químicos del protoplasma.

En suma, mientras que el alimento, por transformaciones sucesivas y asimilación, puede llegar á ser parte integrante de los elementos anatómicos y no cambiar en nada la constitución molecular del protoplasma, el medicamento y el veneno que llegan á impregnar la célula, atacan directamente la composición química de los órganos.

Como una piedra que cae en el engranaje de una máquina complicada, el medicamento viene á sembrar el desorden en el estado molecular de ciertos centros orgánicos, y éste es el origen de todas las acciones farmacodinámicas profundas.

En efecto, las células son muy delicadas respecto al artículo nutrición; la *integridad de su constitución molecular* es una condición indispensable de su funcionamiento fisiológico; todo ata-

que de esta constitución, por ligero é insuficiente que sea, llega á originar *trastornos funcionales* importantes, de donde derivan las manifestaciones activas propias de cada medicamento.

Por otra parte, no es necesario, en ciertos casos, que el protoplasma celular sufra directamente la influencia química del agente medicamentoso: una simple variación del medio interior respecto á su reacción ó á su composición; la sola presencia del medicamento en este medio y su contacto con los elementos impresionables pueden ser suficientes para provocar modificaciones químicas importantes: hidratación, deshidratación, coagulación parcial y desdoblamiento, y, por consecuencia, el movimiento ó trastorno funcional de que acabamos de hablar.

Cualquiera que sea, este movimiento reaccional puede manifestarse por cambios notables, bien en la *actividad nutritiva* de la célula ó bien en su *actividad funcional*.

Modificaciones de la actividad nutritiva.—Los cambios en la actividad nutritiva de los elementos celulares producidos por el medicamento, se traducen por aumentos, por retardos y hasta por perversiones bastante complejas. Estas últimas conducen á degeneraciones diversas, frecuentemente grasosas, *atróficas* ó *hipertróficas*, de que se encuentran ejemplos numerosos en el estudio particular de los modificadores de la nutrición (arsenicales, iódicos, mercuriales, fósforo, etc.)

Modificaciones de la actividad funcional.—Los cambios en la actividad funcional de los elementos anatómicos son muy interesantes; la idea simplísima que debe uno formarse de ellos, puede traducirse así:

Un medicamento, absorbido y en circulación en el medio interior, llega y se detiene, por sus afinidades químicas, en contacto de ciertos centros celulares.

Allí, según las leyes fisiológicas de la asimilación, pero sin asimilación, tiende á fijarse y á substituir los elementos nutritivos normales; ó bien, en otras circunstancias, á substraer simplemente algunos de estos elementos.

A este contacto extraño, que la penetra más ó menos y se esfuerza por producir en ella una modificación molecular especial, cada célula reacciona y responde en seguida por una *exaltación de su actividad propia*; esta exaltación se traduce exteriormente por un desorden funcional en consonancia con el papel fisiológico de la célula y con las relaciones que afecta con las otras partes del organismo.

Por el contrario, esta manifestación fisiológica puede ser también el resultado, no de una exaltación, sino de la extinción de la actividad y de la parálisis de los centros impresionados; esto depende de la naturaleza del medicamento y de la intensidad de la impregnación celular.

Pero á este propósito debemos registrar aquí una ley general, á la cual se acude frecuentemente en farmacodinamia, y cuyo descubrimiento pertenece á Claudio Bernard.

Esta ley nos enseña que *antes de ser paralizados y atacados de muerte, por un agente medicamentoso ó tóxico, los centros celulares empiezan por ser excitados*. Los mejores ejemplos se encuentran en la serie de los modificadores nerviosos y especialmente en el grupo de los hipno-anestésicos.

Impregnación del protoplasma celular por el medicamento.—La modificación protoplasmática, que es el origen de toda manifestación farmacodinámica, resulta ordinariamente de una impregnación celular verdadera, y á veces de un simple contacto medicamentoso.

No es posible dudar de la existencia de modificaciones pro-

fundas en el protoplasma, y si no siempre es fácil ponerlas directamente en evidencia, en ciertos casos sí se puede suministrar la prueba de su existencia.

Mientras que después de la detroncación de perros no medicamentados, la transfusión sanguínea de la cabeza, hecha en ciertas condiciones, es capaz de mantener diversos órdenes de movimientos y aun de manifestaciones voluntarias, las mismas operaciones, ejecutadas en animales previamente cloralizados ó morfinaados, no van seguidas de ningún despertar de los centros nerviosos, aunque la transfusión sanguínea se realice durante veinte y veinticinco minutos (Barrier y Hayem).

Luego el medicamento se fija en las células nerviosas y las impide reaccionar, en presencia de una sangre absolutamente desprovista de todo principio paralizante y en excelentes condiciones para hacer cesar un simple contacto.

No hay, pues, solamente acciones de puro contacto medicamentoso con los elementos celulares; sino que con más frecuencia hay impregnación verdadera y modificación protoplasmática.

Intensidad de la impregnación.—¿Qué intensidad pueden tener las impregnaciones y modificaciones protoplasmáticas?

En principio, deben ser tales que los elementos de los órganos no se destruyan por ellas, sino que después de la eliminación del medicamento, funcionen de nuevo de una manera normal.

Cuando, por exceso del principio medicamentoso ó por una afinidad química particular del elemento activo, la impregnación es exagerada, ó *definitiva desde un principio*, hay intoxicación.

Por otra parte, para producir los efectos precedentes, mo-

derados ó excesivos, no se necesitan grandes dosis; la localización de éstas en zonas limitadas y la delicadeza de las células permiten comprender que, cuando se trata de cuerpos muy activos (alcaloides), bastan la mayor parte de las veces proporciones infinitesimales.

$\frac{1}{1.600.000}$ de nitrato de plata ó $\frac{1}{590.000}$ de sublimado, introducidos en un medio de cultivo, se oponen á la vegetación del *Aspergillus niger* (Raulin); ¿por qué no admitir que la sensibilidad y la delicadeza extremas que se encuentran en células de mucedínea no pueden pertenecer también al protoplasma celular de los organismos más complejos?

Es, pues, inútil acudir, como Gubler, á acciones *dinamizantes* y *dinámicas* para justificar la potencia de los alcaloides ó de otros principios activos análogos.

Duración de la impregnación.—La duración de la impregnación depende del medicamento y de sus afinidades; pero renovando las dosis se puede, con ó sin fase de reposo, prolongarla cierto tiempo, siempre que la prolongación no conduzca á un refuerzo por acumulación ó al desarrollo de trastornos secundarios peligrosos.

