

# GACETA MEDICA DE MEXICO

PERIÓDICO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

TOMO V.

MEXICO, 15 DE SEPTIEMBRE DE 1905.

2ª SERIE.—NUM. 18.

## TERAPEUTICA.

### SALICILADOS.

Trabajo escrito que para optar á la vacante de Farmacología y Farmacia en la Academia Nacional de Medicina presenta el

**DR. FRANCISCO BULMAN,**

Colaborador de la Sección de Terapéutica en el Instituto Médico, Expresparador de Física é Historia Natural Médicas en la Escuela de Medicina, Excirujano del Hospital de San Andrés, Médico del Instituto Patológico, Médico del Hospital General, Miembro de la Sociedad de Medicina Interna, Miembro fundador de la Sociedad de Física, Vocal de Redacción de la Revista Médica.

#### SALICILADOS

La historia de los salicilados comprende dos épocas: la una industrial, y la otra terapéutica.

Piria, en 1838, separa el ácido salicílico de la salicina y lo descubre.

A continuación vienen las reacciones químicas de Gerhardt, Cahours, Kolbe y Lautermann. Cahours saponifica por la potasa el aceite de Wintergreen. Kolbe y Lautermann obtienen el ácido salicílico poniendo en presencia la sosa hidratada y el fenol con un poco de agua. A ellos se debe que este medicamento haya entrado en la terapéutica.

Antes de 1874, año marcado por el ruidoso y célebre folleto de Kolbe, el ácido salicílico se usaba únicamente en la industria. Kolbe lo vió como antipútrido y antifermentecible; con su modo de obtenerlo abarató su precio.

Un año después, Fubringer y Buss lo precocinizan como antipirético y á la sazón en el antiguo y nuevo mundo empieza á usarse.

Stricher, Leonhardi, Aster, John, Diehl lo presentan como específico del reumatismo.

Buss, Moelli y Ries reemplazan el ácido salicílico con el salicilato de sosa. Kohler demuestra que esta sal tiene las mismas propiedades fisiológicas que el ácido salicílico, la acción tóxica y los efectos antisépticos menos enérgicos.

Bucholtz ha menester de tres tantos de salicilato para obtener el poder bactericida que la da una unidad de ácido.

En 1877 German Sée lleva á la Academia de Medicina de París una brillante memoria sobre la eficacia del salicilato de sosa en el reumatismo. Pero lo que es más digno de consignarse, en esta serie continuada de sucesos altamente mencionables, como prólogo á la historia terapéutica de los salicilados, son los trabajos de inextinta fama de Bertagnini en 1855 y de Fiehbörne en 1872, que son no escaso testimonio de que sabían observar y distinguir, aun cuando no tuvieron toda la resonancia que merecían, hasta el descubrimiento de Kolbe, que redujo el valor mercantil del ácido salicílico.

Tan pronto como cundió la noticia de la identidad de acción fisiológica del ácido salicílico y del salicilato de sosa, se vulgarizó el uso de esta sal y se abandonó aquel ácido por su poca solubilidad, pues apenas alcanza una concentración de 2 por ciento. Teniendo en cuenta su poder irritante, se administraba en pan ázimo, tomando inmediatamente después de cada dosis, medio vaso de tisana. El bórax, el amoníaco y sus sales, carbonato ó citrato, que es el preferido por Cassan, aumentan la solubilidad y facilitan su empleo en pociones, á las que se agrega alcohol; enemigos de éste, Schwimmer y Zuber lo administran asociado á la glicerina.

El hecho, por una parte, de que su empleo resiste á la acción implacable é inovadora del tiempo, y por otra, sus múltiples y variadas composiciones que ostentan un horizonte completamente nuevo y rico en descubrimientos químicos y terapéuticos, prueban que la fortuna de este medicamento ha sido brillante.

Excuso referir el proceso de la vieja farmacopea, recordando que el papel principal lo han desempeñado la leyenda y el empirismo, tutoreados por ciertas preocupaciones vetustas; no quiero hablar de unas y otras, voy á señalar á la fisiología experimental, á la anatomía pato-

lógica y á la observación clínica, como el verdadero fundamento científico del problema terapéutico. Merced á las conquistas incesantes de la experimentación se averigua con exactitud la acción nociva ó tóxica, la indicación fisiológica que delata el cambio funcional, esencial, por su acción predominante ó electiva. De esta manera se traza la ruta segura al barreno valiente de preocupaciones científicas, se tienen razones que enaltecen la utilidad del medicamento, que defraudan las pretensiones de los fabricantes que los convierten en panaceas; así se consigue evitar dolencias á los semejantes y restar víctimas á la muerte.

La fisiología experimental, seguida de la necropsia, se impone para poder prescribir las drogas, á lo menos, aun antes de haber probado la susceptibilidad del enfermo, pues el médico no está autorizado á contar sino con determinada tolerancia, porque hay excepciones que no se pueden prever y susceptibilidades difíciles de adivinar.

Para dilucidar la acción íntima de un veneno, no basta la fisiología, hay que recurrir á la necropsia; alguien ha dicho que en la biblioteca de un muerto se aprende cómo mueren los vivos; yo añadiría, siempre que tenga uno en sus manos esos libros, llámense hígado ó riñón, siempre que haya libertad para leer en sus páginas transparentes, escritas con caracteres microscópicos los grandes secretos de los procesos patológicos.

Desde que se comprobó que el ácido salicílico en la sangre se transforma en salicilato de sosa, se abandonó el uso del ácido, por esto y por ser más cómodo su empleo.