En los límites y con los caracteres que le reconocemos, la acción medicamentosa pura puede, pues, renovarse; pero más adelante se verá cuáles son las consecuencias posibles de una medicación renovada con excesiva frecuencia.

Acción medicamentosa y acción tóxica.—En todo lo que precede se ha indicado, implícitamente, la base de una distinción posible entre el *veneno propiamente dicho* y el *medicamento*.

El *veneno* es todo cuerpo extraño al organismo, cuyas manifestaciones exteriores son, parcial ó totalmente, la resultante

de impregnaciones celulares y de transformaciones químicas profundas y definitivas, que conducen á la formación de combinaciones nuevas, en las cuales entra uno de los constituyentes químicos del protoplasma desorganizado.

Con arreglo á este principio es como calificamos al óxido de carbono de veneno verdadero, porque forma con la hemoglobina una combinación estable é irreductible.

Otro tanto se puede decir del clorato de potasa, del ferrocianuro de potasio, del permanganato de potasa, de la tallina, etcétera, que alteran también la hemoglobina y la transforman en methemoglobina disuelta, incapaz de regenerarse.

Lo mismo producen parcialmente los fenoles, que, además de una acción nerviosa especial, alteran profundamente los elementos sanguíneos.

Todo agente, cualquiera que sea, capaz de determinar así modificaciones definitivas del protoplasma, merece de una manera absoluta el nombre de veneno, porque la causa de su acción se encuentra esencialmente en una muerte celular, que puede conducir rápidamente á la muerte del sujeto si la dosis es bastante fuerte.

Por el contrario, el *medicamento* propiamente dicho no debe producir más que impregnaciones moderadas y alteraciones protoplasmáticas fugaces; sólo se convierte en un veneno si por exceso de dosis impregna muy profundamente ó desarrolla manifestaciones secundarias mortales por sus consecuencias lejanas (trastornos y detención de la respiración; asfixia consecutiva; desórdenes del corazón; suspensión de la actividad de los centros motores; excitación de los nervios inhibidores, etc.).

Ahora, que como el criterio real y final del envenenamiento es la muerte, y como toda sustancia, empleada con exceso, puede

conducir á ella de un gran número de maneras, reconocemos las dificultades que hay para definir bien el veneno.

Pero sin tener la pretensión de llegar á una delimitación exacta y sin pensar en establecer distinciones muy absolutas, nos contentamos con proponer los caracteres siguientes, como medio de entenderse sobre el valor de estos términos que, *prácticamente*, no deben confundirse.

El *alimento* propiamente dicho, es la substancia que, después de elaboración y asimilación, puede formar parte integrante del protoplasma.

El *medicamento verdadero*, el que la terapéutica utiliza como modificador y agente de curación, es toda substancia que por sus afinidades químicas tiende á producir en el protoplasma cambios de importancia variable, pero siempre pasajeros y no destructivos.

El *veneno* propiamente dicho es el agente que, por acción química ó impregnación excesiva del protoplasma, modifica profundamente los elementos celulares y hace entrar sus constituyentes en combinaciones nuevas irreductibles.

Pero aunque estas distinciones son verdaderas, no significan que un alimento no pueda servir de medicamento, que un medicamento no pueda llegar á ser un veneno, y, en fin, que un veneno no pueda emplearse jamás como medicamento.

Todo depende de las condiciones y de las dosis.

III.—MODIFICACIÓN PROTOPLASMÁTICA PRODUCIDA POR LOS MEDICAMENTOS Y LOS VENENOS

Para responder á esta cuestión, sería preciso fijarse bien desde luego, en la composición exacta de la molécula constitu-

tiva de cada célula, y conocer en seguida las relaciones existentes entre esta molécula y el medicamento ó el veneno.

Ahora bien, desde este punto de vista, los datos científicos son muy incompletos.

La asociación de la histología y de la química quizá puedan aportar noticias útiles, pero hasta ahora le ha sido imposible hacer comprender lo que pasa en el seno de los elementos protoplasmático, que la fisiología señala como debiendo ser modificados por tal ó cual agente importante del arsenal farmacodinámico.

Se ha hablado bien del aspecto turbio de las células nerviosas impregnadas por los anestésicos (Cl. Bernard) y la morfina (Bing); se ha admitido que ciertos productos (alcohol, éter, cloroformo) obran como deshidratantes y substituyen molecularmente al agua que desalojan de las combinaciones protoplasmáticas (R. Dubois); hasta se ha preguntado si los cambios de aspecto de ciertos protoplasmas medicamentados no procederían de una coagulación de los albuminoides (Berthelot), pero no se ha aportado nada bastante preciso para disipar toda incertidumbre ni aun en aquello que parece más probable.

Solamente quizá la acción deshidratante, característica de algunos anestésicos, que R. Dubois mira como la propiedad fundamental de lo que llama *venenos generales*, parece bien probada; pero respecto á las otras, hay que hacer nuevas investigaciones.

Desgraciadamente, los hechos serán tanto más difíciles de reconer cuanto que ya la histoquímica se ha declarado impotente para denunciar lesiones ó modificaciones en los centros medulares de animales que, durante un mes, se habían mantenido en convulsión ininterrumpida por la estricnina (Vulpian).

En el fondo, no debemos descorazonarnos por ello, que no ataca á lo que hemos admitido como bases esenciales de las acciones medicamentosas, porque hay que reconocer también que muchos fenómenos de nutrición y asimilación, á los cuales les hemos asimilado, no son mejor conocidos.

Por otra parte, son numerosas las enfermedades de origen tóxico no dudoso cuyas lesiones verdaderamente específicas se desconocen, y nadie osará decir que se acompañan de alteraciones protoplasmáticas comunes.

CAPÍTULO VI

ELECTIVIDAD MEDICAMENTOSA

Caracteres de la electividad medicamentosa —Importancia de la electividad como causa esencial de la variedad y de la diversidad de los efectos farmacodinámicos.—Causas probables de la electividad medicamentosa.—La electividad es la consecuencia de una verdadera afinidad química —*La quimioterapia de Ehrlich.—Ensayos de Wassermann y Pierre.*—Utilidad del conocimiento de las localizaciones medicamentosas electivas.

Definición de la electividad.—Es una propiedad del protoplasma conocida en fisiología con el nombre de *afinidad electiva*, en virtud de la cual las células eligen, en el medio interior, ciertas sustancias con preferencia á otras y no se dejan abordar y penetrar más que por ellas.

Esta propiedad **se ejerce** también con los agentes terapéuticos y **constituye la base de la ley** muy general de la *electividad medicamentosa*, cuya consecuencia es la limitación de la acción farmacodinámica á algunos elementos con exclusión de los otros.

Todo medicamento en circulación por la sangre, es transportado á todas partes, se pone en contacto con los elementos orgánicos y les interroga á todos, pero solamente algunos le responden y quedan impresionados.

Administremos una mezcla conveniente de dos ó más sustancias, incapaces de neutralizarse: la estricnina y la atropina, por ejemplo; una y otra, arrastradas por la corriente sanguínea, se difundirán por todo el organismo, pero se dirigirán y se fijarán aisladamente en los centros capaces de recibir su impresión. Mientras que la atropina obrará sobre las terminaciones de los nervios pupilares y secretorios, la estricnina modificará los centros excito-reflejos de la médula.

Según esto, y por definición, la electividad es el fenómeno en virtud del cual cada medicamento se dirige y ejerce su acción sobre tal ó cual elemento orgánico y, por consecuencia, sobre tal ó cual función.

Esta es la esencia misma y la causa de la *multiplicidad* de las acciones medicamentosas.

Si todos los agentes terapéuticos impresionasen igual y uniformemente al conjunto de los órganos, siempre se obtendrían efectos idénticos; pero precisamente porque, según las afinidades electivas del protoplasma, excitan ó paralizan tal ó cual elemento bien limitado, es por lo que se obtienen la variedad y la diversidad de los efectos farmacodinámicos que vamos á conocer.

Pero hay, además, para cada sustancia, una escala de sensibilidad; órganos que reaccionan á dosis muy débiles, mientras que otros tienen necesidad de una cantidad más considerable de principio activo para ser impresionados.

Así vemos, con los anestésicos y el alcohol, que el contacto de las primeras dosis se hace con el cerebro para generalizarse en seguida sucesiva y progresivamente á las otras partes de los centros nerviosos; y hasta éstas pueden ser respetadas si la proporción de medicamento es muy débil.

Claro está que las manifestaciones exteriores no serán las mismas en uno y otro caso, y que hay, en esta diferencia posológica, una nueva fuente de variaciones para los efectos farmacodinámicos.

Tales son las consecuencias y la esencia misma de la electividad, cuya importancia puso bien de relieve Claudio Bernard al decir justamente que el objeto principal que debe uno proponerse en el estudio de las sustancias medicamentosas y tóxicas consiste en determinar el elemento anatómico á que se dirige cada medicamento.

Causas probables de la electividad medicamentosa. — Según todas las probabilidades, y éste es el corolario natural del principio que hemos admitido como base de toda acción medicamentosa, *la electividad es consecuencia de una verdadera afinidad química.*

Es muy probable que existan, en la constitución del protoplasma, diferencias químicas, muchas de las cuales escapan al análisis, pero que son considerables; estas diferencias explicarían la afinidad de cada elemento por un medicamento.

Por otra parte, hay bastantes sustancias en que se comprende perfectamente esta afinidad, porque se conocen su naturaleza exacta y la composición de los elementos orgánicos con que se combinan.

El hierro se dirige á los glóbulos y aumenta su número, porque forma parte integrante de la hemoglobina.

El fosfato de cal va á consolidar los huesos en trance de reblandecimiento, porque constituye un principio indispensable de los corpúsculos óseos. — Por las relaciones que existen entre el arsénico y el fósforo, se comprende que el arseniato de cal pueda ocupar el puesto del fosfato.

Gracias á la propiedad que tienen de disolver cierto número de sustancias constitutivas del sistema nervioso, el alcohol, el éter y otros anestésicos impregnan el cerebro y los otros centros encéfalo-raquidianos.

En fin, por las analogías de constitución que tendrían con los principios inmediatos de los elementos nerviosos, fué como Liebig trató de hacer comprender la predilección de los alcaloides por estos elementos.

*También Ehrlich llamó la atención hace muchos años acerca de las relaciones que existen entre la constitución química de un cuerpo y sus propiedades terapéuticas.

En estudios más recientes (1), trató de averiguar este sabio alemán cuáles son los compuestos químicos que tienen afinidad por los microbios y parásitos (bacteriotropos y parasitotropos) y los que tienen afinidad por los órganos (organotropos), instituyendo sobre la base de estos estudios el fundamento de su terapéutica quimioterápica, cuyo principio esencial podemos formularlo así: En las enfermedades infecciosas y parasitarias, el tratamiento ideal será aquel que logre la máxima acción bacterio ó parasitotropa y la mínima acción organotropa.

Hay sustancias, como el sublimado corrosivo, (experiencias de Koch), cuya acción organotropa anula á la acción bacteriotropa, y por eso son imposibles de administrar; hay otras, por el contrario, como el salvarsán (experiencias de Ehrlich), cuya acción bacteriotropa es muy superior á la acción organotropa, y por eso prestan servicios tan admirables en la antisepsia interna.

(1) Véase su Comunicación á la Sociedad de Medicina de Berlín de 13 de Febrero de 1907.

Landau fué el primero á quien se le ocurrió (confiesa Ehrlich que Landau le hizo ya esta proposición en 1880) la antisepsia interna en algunas enfermedades parasitarias por medio del azul de metileno. Ehrlich no comprendió en un principio el fundamento de esta proposición, pero cuando se dió cuenta de la afinidad que el azul de metileno tiene por el sistema nervioso, utilizó dicho producto contra la malaria, obteniendo resultados positivos.

Desde este momento, solo unas veces y otras en colaboración con Shiga, Hata, etc., Ehrlich empezó á realizar su gigantesca labor experimental, teniendo las tripanosomiasis como principal punto de mira, para lo cual se valió de sustancias colorantes primero y después de arsenicales, llegando al cabo de 606 ensayos á la obtención de un producto considerable, que si no es aún la cúspide de la quimioterapia, significa indudablemente un avance gigantesco.*

La afinidad parece un problema más difícil cuando se trata de explicar, con arreglo á los mismos principios, las diversas actividades de los alcaloides en los diferentes departamentos de los centros nerviosos.

Pero, en realidad, estas afinidades no son más extraordinarias que las que se comprueban en histoquimia, las cuales dirigen los numerosos colorantes que se emplean para diferenciar los tejidos, las células, las partes de célula, los microbios, etc.

Por afinidades electivas para sustancias químicas ó tintoriales es por lo que se llega á caracterizar las células de cada tejido, los núcleos de estas células, las terminaciones de los nervios sensitivos, el cemento de unión de las células endoteliales, los microbios patógenos de cada enfermedad, etc.

Se ha comprobado, por ejemplo, que los colores de anilina

ácidos coloran las porciones periféricas de las células y tienen especial afinidad por el protoplasma formado y poco activo, mientras que los colores alcalinos, por el contrario, obran de preferencia sobre el protoplasma informe y muy activo que constituye el *núcleo*.