Nosotros hemos repetido las diversas experiencias del salicilato de sosa, no con el fin de rehacer sus efectos fisiológicos, sino con el de compararlos con otros derivados salicilados. La dosis de un gramo para dos kilogramos de conejo es mortal. Bartolow da como dosis mortal en el perro, un gramo por kilogramo. Nothnagel y Rossbach con un gramo para cinco kilogramos de peso matan un perro. Nosotros hemos necesitado dos gramos de salicilato por kilogramo de perro para tener efectos mortales.

En algunas enfermas inapetentes de la "Segunda de Medicina" en el Hospital de San Andrés, hemos dado dosis de 0.10 centigramos antes de cada alimento y hemos visto renacer el apetito. Dosis de 0.25 centigramos, adminis-

trados en la misma forma que en las anteriores, le produce ardor en la lengua y cefalalgia á una doliente; más adelante daré la razón de este molesto síntoma.

En los perros, la ingestión diaria de 0.50 centigramos de salicilato, produce al tercero día vómitos, habiendo presentado ya antes hipersecreción salivar, en uno vimos salir sangre por la boca y comprobamos que se trataba de verdadera hemorragia faríngea.

Klikowitsch detiene la peptonización con la dosis de 0.25 á 5 gramos; esto y el hecho de ocasionar ulceraciones del estómago, como lo han ya señalado Goltdammer y Kering, explica por qué algunos enfermos adelgazan rápidamente. Con dosis de cinco gramos ha sobrevenido disnea, después detenimiento de la respiración y convulsiones generales en el momento de la muerte.

En la rana las contracciones del corazón se detienen al mismo tiempo que aumentan de energía, debido á la excitación de las terminaciones de los nervios de detención. Schraeder, con dosis débiles, obtiene bradicardia con fuerte taquicardia. Para Danewoschi dosis cortas aumentan la tensión arterial, dosis más elevadas paralizan los centros vaso-motores y nervios excito-motores, produciendo detención y debilitamiento del pulso. Las experiencias de Stokvis son concluyentes y prueban que los centros vaso-motores no son influenciados de una manera directa por los salicilados. (1)

Una gota de solución acuosa al décimo de salicilato de sosa, puesta en contacto con otra gota de sangre en un cubre-objeto y colocadas ambas en una celdilla de vidrio, para evitar la evaporación del líquido, que traería alteraciones en las hemacias erróneamente atribuidas á la substancia, nos han revelado después de un día la decoloración del glóbulo rojo por disolución de su materia colorante y el aspecto granuloso del protoplasma con alteraciones en la forma del elemento. Blanchier ya ha demostrado que dosis concentradas en contacto con la sangre, retardan la putrefacción.

Laborde ha visto la exageración de los movimientos reflejos en los animales, parálisis del tren posterior, pero no se ha logrado producir hasta ahora ni anestesia ni analgesia cutánea;

(1) Comptes rendus du Congrès d'Amsterdam. T. II, pág. 36.

para Blanchier el compuesto que nos ocupa es un veneno de los centros nerviosos en general y del bulbo en particular. Se ha dicho que obrando sobre los centros motores trae disminución en el calibre de los vasos; esto, no lo hemos comprobado en nuestras experiencias.

Charteris, ensayando con sales impuras, produce la parálisis lumbar con 0.25 centigramos; movimientos de rotación con 0.50; parálisis y depresión general con 0.75; pérdida completa del movimiento y muerte con 1.16. (2)

Nos ha sido frecuente en las necropsias encontrar hiperemia y no pocas veces hemorragias de la caja del tímpano y del caracol. El polvo depositado en la mucosa de la nariz la inyecta.

Una coneja con indicios de próxima maternidad, recibe una inyección subcutánea de un gramo de la sal y se le provoca el parto, con hemorragia dos horas después. A una perra de pequeña talla se le inyectan tres gramos y le sobreviene una metrorragia, es tan cáustica su acción que al nivel del sitio de la inyección se hace una solución de continuidad. El polvo puesto en la lengua la irrita.

Entre los efectos tóxicos se han enumerado: los bochornos, la rubicundez de la cara, escotomas, vértigo, lasitud, enronquecimiento, zumbido de oídos, cefalalgia, delirio alegre ó tranquilo, á veces violento, colapsus, diarrea, disuria, cistitis, albuminuria, hemorragia pulmonar, uterina, faríngea é intestinal, disnea intensa, acceso tetánico (Leonhardi, Asper) hemiplegia pasajera (Gubler). Dosis moderadas pero prolongadas pueden producir los mismos accidentes, siendo de los primeros y más frecuentes el zumbido de oídos, los bochornos, el escotoma, la albuminuria, la cefalalgia y la diarrea.

Estos diversos signos de intoxicación, incipientes unos, confirmados otros, son nociones sutiles, conocimientos preciosos, diseminados en la literatura médica é indispensables de condensar para que el práctico los tenga presentes.

No hay líquido con que cuente el organismo que no se impregne del salicilato; algunos de ellos se facilitan como vehículos á su eliminación; así hemos comprobado su existencia en el líquido cefalo-raquidiano, saliva, leche, moco, jugo gástrico, líquido intestinal, sudor, líquido

amniótico, serosidad de vejigatorio y aun en la sangre de la aurícula.

Veinte minutos después de su ingestión lo hemos encontrado en la orina; inyectada una solución concentrada y acuosa de la sal en las venas, aparece á los cinco minutos en la saliva, á los diez en la orina y en la leche, á los treinta en la bilis y jugo pancreático.