Hasta se ha hecho una aplicación inmediata de estas afinidades microquímicas á la terapéutica con el empleo del violeta de metilo (piocetanina) para detener el desarrollo y obtener la destrucción de ciertos tumores inoperables. Se practican inyecciones en el tumor, á fin de impregnarlo de materia colorante; esta última, cuyas afinidades por los núcleos son muy vivas, se fija sobre éstos y los mata: ahora bien, como el desarrollo rápido de los neoplasmas malignos es debido á la multiplicación de los núcleos, se comprende que es posible obtener con la piocetanina la metamorfosis regresiva de los cánceres (Mosetig, Nanu).

* Wassermann ha estudiado más modernamente (1912) el tratamiento del cáncer experimental del ratón por inyección intravenosa de la solución de una combinación de selenio ó de telurio y de materias colorantes, eosina, eritrosina ó cianósina. En virtud de una afinidad extraordinaria del selenio y del telurio por las células cancerosas, todo el tumor se transformaba en una especie de quiste de contenido negruzco, fácilmente eliminable por presión.

Basándose en estos estudios interesantísimos de Wassermann, que hicieron pensar en la posibilidad de obtener un tratamiento curativo del cáncer, Pierre (1913) ensayó en una perra cancerosa las inyecciones de telurato de sosa alrededor de los tres tumores que tenía, y obtuvo un resultado casi igual al obtenido por Wassermann en el ratón. *

No es más fácil justificar las afinidades electivas tintoriales

que saber por qué la estricnina impregna los elementos excitomotores de la médula, mientras que la pilocarpina se localiza en las terminaciones nerviosas intraglandulares, la morfina en el cerebro, la apomorfina en los centros nauseosos, etc.

La existencia indudable de las afinidades microquímicas da la prueba de las electividades medicamentosas múltiples. De igual manera que el progreso de la histología se encuentra en el descubrimiento de las afinidades de coloración, que hasta para un mismo agente se manifiestan por simples diferencias en la intensidad de la impregnación, según las células ó las partes de las células, así también el porvenir y la base de la terapéutica científica se encuentran en el conocimiento de las *localizaciones medicamentosas electivas*.

CAPÍTULO VII

EFFECTOS REALES DE LOS MEDICAMENTOS

Los efectos reales de los medicamentos son habitualmente más complejos que las acciones de que derivan.—Necesidad de distinguir efectos esenciales y efectos secundarios.—Efectos aparentes y efectos primitivos de los medicamentos.—Entre los efectos secundarios se pueden reconocer acciones derivadas, acciones de mutación, acciones contrarias y acciones consecutivas ó lejanas.

Complejidad de los efectos farmacodinámicos.—Según lo que acabamos de ver, si fuese posible admitir que cada grupo de células y cada centro orgánico representa una individualidad particular bien aislada del resto de la economía, los efectos de los medicamentos serían más fáciles de analizar y podrían conducirse exclusivamente en busca de las modificaciones capaces de estimular la actividad de los grupos.

No habría nada de complejo en los efectos y las manifestaciones exteriores serían la resultante pura de acciones primitivas, cuya llave y origen se podrían obtener fácilmente.

Pero no sucede así: todas las partes del organismo son solidarias unas de otras y hasta trabajan las unas para las otras, estando relacionadas por el sistema nervioso, por la sangre y

sus cambios nutritivos, *y, según Brown-Séquard y D'Arsonval, por la secreción interna de productos y fermentos celulares é histológicos, que por medio de la sangre influyen sobre todo el organismo, haciendo unas células solidarias de las otras y viceversa*.

Entre las diferentes funciones de la economía, hay acciones recíprocas que hacen que una de ellas pueda influir sobre otra, la cual á su vez reacciona sobre una tercera ó sobre la primera.

En esto hay un obstáculo serio para la comprensión de las acciones farmacodinámicas, porque dado un desorden funcional cualquiera de origen medicamentoso, es imposible decir con precisión si es ó no el resultado directo de la acción del medicamento sobre la función que, *aparentemente*, parece modificada.

Así, en presencia de una acción diurética producida por la digitalina, podría creerse que se trata de una modificación directa de la secreción del riñón, en realidad hay que buscar la causa en la acción cardio-vascular bien conocida del alcaloide y la modificación circulatoria que es su consecuencia.

Cuando se ve la facilidad con que trabaja un caballo asmático al cual se administra ácido arsenioso, y cuando se oye hablar de la volatilidad y de la capacidad respiratoria que adquieren los ascensionistas tirolesees arsenicófagos, se supone inmediatamente que el arsénico es un pulmonar tipo, cuando en realidad sólo produce sus efectos moderando los cambios intramusculares y la respiración interna.

Estableceremos, pues, una distinción entre los efectos de los medicamentos y los dividiremos en *efectos principales* ó *esenciales* y en *efectos secundarios*.

Efectos principales ó esenciales.—Son los que derivan direc-

tamente de la acción propia de los medicamentos y los caracterizan esencialmente, sea en sus manifestaciones exteriores ó sea en su acción íntima.

Comprenden *efectos aparentes* y *efectos primitivos*.

Efectos aparentes.— Los efectos aparentes son los trastornos funcionales especiales que producen los medicamentos, desórdenes directamente observables y fáciles de seguir y estudiar *sin ninguna preocupación de origen y de causa*.

En el enfermo son los efectos útiles ó terapéuticos: Es la estimulación nerviosa, la convulsión tetánica y la hiperexcitabilidad refleja de la estriknina; es la aceleración del corazón, la cesación de las secreciones, el relajamiento de los esfínteres y la dilatación pupilar de la atropina; es el espasmo de los músculos lisos, la constricción vascular y la detención de los derrames sanguíneos que produce la ergotina; es la excitación primitiva y después la necesidad de dormir y el sueño de la morfina, etc.

Efectos primitivos.— Constituyen la esencia misma de la acción farmacodinámica; como dependen enteramente de la electividad y de la localización del medicamento, sólo se descubren por la experiencia y el razonamiento experimental: Es la acción excito-refleja *bulbo-medular* de la estriknina; es la acción paralizante de la atropina sobre las terminaciones nerviosas moderadoras cardíacas, de las glándulas y de los esfínteres; es la acción estimulante directa de la ergotina sobre las fibras lisas; es la impregnación de los centros cerebrales por la morfina, etc.

Efectos secundarios.— Proceden de los efectos principales ó de causas más indirectas y comprenden acciones derivadas, acciones de mutación, acciones contrarias y acciones consecutivas ó lejanas.

Acciones derivadas.— Son las que no se presentan más que

como consecuencias, á veces imprevistas, de los efectos principales; algunas de ellas dependen de ciertas condiciones patológicas que pueden presentar los sujetos.

Las modificaciones secretorias que se pueden presentar, en más ó en menos, con medicamentos simplemente cardíacos, vasodilatadores ó vasoconstrictores; los desórdenes funcionales de los centros nerviosos, consecutivos á modificaciones de la circulación sanguínea; la adiposidad, consecutiva á la acción esencialmente moderadora de la nutrición, que desarrollan los arsenicales, etc., pertenecen á este grupo.

En las acciones derivadas se debe clasificar todo lo que se refiere á la acción principal del medicamento y procede de ella, comprendiendo también los síntomas perturbadores que son su consecuencia. Tales son los desórdenes asfíxicos que produce la tetanización de los músculos respiratorios por la estricnina; la hipertermia exagerada, consecutiva á las acciones excitantes, motrices y convulsivantes de la apomorfina, de la cocaína, de la estricnina, etc.

Acciones de mutación. — Estas acciones proceden de la mutación ó transformación de ciertos medicamentos en el organismo, y de la formación de elementos nuevos, cuyos efectos reemplazan ó complican los efectos principales. — Transformándose en carbonatos alcalinos en el medio interior es como los ácidos y como las sales orgánicas pierden rápidamente sus propiedades esenciales para obrar á la manera de los alcalinos propiamente dichos. De igual modo es por la transformación de la morfina en oxidimorfina (Landsberg, Marmé, Eliassow) como los efectos principales de este alcaloide irían acompañados ó seguidos de algunos trastornos secundarios.

Acciones contrarias. — El profesor Lépine ha hecho un exce-

lente estudio de ellas; pero, con el objeto de evitar toda confusión y toda discusión, designaremos con este título los efectos opuestos á los que determina habitualmente un medicamento, los cuales son la consecuencia de una impregnación exagerada ó de la administración de dosis muy débiles ó muy fuertes.—Tendremos ocasión de volver sobre este asunto á propósito de la variabilidad de las acciones medicamentosas; pero aquí debíamos dejar señalado el sitio de estas acciones contrarias.

Acciones consecutivas ó lejanas.—Son las que aparecen y se observan á consecuencia de una acción farmacodinámica cuando ya el sujeto no parece estar bajo la influencia directa del medicamento. Son excesivamente numerosas y dependen de la naturaleza de los efectos principales. A veces sin importancia, pueden ser muy desagradables y constituir verdaderas complicaciones.

La complicación consecutiva á la purgación, el entorpecimiento consecutivo al sueño de la anestesia ó de la morfina, etcétera, son ejemplos de ellas.

CAPÍTULO VIII

RELACIONES ENTRE LA ACCIÓN FISIOLÓGICA, LA COMPOSICIÓN Y LOS CARACTERES FÍSICO-QUÍMICOS DE LOS MEDICAMENTOS.

Relación entre la naturaleza, la composición química de los medicamentos y su acción fisiológica.—Averiguación de esta relación en los cuerpos simples, en los compuestos binarios y en las combinaciones salinas.—Relación entre la constitución ó estructura química de los medicamentos y su acción biológica.—Averiguación de esta relación en los compuestos orgánicos y especialmente en el grupo de los albuminoides y de sus derivados tóxicos.—Principio de los análogos; demostración de su importancia y de sus consecuencias.

I.—RELACIONES ENTRE LA NATURALEZA, LA COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LOS MEDICAMENTOS Y SU ACCIÓN FISIOLÓGICA.

Cuerpos simples y compuestos binarios.—En los cuerpos simples, ó en los compuestos binarios tales como los ácidos y las bases, las propiedades fisiológicas varían naturalmente con cada elemento y son especiales á cada uno de ellos; no es posible, como se había pensado, encontrar una relación constante entre

ciertos de sus caracteres químicos y su actividad fisiológica ó tóxica.

Sin embargo, quizá se pudiera comprobar que en el mismo grupo, es *muy frecuente* que los cuerpos de peso atómico más elevado, sean los más activos y los más tóxicos (ley atómica de Bouchardat, Cooper, Rabuteau); pero esta regla tiene tantas excepciones que es imposible erigirla en principio (Richet, Husemann, Cash, Botkin, Lauder Brunton).

Por ejemplo, en el grupo de las bases metálicas, si el mercurio, p. a.=200, es más tóxico que la plata, p. a.=108, ésta más que el cinc, p. a.=65, y este último más que el hierro, p. a.=56, se encuentran el cobre, p. a.=63, que es más tóxico que el cinc, y el plomo, p. a.=207, que es menos activo que el mercurio.

Combinaciones salinas. — Es más interesante averiguar, cuando se trata de un medicamento de composición compleja, tal como una sal, que resulta de la asociación de elementos igualmente activos, ácidos y bases, la relación que puede existir entre los efectos del compuesto y los efectos de cada uno de los componentes.

Desde este punto de vista, se pueden hacer algunas distinciones generales, que permiten prever frecuentemente, dada una sal, si en su acción dominará el elemento ácido ó el elemento básico.

Cuando se trata de una base alcalina, potasa, sosa ó amoníaco, combinada con un ácido orgánico, ácido acético, oxálico, tártrico, cítrico, etc., es ordinariamente la acción del ácido la que domina entre los efectos producidos. Lo mismo ocurre con los cianuros, los cloruros, los bromuros, los ioduros, los arsenitos y los arseniátos alcalinos.

Por el contrario, en las sales metálicas, sales de mercurio, de cobre, de hierro, de plata, etc., etc., cualquiera que sea el elemento ácido, es siempre la base la que imprime su sello en las manifestaciones farmacodinámicas.

En las combinaciones salinas en que un *alcaloide* juega el papel de base, también es éste el que da la nota dominante en la serie de síntomas observados.

Decir que un ácido ó una base dominan en los efectos de una sal, no significa que la acción del elemento colocado en un segundo plano sea nula; puede muy bien influir sobre la marcha general de los síntomas y modificarlos más ó menos. Así, aunque es cierto que el elemento ácido es el que domina en el ioduro de potasio y en el ioduro de sodio, la presencia del potasio en el primero se deja sentir muy bien por la producción de síntomas particulares que no se ven en el segundo.

De la misma manera, si todas las sales de quinina obran fundamentalmente por la quinina, se pueden ver algunas diferencias, según la naturaleza del ácido; diferencias que se traducen, por ejemplo, porque el sulfato de quinina produce más fácilmente la embriaguez quínica que el bromhidrato.