Dos horas después de la ingestión de la sal, en el hombre, se puede revelar su presencia en la orina y hasta catorce días después, Gubler ha encontrado la reacción. En el riñón sano obra aumentando la cantidad de orina y su densidad, exagera la riqueza en materias sólidas, fosfatos y carbonatos; ácido úrico, albúmina y azúcar. La alcalinidad disminuye y se retarda la fetidez de la orina hasta ocho días después de su eliminación. En el riñón enfermo, disminuye la cantidad y aumenta la producción de la albúmina. Su eliminación retardada y su intolerancia, aun en cortas dosis, denuncian la enfermedad del riñón. En nuestras experiencias, hemos notado que al principio aumenta la densidad de la orina sin aumentar la cantidad, tomando una coloración más oscura, reacción ácida; en el segundo período, aumenta la cantidad y baja la densidad, aclarando la coloración, con reacción neutra, á veces alcalina.

Pequeñas dosis de la sal que nos ocupa, aumentan la cantidad de úrea; otro tanto sucede al principio de la administración de fuertes dosis, pero después de algún tiempo disminuye la úrea.

El Dr. Binz ha demostrado: que el salicilato de sosa en presencia del ácido carbónico, baja una presión de 300 milímetros, retarda la putrefacción por más tiempo que el ácido carbónico solo, á la misma presión, ó el salicilato de sosa á igual presión y en presencia del aire.

En nuestras primeras experiencias tomábamos orina de la vejiga de los perros inyectados con salicilato de sosa; en dicha orina encontrábamos albúmina que referíamos á algún padecimiento del riñón; pero bien pronto desechamos tal interpretación que podía inducirnos á error, recordando que en 1885 Vibert y Ogier demostraron que la orina de la vejiga del cadáver tiene la albúmina.

G. Alonzo, desde 1893, hace la revelación de que la albúmina proviene de los tejidos del órgano y especialmente de la túnica muscular. En efecto, poniendo agua en diversos tejidos, ve

(2) Glasgow med. Journ., pág. 407, diciembre 1860.

que ceden fácilmente su albúmina, en este orden: riñón, corazón, tiroide, hígado, músculos, bazo, estómago, vejiga y pericardio. Desde que nos hicimos esta reflexión, buscamos la albúmina en la orina, pero durante la vida de nuestros sujetos en experiencia. La presencia de la albúmina en la orina ha sido un hecho señalado por todos los observadores durante la administración del salicilato de sosa, pero el mecanismo de esa albuminuria, la lesión interna que la provoca, no ha sido estudiada aún; en este pequeño trabajo lo hemos intentado, ¡ojalá y lo hayamos conseguido!

Mas antes me vais á permitir que recuerde algunos accidentes que han sobrevenido á consecuencia del uso del salicilato de sosa. Dosis fuertes han determinado: delirio en los alcohólicos, en los febricitantes y en individuos que por cualquiera circunstancia han tenido pérdidas en sus valores globulares, como sucede con los anémicos y las personas de muy avanzada edad y no muy cabal salud. En otros se han anotado molestos zumbidos, serios fenómenos congestivos y ambliopía. En hombres robustos se ha visto sobrevenir la impotencia y Lurmama refiere que en un reumatismo nudoso estalló violento acceso de fiebre. El año de 1879 el Dr. Bulman cita la observación de un enfermo que tiene el siguiente cuadro: epistaxis, vómitos, diarrea, con sangre y colapsus intenso.

Alguien diría que al mirar y señalar el conjunto de accidentes, trato de aterrorizar á los enfermos y de desprestigiar á los salicilados: no es tal mi intención; cada uno comprende que es de la más alta importancia examinar cómo se verifica la peregrinación de estos medicamentos en el organismo, qué beneficios acarrear, qué peligros pueden traer consigo, después de su absorción, con qué medios la economía cuenta para oponerse á sus efectos tóxicos, y sobre todo, saber de una manera cierta, cómo se desempeña el buen servicio de eliminación. Tales consideraciones alejarán al práctico de una vía infecunda y por ende de decepción; podrá con más confianza usarlos, puesto que no sólo el ácido salicílico, sino también sus derivados, son de notoria utilidad en terapéutica. Si dejamos el dominio toxicológico para entrar en el terapéutico, tendremos que confesar que los compuestos salicilados son los mejores sedativos del elemento dolor, pues el enfermo consigue casi siempre cohibirlos; de modo que se puede ase-

gurar que han realizado en la clínica todas las buenas promesas que la fisiología experimental había anunciado en su nombre.

En 1884 el Dr. Finkelstein se sirve del salicilato de sosa para combatir la hemicrania. Es un excelente diurético, manejado con prudencia, disminuye la cantidad de los líquidos absorbidos, aumenta las substancias sólidas disueltas en la orina.

El 8 de noviembre de 1904, veinte años después que el Dr. Finkelstein, Max. Behr (1) emplea las inyecciones intravenosas de salicilato de sosa con buenos resultados en los casos de reumatismo articular agudo, teniendo este método sobre el de las inyecciones sub-cutáneas la inmensa ventaja de no ser doloroso.

En algunos casos los mágicos efectos han sido inmediatos, el dolor ha cesado cuatro minutos después de la inyección y la mejoría ha durado por tres meses. En ciertos estados patológicos en que se teme traer alteraciones del tubo gastro intestinal, como en los tuberculosos, presentaría gran utilidad. No obstante, debemos recordar que en nuestros sujetos de experimentación, á pesar de haber usado exclusivamente la vía sub-cutánea ó la intra-venosa, hemos encontrado ulceraciones en la mucosa del estómago é intestino, como puede verse en las láminas 1 y 2.

Nuestras experiencias se han consumado en perros y conejos. El candidato á la observación es secuestrado en jaula que permite recoger sus excreciones, que le priva de libertad, pero que le deja cierta amplitud en sus movimientos.