Con el arseniato de estricnina, se obtiene más rápida y más fácilmente la fase paralizante del *alcaloide* que con el clorhidrato y el sulfato (L. Guinard).

De una manera general, los principios precedentes son verdaderos y útiles de conocer, pero tienen excepciones.

Hay numerosos compuestos salinos cuyos efectos farmacodinámicos dominantes no son ni los de la base ni los del ácido. En las condiciones en que se les emplea en terapéutica, y por el hecho de las propiedades especiales pertenecientes á la combinación, manifiestan acciones nuevas. Este es el caso del sul

fato de sosa, del sulfato de potasa, del sulfato de magnesia, del nitrato de potasa, del clorato de potasa, etc., etc.; sin embargo, aun con estas sales, cuando se trata de bases como la potasa ó la magnesia, se puede ver, después del efecto especial, aparecer un efecto básico que enseña la oreja.

II.—RELACIONES ENTRE LA CONSTITUCIÓN Ó ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS MEDICAMENTOS Y SU ACCIÓN BIOLÓGICA

Por constitución y estructura químicas debe comprenderse no solamente la naturaleza de los elementos simples (carbono, hidrógeno, ázoe, cloro, etc.), que constituyen el medicamento, sino también la proporción, la coordinación y la agrupación molecular de estos elementos.

Así entendidas, la constitución y la estructura químicas tienen una influencia enorme sobre la actividad de un cuerpo, y la mejor demostración de ello se encuentra en la serie de las substancias orgánicas.

Compuestos orgánicos.—Si se compara la fórmula química de la mayor parte de los agentes proporcionados á la terapéutica por la química orgánica, muchos de cuyos agentes están dotados de una potencia extraordinaria y poseen acciones muy diversas, llaman la atención el pequeño número de elementos simples que se asocian para formar su molécula y la poca diferencia que existe á veces en la proporción de estos elementos.

Citemos al azar el alcohol, C^2H^6O ; el éter, $C^4H^{10}O$; la fenacetina, $C^9H^{13}AzO^3$; la morfina, $C^{17}H^{19}AzO^3$; la atropina, $C^{17}H^{23}AzO^3$; la eserina, $C^{15}H^{21}Az^3O^3$; la pilocarpina, $C^{11}H^{16}Az^2O^3$; la antifebrina, C^8H^9AzO , etc., cuerpos activos, y comparémosles, no solamente

los unos con los otros, sino también con la glucosa, $C^6H^{12}O$; el almidón, $C^6H^{10}O^3$; el ácido cólico, $C^{23}H^{43}AzO^6$, etc., sustancias inertes, comprobaremos que son los mismos elementos C, H, N., O, los que entran en su constitución, y hasta con frecuencia en proporciones poco diferentes.

La causa de las propiedades fisiológicas y tóxicas que poseen los cuerpos del primer grupo, debe, pues, encontrarse en su mayor ó menor complejidad molecular, en la proporción de sus elementos constituyentes y en la organización, la coordinación y el modo de estar dispuestos estos elementos alrededor de radicales especiales.

Se ha comprobado, por ejemplo, que la toxicidad de los alcoholes se eleva al mismo tiempo que su complejidad molecular y que para los alcoholes que tienen el mismo origen la acción tóxica es tanto más intensa cuanto más elevada es su fórmula química (Dujardin-Beaumetz y Audigé).

Importancia de la constitución molecular.—Todo cambio en uno de los elementos de la molécula de un cuerpo, con ó sin modificación de estructura de esta molécula, toda substitución de un radical por otro y toda modificación en la situación relativa del núcleo de un compuesto, pueden entrañar cambios considerables en el modo de acción de los medicamentos.

Así, si en una molécula de un alcaloide (estricnina, brucina ó tebaína), se reemplazan uno ó varios átomos de hidrógeno por uno ó varios átomos de etilo ó de metilo, no se cambia la estructura de esta molécula; pero la acción convulsiva que los alcaloides ejercían en la médula espinal se transforma en una acción paralizante.

Aun en otros alcaloides, normalmente desprovistos de propiedades convulsivantes, la unión con el metilo cambia su cons-

titución y les da propiedades paralizantes; esto es lo que ocurre con la metilmorfina, metilatropina, metilquinina, etc. (Crum-Brown, Fraser, Schroff, Polyet, Cahours).

Por regla general, se ha observado que los radicales compuestos, resultantes de la unión del amidógeno con los radicales de la serie de los hidrocarburos, poseen una acción paralizante sobre los nervios motores (Lauder Brunton, Cash).

Se puede encontrar una aplicación inmediata de estos hechos en la interpretación de las particularidades fisiológicas que posee el *curare* con relación á los estrícneos de que deriva. El *curare*, en efecto, es, ante todo, un paralizante de las placas motrices terminales de los nervios en los músculos; proviene de la cocción y de la ebullición de enredaderas pertenecientes á la familia de las estrícneas, plantas de principio activo esencialmente convulsivante. Si este principio activo llega á ser un paralizante, después de la preparación del *curare*, es porque debe experimentar, durante la cocción, una modificación análoga á la que de la estricnina, veneno convulsivante, hace la metilestricnina, veneno paralizante.

Substituyendo con un radical graso un H de AzH^3 se llega á suprimir al amoníaco su acción convulsivante, mientras que se refuerza si se separa el radical graso por un radical fenílico. (Lazzaro.)

Basta quitar una molécula de agua á la *morfina* para exagerar sus propiedades vomitivas y hacer la *apomorfina*, sin cambiar su estructura.

Por un simple cambio de lugar de los radicales del *nitrilo*, cuerpo inofensivo, se obtiene el *isonitrilo* ó *carbilamina*, substancia dotada de propiedades tóxicas.

Los albuminoides y sus derivados tóxicos.—Otro elemento de

demostración se encuentra en la comparación que se puede hacer, desde el punto de vista de su constitución química y de su actividad fisiológica, entre los *albuminoides* y sus *derivados tóxicos*.

Entre estas sustancias hay productos muy numerosos: peptonas tóxicas, albumo-toxinas de los venenos y de las sangres tóxicas, toxinas microbianas y fermentos diastásicos, de la misma procedencia, entre los cuales es muy difícil indicar otro límite que su origen ó sus efectos biológicos.

Si, desde el punto de vista de los efectos, la toxalbúmina, la toxina ó el fermento son muy diferentes de la albúmina, desde el punto de vista de la constitución química, se separan muy poco.

Como dice muy bien el profesor Armando Gautier, «son hechos de isomería, que se encuentran á cada paso en química orgánica: basta cambiar de sitio uno de los radicales de la molécula albúmina, complicarla ó simplificarla ligeramente, para conferirle propiedades fisiológicas muy especiales y muy activas».