Desde el día del separo el animal está pesado, recibe un mote que le distingue de los demás, y durante dos ó tres días se analizan sus excreciones, se conocen sus costumbres; llenados estos requisitos queda en disponibilidad para recibir el medicamento.

La vía explotada ha sido siempre la hipodérmica, con excepción de un perro y dos conejos en los que ensayamos la intra-venosa.

La práctica para la inyección ha sido la sancionada por la ciencia: esterilización del líquido por introducir, de la jeringa, y desinfección de la piel, que en el perro presenta grandes dificultades y no pocos cuidados por lo séptica que siempre se halla.

Las dosis empleadas han fluctuado entre 0.20 centigramos y 4 gramos diarios sostenidos por

(1) Muench med. Woch., 8 de noviembre de 1904.

algunos días; en otros sujetos de estudio se ha principiado por dosis cortas, subiéndolas de una manera progresiva diariamente; por último, un tercer grupo ha estado constituido por individuos á los que se les interrumpía el medicamento tan luego como aparecía algún signo de intoxicación, para volverlo á aplicar cuando el animal tornaba al estado fisiológico.

El alimento habitual de los animales no se modificó durante todo el período de observación.

Cuotidianamente se recogía la orina para anotar volumen, densidad, reacción y demás caracteres, ya normales, bien patológicos.

Cuotidianamente se recogía la orina para anotar volumen, densidad, reacción y demás caracteres, ya normales, bien patológicos. Tratando de imitar los trabajos de farmacología en Alemania, foco potente de cultura, á las víctimas de los medicamentos se les ha practicado lo más cercano posible al momento de la muerte, la necropsia; nunca se ha hecho ésta después de doce horas del fallecimiento. Como está averiguado que todas las vías de eliminación pueden ser puestas en actividad por el organismo, buscamos el salicilato de sosa en todos los líquidos del cuerpo. Se han conservado todas las vísceras en solución de formalina y alcohol, menos las de sistema nervioso, que se guardaron en solución de Muller y formalina. Los cortes histológicos han sido teñidos con hematoxilina y picrico los unos, con hematoxilina y eosina los otros; algunos con azul de Sahli; pocos con hematoxilina de Hansen. Hubiéramos podido redactar todo lo referente á sistema nervioso, si el tiempo que da la Academia no nos hubiese estado medido; mas tarde lo haremos, por ahora, la empresa era de suyo irrealizable.

Los tres primeros perros de nuestro estudio, se abscedaron al nivel del piquete de la inyección. El examen bacteriológico nos reveló en el pus del llamado "Calcetín:" bacilos, unos móviles y otros inmóviles del género coli. En el pus del "Pavo" resultaron diversos bacilos, unos móviles y otros inmóviles; no hay estreptococos ni estafilococos. En el "Clavel" diversas clases de bacilos, unos móviles y otros inmóviles, del género coli, cocobacilos, dominando los bacilos coli; todos estos exámenes fueron confirmados por nuestro amigo y hábil bacteriólogo Dr. Antonio J. Carabajal. Para evitar causas de error los desechamos, y si mencionamos lo ocurrido, es para fijar la atención en una ventaja poderosísima del empleo de la hema-

toxilina de Hansen, que sin otra coloración electiva, tiñe por sí sola y denuncia los bacilos.

Con el fin de hacer menos fastidioso este trabajo, no voy á reproducir aquí todas las observaciones, únicamente transcribiré la número 4 de la serie de salicilato de sosa, que fué la primera que se nos logró, después de las tres anteriores, en las que á cada piquete sobrevenía un absceso. "Cometa," perro amarillo, de 8,600 gramos, es secuestrado el día 18 de octubre de 1904, se le da la misma alimentación que en su época de libertad, se le recoge la orina, que tiene reacción ácida, mide 60 centímetros y marca 54 de densidad; come bien, está tranquilo, el excremento es duro y de color blanco. El día 21, es decir, tres días después de principiada la observación, el "Cometa" recibe por inyección subcutánea 4 gramos en solución acuosa de salicilato de sosa. A los 20 minutos emite orina y se presenta en ella la reacción característica del salicilato de sosa en presencia del percloruro de fierro. La orina recogida en este día es más oscura que la del día anterior, cantidad 77 centímetros cúbicos, la densidad 52 y la reacción ácida.

Día 22.—A las 9.30 A. M. se introducen 4 gramos de la sal, en la misma forma que el día anterior, encontrándose le reacción característica del salicilato en la orina; cantidad 50 centímetros cúbicos. Densidad 55. Reacción alcalina.

Día 23.—A las 9 A. M. se inyecta la misma dosis de la sal que el día anterior. Cantidad de orina recogida 110 centímetros cúbicos. Densidad 60. Reacción neutra. Se encuentra la sal inyectada, albúmina y gran cantidad de cristales de nitrato de úrea. Tiene evacuaciones amarillas, líquidas.

Día 24.—A las 10 A. M. admite la misma cantidad de sal que los días anteriores, ptialismo, orina 125 centímetros cúbicos. Densidad 40. Reacción alcalina, albúmina y nitrato de úrea.

Día 25.—Inyección á las 9.20 A. M. parecida á la del día anterior. Vómitos alimenticios. Orina 90 centímetros cúbicos. Densidad 40. Reacción neutra. Albúmina. Se centrifuga y el sedimento contiene fosfato, amoniaco magnesiano y elementos protéicos.

Día 26.—Pesa 8,000 gramos. Acoge el doble de la cantidad de sal del día anterior. Vómitos sanguinolentos. Evacuación con sangre. Orina

41 centímetros cúbicos. Densidad, 46. Reacción alcalina. Albúmina.