Relación entre la acción fisiológica y la constitución molecular de un medicamento.—Estos ejemplos nos enseñan que la constitución elemental y la organización de la molécula química son importantes desde el punto de vista de su funcionamiento y de su actividad, y que sería útil conocer exactamente las relaciones que pueden existir entre esta constitución y los efectos fisiológicos de cada sustancia capaz de impresionar al organismo.

De este asunto se poseen algunos datos generales, pero es de desear que estos datos sean más precisos y más numerosos aún, porque en esta vía hay una fuente de beneficios conside-

rables para la farmacodinamia y la terapéutica verdaderamente científica.

Así se ha observado que los compuestos que poseen propiedades anestésicas y se usan como anestésicos se parecen mucho entre sí y constituyen, en suma, hidrocarburos, en los cuales una ó varias moléculas de hidrógeno, asociadas al carbono, pueden ser reemplazadas por moléculas de cuerpos simples ó de cloro, como en el cloroformo.

En el grupo de las aminas aromáticas (amoníacos compuestos de radicales orgánicos), los derivados amidógenos (bases anilínicas y quinoléicas), tales como la *acetanilida*, la *kairina* y la *tallina*, tienen, sobre todo, propiedades antipiréticas, alteran más ó menos la sangre y son generalmente las más tóxicas; mientras que los derivados amidógenos, donde el hidrógeno del amoníaco es reemplazado por un radical graso, etílico ó metílico, poseen efectos analgésicos y son menos tóxicos. Esto es lo que se observa con la *metilacetanilida* ó *exalgina* y con la *dimetiloxiquinizina* ó *antipirina*.

No pudiendo entrar en más detalles, nos contentaremos con terminar por la exposición de un hecho muy curioso y fácil de comprobar, que nos ha conducido á reconocer lo que llamaremos el *principio de los análogos*.

III.—PRINCIPIO DE LOS ANÁLOGOS

Definición de este principio.—Si en condiciones totalmente idénticas, se estudia comparativamente el *conjunto* de los agentes empleados en farmacodinamia en terapéutica y en toxicología, se

comprueba fácilmente que *los que pertenecen á la química propiamente dicha son casi siempre y con mucho los más activos.*

En esta misma categoría de agentes orgánicos, se puede observar tambien, que las substancias que tienen más analogías con los productos tóxicos que segregan las células, son las más activas y las más peligrosas (alcaloides y albumosas vegetales tóxicas).

Sin hacer de él una ley absoluta, porque en biología no hay nada absoluto, se puede, pues, admitir el principio siguiente:

Un agente medicamentoso ó tóxico es tanto más activo y tiene tanta mayor influencia como modificador de la vitalidad, de la nutrición y del funcionamiento de los elementos orgánicos, cuanto más analogía tiene, por su constitución y su organización químicas, con la constitución y la organización químicas de estos elementos.

Según la interpretación que hemos dado más arriba de la naturaleza íntima de las acciones medicamentosas y de la electividad, este principio aparece inmediatamente como una verdad demostrada.

En efecto, puesto que es la analogía química quien dirige las afinidades electivas de los medicamentos, y ella viene á ser la causa del desorden nutritivo y de la modificación funcional que provocan, ¿qué tiene de extraordinario que los *heterogéneos* tengan menos valor en el organismo?

Esto no implica la inactividad de estos heterogéneos, porque abstracción hecha de aquellos de que se desembaraza el organismo rápidamente, como de huéspedes inútiles, sea descomponiéndolos, neutralizándolos ó conduciéndolos á las vías de eliminación, los hay que gozan de poderes irritantes, destructores ó alterantes, que ejercen según sus afinidades particulares, cuyos

poderes son el origen de los desórdenes generales que determinan.

Pero en el modo de producción de estos efectos generales, en su marcha, en su gravedad, con relación á la dosis, y en sus consecuencias, no hay nada que pueda compararse con la manera de obrar de las sustancias orgánicas activas.

Estas responden esencialmente á la definición que hemos dado más arriba del medicamento y de su acción; pertenecen á una serie química, en la cual los elementos anatómicos encuentran sus alimentos y los excitantes de su vitalidad; la mayor parte de ellos no difieren de los alimentos más que por su estructura molecular, pero no por su composición. Las sustancias orgánicas activas encierran, en su molécula, los elementos C, H, O, N, que las células encuentran en el medio nutritivo y elaboran habitualmente; pero se los presentan á estas células con una organización tal, que suscitan el desorden nutritivo y la modificación funcional que han de ser origen de la acción farmacodinámica.

De parte de su constitución, en fin, muchas de estas sustancias tienen re'aciones estrechas con los productos que segrega el organismo, á los cuales destruye ó elimina como residuos de su actividad, pudiendo á veces elaborarlos en cantidad suficiente para envenenarse á sí mismo y morir de intoxicación.

Alcaloides. — *Ptomainas.* — *Leucomainas.* — *Toxalbuminas.* — Si pasando ahora al examen de las pruebas, averiguamos cuáles son los medicamentos y los tóxicos más activos, vemos que, abstracción hecha del ácido cianhídrico, que también es del dominio del mundo orgánico, pero que es relativamente heterogéneo, los *alcaloides* vegetales ocupan el primer lugar.

Ahora bien, estos alcaloides tienen de vecinos, exactamente

en el mismo grupo químico, cuerpos que no difieren de ellos más que por su origen, y que son las *tomaínas* y las *leucomainas*.

Estas tomaínas y leucomainas, verdaderos alcaloides animales, se producen en los tejidos vivos: las primeras en pequeña proporción, porque son, sobre todo, de origen bacteriano; las segundas en cantidad más considerable, porque son una de las consecuencias directas y necesarias del funcionamiento celular.

Químicamente, en efecto, las leucomainas ó bases animales nacen en el curso del desdoblamiento fermentativo, anaerobio, de los albuminoides de los tejidos por un simple mecanismo de hidratación; van precedidas en su formación del desarrollo de derivados protéicos de estos mismos albuminoides, derivados que son más peligrosos aun y forman la clase importante de las *toxalbuminas*, *diastasas tóxicas* ó *toxinas*.

En cuanto á su organización química, las toxalbuminas, *primera fase de la desasimilación celular*, se alejan todavía menos que las leucomainas de la constitución de la albúmina primitiva; es difícil y aun imposible fijar sus caracteres distintivos exactos, y es por transiciones insensibles como se pasa de unas á otras.