Día 27.—La misma dosis del día anterior. Orina tan poca que no se puede recoger.

Día 28.—Se inyectan 10 gramos. Anuria. Disnea y convulsiones generales en el momento de la muerte.

Día 29.—Muere á las 7 A. M. Pesa 6,600 gramos.

Necropsia á las 9 A. M.

Rigidez poco marcada.

Cavidad encefálica: meninges inyectadas, cerebro nada notable, médula pálida. Hemorragia de la caja del timpano y caracol. Peritoneo cubriendo las asas intestinales, éstas dilatadas y con placas violadas de 0.001 á 0.01 de forma irregular, las más pequeñas circulares. Estómago poco dilatado. Hígado no desborda. Vejiga retraída. Bóveda del diafragma cuarta y quinta costilla. Mediastino normal. Pleuras libres. Pericardio con ligera cantidad de líquido citrino. Corazón en diástole, cavidades llenas de sangre fluida. Pulmón izquierdo: volumen normal, color rojizo, crepitante, superficie de sección da poca sangre presentando focos de color violado. Riñón izquierdo aumentado de volumen, cápsula se desprende con facilidad, superficie del órgano lisa, marcándose bien las estrellas de Verheyen. Al corte da sangre. Substancia cortical aumentada en extensión, color rojo; la medular violada, más marcado el color en el pezón de las pirámides. Riñón derecho con los mismos caracteres que su congénere del lado izquierdo. Uréteres sanos; cinco centímetros antes de desembocar en la vejiga se reúnen para continuarse en un solo canal que desemboca en la parte media y posterior del bajo fondo del receptáculo urinario, éste retraído y sin orina. Cavidad del estómago con líquido sanguinolento, la mucosa con pliegues salientes, los unos amarillos, los otros ligeramente inyectados cerca de la gran curvatura y tanto en la cara anterior como en la posterior presenta dos soluciones de continuidad; la una de fondo amarillo sucio, rodeada de una zona roja, la otra más pequeña, intensamente inyectada; ambas hacen contraste con el aspecto y color del resto de la mucosa. (Lámina número 1).

En el intestino delgado tumefacción de las placas de Peyer, que están inyectadas; en el intestino grueso llama la atención la infinidad de focos hemorrágicos contrastando con las ero-

siones de color violado, algunas circulares, otras de forma irregular, aproximándose á la elíptica. Estas erosiones están cubiertas de exudado mucoso, poco abundante y de color rosado. En la mucosa del apéndice, se ven también focos hemorrágicos de 0.00 $\frac{1}{2}$  y erosiones circulares. (Lámina número 6). La mucosa de la última porción del intestino, muy roja, congestionada y sembrada de pequeños equimosis; en su parte terminal grandes focos hemorrágicos. (Lámina número 5). Contenido del intestino; líquido oscuro. Páncreas sano. Vías biliares permeables. Hígado de volumen normal, rojo, liso, superficie de sección no da sangre; normal.

Diagnóstico anatómico: Nefritis. Úlcera del estómago. Enterocolitis ulcerosa. Infarto del pulmón. Anomalía de los uréteres.

En la sangre del corazón, líquido cefalo-raquídeo, bilis, líquidos intestinales, encontramos la reacción característica de la substancia empleada. En los cortes histológicos del estómago (Láminas números 7 y 8) el epitelio de la mucosa está desprendido en muchos puntos y el borde libre es irregular y con pequeñas pérdidas de substancia. La capa glandular se ve modificada, en algunos puntos faltan las glándulas, en otros se conservan pero con el epitelio alterado; en varios sitios hay glándulas con necrosis de coagulación. Algunas dilatadas y con su epitelio calciforme. Se advierte, además, aglomeración considerable de celdillas jóvenes en todo el tejido celular situado abajo y entre los fondos de saco. En las otras capas no se ve alteración de sus elementos. En las preparaciones de intestino se nota que el epitelio de la mucosa no existe en muchos puntos, está desprendido; en algunas partes las glándulas están como desflecadas, en otras la capa glandular está degenerada y con focos hemorrágicos. Hay también en ellas pérdidas de substancia. (Lámina número 9). Las celdillas epiteliales de las glándulas de Lüberkuhn cupuliformes é hipertrofiadas. En el fondo de esta capa, ya en contacto con la muscularis mucosa, existe ligera infiltración. La submucosa, bastante adelgazada, presenta focos hemorrágicos é infiltración celular. Las demás capas parecen normales. Vasos distendidos por sangre, sus paredes con degeneración grasienta.

Riñón: En algunos lugares se ve el pelotón vascular del glomérulo con sus vasos dilatados y llenos de sangre; entre el glomérulo y la cápsula hay exudado y en él glóbulos rojos y celdi-

llas linfáticas de gran núcleo. Cápsula de Bowman con sus celdillas parietales más ó menos tumeficadas, con núcleos multiplicados, algunas han caído á la cavidad y otras se han quedado fijadas por pequeña porción á la cápsula. En otros sitios el glomérulo ha desaparecido y en su lugar hay un exudado que contiene abundantes glóbulos rojos y celdillas linfáticas (Lámina número 10); por último hay glomérulos completamente vacíos. En los tubos se encuentra ligero exudado; las celdillas que tapizan los tubos rectos y los contorneados se han multiplicado y comprimiéndose unas á otras han tomado la forma poliédrica. Vasos capilares, extra-glomerulares dilatados y henchidos de sangre.

Observación V.—“Holandés,” de 7,500 gramos.

Octubre 19 de 1904: Dos gramos de salicilato de sosa. Sigue inyectándosele por cinco días la misma dosis; al fin de estos cinco días tiene anuria y muere tres días después: pesa 6,300 gramos. La cantidad de la orina era de 80 centímetros cúbicos, densidad 56 y reacción ácida antes del primer día de la inyección. Defeca duro y de color amarillo obscuro. Al tercer día la densidad es igual, el volumen asciende á 135 centímetros cúbicos, color amarillo obscuro, reacción neutra y con huellas de albúmina; vómitos alimenticios; evacuaciones amarillas líquidas. Al cuarto día baja á 47 centímetros cúbicos, densidad 32, reacción alcalina, contiene albúmina y fosfatos alcalinos en gran cantidad. Evacuación obscura. A medida que la experiencia se adelanta, la albúmina se acrece. Quinto y sexto día: anuria. Al séptimo muere y se encuentra: hiperemia de la caja del tímpano y hemorragia en el caracol; en el estómago (Lámina número 2), apéndice, intestino (Láminas números 3 y 4) y riñón (Lámina número 10), se hace el hallazgo de lesiones parecidas á las descritas anteriormente.

En las observaciones que siguieron á éstas, pudimos comprobar: la hemaciación que sobreviene después de algún tiempo y los cambios en la densidad, volumen y reacción de la orina, así como la presencia de la albúmina y la eliminación del ácido salicílico. Los hechos revelados por el análisis histológico permiten darse cuenta exacta de la naturaleza de las lesiones en el filtro renal, que van mucho más allá de la congestión, que son verdadera glomérulo-nefritis.

No podemos dejar pasar inadvertido el he-

cho constante de la producción de equimosis, erosiones y ulceraciones en el estómago y el intestino; no obstante que nunca utilizamos el tubo digestivo para la administración del medicamento. Que el salicilato de sosa se elimina por los jugos del estómago y líquidos del intestino, nos lo ha comprobado la reacción obtenida por el percloruro de fierro. Que el mismo salicilato de sosa se vuelve á absorber en parte por la mucosa digestiva, nos lo confirma el hecho de que, aún dos ó tres días después de suspensa su administración, seguimos teniendo su presencia en la orina; mas si al día siguiente de suspensa la sal damos un purgante salino á dosis altas, le vemos desaparecer en la orina. No puede cabernos duda de que la cantidad de salicilato de sosa eliminado por el aparato digestivo aumenta á medida que la nefritis prospera; este supuesto es verosímil que ocurra dada la función vicariante que imponen á su estómago por sobre-carga los brighticos.

El hecho de haberse encontrado la sal en el líquido cefalo-raquidiano, explicaría el por qué del delirio que suele observarse en individuos débiles: acaso la saturación del líquido por la sal tenga acción irritante sobre la corteza del cerebro; acaso penetre en la intimidad del órgano y modifique la arquitectura celular.

Según las experiencias de Salkowsky, Feser y Friedberger, los herbívoros, en igualdad de peso con relación á los carnívoros, soportan más altas dosis de compuestos salicilados, gracias á que eliminan el ácido salicílico por la orina más rápidamente que los carnívoros. Además, su sangre, siendo más rica en carbonatos que en fosfatos, precisamente lo contrario que en los carnívoros, el ácido carbónico que llega libre por acción del salicílico, ejerce sobre el estado general una influencia menos nociva que la producida en los carnívoros por el fosfato ácido de sosa que se forma en circunstancias parecidas. Fosfatos que se eliminan en su mayor parte por la orina. Estas reflexiones cuadran muy bien con las hemorragias que penetran, embeben é hinchan los tejidos por la degeneración grasienta de las paredes de los vasos, traída por los fosfatos, según lo ha comprobado Wegner, unida á la difícil coagulabilidad de la sangre en estas condiciones según Shuchart.

De lo expuesto se deducen los preceptos siguientes: El salicilato de sosa debe precisamente ser puro. Antes de administrarlo hay que ha-

cer el análisis de la orina y averiguar el estado de las vías digestivas. El menor indicio de perturbación digestiva, la disminución de la cantidad de la orina ó la presencia en ella de heces de albúmina, indicarán que debe suspenderse el uso del medicamento. Los estragos que el salicilato de sosa produce en el riñón, corresponden á la glomérulo-nefritis, que explica la presencia de la albúmina en la orina.

Hay que recordar que hay casos especiales, como en los febricitantes, arterio-esclerosos, anémicos y alcohólicos, en los que suele sobrevenir delirio intenso. No olvidemos la posibilidad del aborto y la eliminación del medicamento por la leche, circunstancia que puede aprovecharse en la terapéutica de la primera infancia.

En los estados patológicos que traen por sí solos congestiones, en los individuos propensos á ellas ó predispuestos á las hemorragias, debe evitarse el empleo del salicilato de sosa.

#### ASPIRINA

El éter acético del ácido salicílico, conocido con el nombre de aspirina, cristaliza en agujas blancas, solubles en el agua en proporción de 1 por ciento; en alcohol, en el éter y en líquidos á los que se agrega algún alcalino. Es insoluble en presencia de ácidos diluidos.

Comparando los efectos fisiológicos producidos, con los que provoca el salicilato de sosa, tenemos que llamar la atención sobre el tiempo mayor que emplea la aspirina para causar idénticos trastornos. Su acción es más lenta para producirse, debido acaso á que tiene, en igualdad de circunstancias, menos ácido salicílico. Se necesitan dosis triples de aspirina para obtener los efectos cáusticos que cantidades positivas de ácido salicílico determinan. Su poca solubilidad en medios ácidos la hace superior al salicílico, pasa por la mucosa del estómago sin desdoblarse en sus componentes, calculándose que para que esto aconteciera, eran indispensables dos horas de permanencia en el ventrículo gástrico. En cambio, en contacto con los líquidos alcalinos del intestino se descompone, y el ácido salicílico en libertad, se pone en condiciones de poder ser absorbido y venir á eliminarse por la orina tres horas después de su ingestión.