Ahora bien, estas toxalbuminas, entre las cuales figuran las secreciones microbianas, las toxinas y antitoxinas específicas, las elaboraciones de las glándulas venenosas, las albumosas vegetales tóxicas, ricina, abrina, etc., son venenos peligrosos por sí mismos; son también peligrosos por el proceso fermentativo que á veces provocan y que hace que á su contacto sufran los elementos orgánicos una perversión nutritiva y elaboren una substancia tóxica de la misma naturaleza química, frecuente-

mente muy perjudicial, pero en otras circunstancias muy útil (antitoxinas).

En lo que precede se encuentra, no solamente la demostración del *principio de los análogos*, sino también la justificación del carácter de *alimento normal* que pertenece al medicamento y existe por completo en el tóxico orgánico. Este último, más que ninguno otro, puede tener por las células vivas todas las afinidades indispensables para el contacto y la impregnación; pero, por su organización química, trastorna el edificio molecular de la célula que impresiona, sin desorganización material apreciable.

De tal suerte que, sin comprenderlo tan misteriosamente como los dosímetros, nosotros admitimos con gusto que, en el reino orgánico en general, y especialmente en el grupo de los alcaloides y similares, se encuentran modificadores funcionales y vitales muy activos, que son tanto más útiles de conocer cuanto que, sea para alterar las funciones ó para curar, emplean procedimientos basados en la *analogía química y fisiológica*.

Algunas consecuencias del principio de los análogos.—De las consideraciones que han servido para el desarrollo y justificación del principio de los análogos, hay deducciones que sacar y explicaciones inmediatas que dar á conocer.

Los medicamentos orgánicos, los alcaloides y productos similares, á los cuales quizá pudiéramos añadir los extractos de órganos (método de Brown-Séquard) y las antitoxinas, siendo sobre todo modificadores vitales, deben producir *modificaciones funcionales más bien que desórdenes materiales*. Así ocurre, en efecto.

Cuando uno cualquiera de ellos produce intoxicación, los

desórdenes y las lesiones que se comprueban son generalmente consecutivos á acciones enérgicas, directas ó indirectas, sobre las grandes funciones, sobre el corazón, el sistema de los vasos-motores, la respiración, las secreciones, etc. En la autopsia se observan congestiones orgánicas y viscerales variadas y lesiones asfíxicas, pero muy raramente esas importantes lesiones destructivas, con desorganizaciones histológicas graves, que se aprecian á consecuencia de los envenenamientos metálicos ó metaloídicos.

Con los alcaloides y otros productos similares, *priva el desorden funcional*; con la mayor parte de los heterogéneos, por el contrario, la *alteración anatómica precede* con frecuencia á la modificación funcional.

Con los primeros, las acciones locales son raras, y si existen (cantaridina, veratrina, aconitina) se producen por un *mecanismo fisiológico* y exclusivamente por irritación nerviosa; en los tejidos sin vida, fracasan. Con los segundos, la acción destructiva y desorganizadora puede ejercerse en todas partes, y en sus intoxicaciones se encuentran numerosos vestigios.

Como la experiencia ha demostrado la mayor eficacia de los análogos, y no es posible discutir la superioridad considerable de los medios que por su constitución y su modo de obrar se aproximan á las condiciones naturales, en esta serie es donde la farmacodinamia y la terapéutica deben buscar principalmente sus procedimientos de acción y los agentes curativos.

Sin hablar de los esfuerzos hechos desde hace mucho tiempo en este sentido, es preciso confesar que hoy, más que nunca, la terapéutica se ha empeñado en él con un ardor y á veces con un éxito tal, que hay numerosas afecciones cuyo remedio se encuentra en los extractos variados de órganos (método de Brown-

Séquard) y un grupo imponente de enfermedades, comprensivo de las infecciones y de las autointoxicaciones, que quizá no puedan tener otros remedios que los que se encuentran en la oposición de productos solubles neutralizantes á productos solubles tóxicos, de antitoxinas á toxinas (seroterapia), de vacunas á virus, etc.

Todo esto no representa, en realidad, más que un retorno á los medicamentos humorales, retorno en el cual se encuentra fundamentalmente el principio de la analogía.

¿Quién sabe si no se llegarán á descubrir, entre las albumos vegetales ó los alcaloides, análogos ó sucedáneos de estas antitoxinas, que llenarán como ellos, cerca de los venenos orgánicos, el mismo papel antidótico y neutralizador?

Ya se ha pretendido que los efectos favorables de la atropina en el cólera (Selmi, Lauder Brunton) resultarían de una acción antidótica de este alcaloide sobre el veneno segregado por el bacilo vírgula, veneno que tiene efectos en un todo semejantes á los de la *muscarina*, cuyo antidoto bien conocido es la atropina.

¿No se ha ensayado también la pilocarpina, y algunos pretenden que con éxito, para combatir ciertas enfermedades infecciosas? Ultimamente ha sido preconizada en el tratamiento de la difteria en lugar del suero de Behring (Heinrich Benesch).

Estos no son más que hechos aislados y estudiados insuficientemente; pero ¿quién sabe lo que estos hechos nos reservan para el porvenir?

Por otra parte, é independientemente de la serie de las albumosas y de los alcaloides, se encuentran, entre los agentes que pertenecen á la serie aromática de que son espécimenes el naftol, el cresol, el guaiacol, la acetanilida, la exalgina, la anti-

pirina, el ácido salicílico, etc., medicamentos de una eficacia reconocida y cuyas analogías con aquellos de que hemos hablado antes no son dudosas.

En efecto, muchos alcaloides poseen un núcleo pirídico (König, von Gerichten, Ladenburg, etc.), y pueden considerarse como derivados más ó menos complejos de las bases pirídicas, que ya es sabido que constituyen una serie importante de los aromáticos.

Una vez conocidas estas relaciones, se comprende que también se pueda explicar, por el principio de los análogos, la actividad fisiológica y los servicios obtenidos y esperados de los agentes que pertenecen á la serie aromática.

IV.—RELACIONES ENTRE LA ACTIVIDAD FARMACODINÁMICA Y LA SOLUBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Richet fué quien llamó la atención acerca de la particularidad que las propiedades de los cuerpos tóxicos tienen de ser hasta cierto punto función de su solubilidad.

Comparando entre sí agentes que tengan propiedades químicas semejantes y una constitución molecular análoga, los alcoholes y los éteres, por ejemplo, Richet ha comprobado que *cuanto más solubles son menos tóxicos*.

Es interesante advertir que en los alcoholes estas demostraciones están en relación con las que hizo Dujardin-Beaumetz, estableciendo que la toxicidad de estos cuerpos se eleva al mismo tiempo que su punto de ebullición y su complejidad molecular.