Poniendo en una celdilla de vidrio sangre y un cristalito de éter acético del ácido salicílico, le hemos visto disolverse y obrar sobre las hemacias, alterando su forma, arrugando su envoltura y disolviendo la materia colorante en el espacio de treinta y seis horas.

En el corazón aislado de la rana, hemos comprobado lo indicado por Dreser, á saber: que aumenta la energía cardíaca.

La acción antipirética de esta substancia es más segura y enérgica que la del salicilato de sosa: bastan dosis cortas de 0.20 centigramos repetidas si es necesario cada dos horas, para tener descensos rápidos, como pudimos comprobarlo en enfermos de bronquitis y tuberculosis pulmonar, asilados en la segunda Sala de Medicina del Hospital de San Andrés.

Nuestras experiencias en perros y conejos las dispusimos en la misma forma que para el salicilato, apartándonos un poco del plan, pues con esta preparación utilizamos también el tubo digestivo. Para poder hacer inyecciones subcutáneas, acrecentamos la solubilidad de la aspirina con amoníaco, preparado del que se sirvieron los fisiólogos de la época, para ensayar el ácido salicílico. Podría objetárseme que al disponer así la inyección sub-cutánea valiéndome del amoníaco, descomponía la aspirina e inyectaba tan sólo ácido salicílico; convengo en ello, pero inyecto el cupo de ácido que corresponda á determinada dosis de aspirina, la misma cantidad de ácido, de principio activo, que resultaría libre en el medio alcalino del intestino con fijado tanto de aspirina.

Dosis de cinco gramos diarios en los perros y después de dos días, han aumentado la cantidad de orina y su densidad, la reacción ha sido ácida, contiene albúmina y centrifugándola da carbonato y fosfato de cal.

Las alteraciones encontradas en el riñón han sido las siguientes: pelotón glomerular destruido en parte, cavidad con exudado y glóbulos rojos libres. Los tubos contorneados con exudado y epitelio alterado, los rectos están dilatados y con hemorragias, existiendo, además, hemorragias intertubulares (Láminas números 11 y 12).

Como se ve, el origen de la albúmina en la orina, reconoce las mismas alteraciones que presenta el riñón con el salicilato de sosa.

## . ENESOL

El afán por las drogas nuevas conduce á la indiferencia general por las antiguas, arrinconando sus buenos efectos, cuando no sus nombres. Estas reflexiones obligan al práctico á estudiar las novedades terapéuticas.

El enesol ó salicil-arsinato de mercurio obtenido por la primera vez en los laboratorios de Clin, haciendo obrar una molécula de ácido metil-arsínico sobre otra molécula de salicilato básico de mercurio, forma un cuerpo bien definido, cuya arquitectura molecular no es conocida. Tanto el mercurio como el arsénico que se encuentran en esta sal, no son revelados por sus reactivos propios, así es que se encuentran *disimulados*, valiéndonos de la frase del Dr. Coignet.

Si nos penetramos algo más de que la farmacología es la base de la terapéutica, colocándonos en condiciones rigurosas de experimentación, conviene saber qué papel desempeña, la estructura y la composición molecular de este preparado.

Ensayándolo en los conejos, hemos visto sucumbir uno que pesaba 1,700 gramos, al tercer día de recibir una inyección sub-cutánea de 0.09 centigramos. Al segundo día tuvo anuria, encías rojas y tialismo, el contenido del intestino era un líquido café.

En otro conejo del mismo peso que el anterior, inyectamos 0.03 de enesol diariamente y por espacio de once días; al cabo de éstos, había aumentado 100 gramos de peso. A las dos horas de la primera inyección, pudimos comprobar la existencia del mercurio en la orina. Al duodécimo día de observación duplicamos las dosis, inyectando 0.06 por ocho días; al entrar al noveno día, murió.

La orina, siempre alcalina, aumenta su medida y tiene alternativas en densidad: puesta en vasijas descubiertas, se descompone hasta el séptimo día en que principia á fermentarse. A medida que la experiencia adelanta, la hemos visto pasar del color amarillo al café obscuro. Agregando ácido nítrico se forma una capa inferior, ligeramente turbia, una superior espumosa y una intermedia oscura, más tarde sedimentosa. Con ácido clorhídrico da precipitado blanco, que surge á la superficie del líquido y que se convierte en anillo negro por la adición de unas

gotas de amoníaco. Al color café de la orina, le acompaña la presencia de la sal y le sigue la albúmina. En estas experiencias la coloración negra de la orina era para nosotros presagio próximo del fin del animal.

Si bien es cierto que los sujetos en estudio ganaban en peso, en lo general, sin embargo, tropezábamos con varias modificaciones en la orina, con albúmina en éstas, con sedimento en las otras, con cilindros hialinos en las de más allá, según la época de la experiencia, según el avance de las lesiones en el filtro renal.

No cabe duda que se puede llegar, gracias á la acomodación orgánica, á administrar por mucho tiempo el enesol; con efecto, á un conejo de 1,600 gramos, empezamos á inyectar 0.03 el 20 de diciembre de 1904; continuamos la introducción del medicamento un día cada cuatro y algunas veces dos días seguidos. Este método lo continuamos hasta el día 8 de marzo de 1905, en que urgidos ya por el tiempo, redoblamos las dosis y aproximamos su administración, haciéndola cotidiana. Al cuarto día muere el conejo.

En el riñón encontramos lesiones parecidas á las que vimos en los casos de intoxicación aguda, á saber: glomérulos de Malpighi retraídos, espacio libre entre el pelotón vascular y la cápsula, con exudado y glóbulos rojos. Capilares dilatados y llenos de sangre. En los tubos, el epitelio ha perdido su continuidad, en algunos lugares falta por completo, habiendo en la cavidad de estos tubos necrosis de coagulación. En otros sitios hay tubos cuyo corte es del todo normal. Así, desde el ácido salicílico hasta el enesol, la nefritis da la nota sobresaliente en el concierto tóxico.

Hemos notado en las preparaciones microscópicas del miocardio de conejos sujetos al uso continuado del enesol, grandes porciones, verdaderas zonas en las que los núcleos están débilmente teñidos; la estriación transversal en unos puntos está borrada, en otros ha desaparecido; la lineal aparece formada por serie de granulaciones, habiendo puntos en que está mal definida.

Antes de proclamar la superioridad de este nuevo agente terapéutico, tenemos, después de haber penetrado de lleno en el conocimiento de su acción íntima, que ensayarlo en los enfermos, teniendo presente los cambios que los salicilados ejercen en el color y composición de la

orina, que nos revelan en la actualidad la ignorada y anónima nefritis de otros tiempos.

Vamos á relatar hechos y á traer á la memoria historias clínicas.

José Ortega. Sala de Medicina de Hombres del Hospital de Jesús. Cama número 2. Reumatismo articular crónico.—Inyectamos 0.03 centigramos para aprovechar el ácido salicílico que contiene el enesol, todos los días y por espacio de diez días: en vista de que las inyecciones eran muy dolorosas, á pesar de ser intramusculares, y como no se notaba ninguna mejoría en el estado del paciente, tuvimos que suspender el tratamiento.

Juan Sánchez. Sala de Medicina de Hombres en el Hospital de Jesús. Cama número 19. Caquexia palustre consecutiva á ataques de paludismo sufridos en el Valle Nacional.—Con el fin de utilizar el arsénico que contiene el enesol, aplicamos una docena de inyecciones intramusculares de 0.03 por espacio de doce días; le fueron dolorosas y no mejoraron su estado general.

H. de R., de origen español, de 30 años, constitución robusta, sin antecedentes hereditarios ni patológicos de importancia; con accidentes primarios de sífilis, datando la infección de un mes.

Recibe diariamente una inyección intramuscular de enesol de 0.03 centigramos durante quince días; se suspendió el tratamiento por cinco días, no obstante la notable mejoría que presentaba, por haberse iniciado los signos de la estomatitis. Animados por los buenos efectos obtenidos y habiendo ya desaparecido los signos de la estomatitis, insistí en el tratamiento, vigilando siempre las encías y la orina.

En este caso como en los anteriores, comprobamos la existencia del mercurio en la orina, tres horas después de la primera inyección, continuando su presencia, aunque disminuída en cantidad, hasta el cuarto día de suspenso el tratamiento.

La segunda serie de inyecciones duró tan sólo seis días, por haberse presentado de nuevo la estomatitis. En vista del mal estado de su dentadura, le recomendamos ocurriera á un dentista, quien le limpió su boca, pudiendo ya continuar el tratamiento instituído, á petición del enfermo, quien no obstante los dolores que le ocasionaban los piquetes, pedía se le continuaran, impresionado por los buenos efectos que de

ellos obtenía. En la actualidad el enfermo está notablemente aliviado y sigue su tratamiento con las treguas necesarias.

Para concluir, recordemos que la fisiología experimental perdió al empirismo; pero salvó muchas vidas, evitando que los medicamentos rebotaran como un volante entre dos raquetas: la empírica manejada por el vulgo; la complaciente dirigida por los médicos.

Los derivados del ácido salicílico, verdaderas llaves maestras de la medicina, inmejorables sedantes del dolor, ayer desconocidos, hoy en voga, mañana acrecentados, prestarán útiles é importantes servicios á la humanidad, siempre que se vigilen sus efectos.

México, marzo de 1905.

F. BULMAN.

## TRABAJOS ESCRITOS POR EL AUTOR

El Desague del Valle de México á la luz de la Higiene.—Tesis inaugural.

Algo sobre la Gripe. "Revista Médica." Tomo Núm. 8.

Tratamiento del paludismo. "Revista Médica." Tomo Núm. 8.

Un caso de Perniciosa por sus resultados. "Revista Médica." Tomo Núm. 8.

Paludismo y Azul de Metilena. "Revista Médica." Tomo Núm. 9.

Un caso de Sífilis Medular. "Revista Médica." Tomo Núm. 9.

La Tintura de Gelsemium y el Paludismo. "Revista Médica." Tomo Núm. 10.

Mielitis anteriores. "Revista Médica." Tomo Núm. 10.

Meningitis tuberculosa. "Revista Médica." Tomo Núm. 11.

Uremia cerebral. "Revista Médica." Tomo Núm. 12.

Aneurisma de la Aorta. "Revista Médica." Tomo Núm. 13.

Endocardio y Tuberculosis. "Revista Médica." Tomo Núm. 14.

Dispepsia nerviosa. "Revista Médica." Tomo Núm. 14.

Cáncer del Duodeno. "Revista Médica." Tomo Núm. 15.

Neoplasia y Tuberculosis. "Revista Médica." Tomo Núm. 15.

Calor. "Crónica Médica Mexicana." Tomo Núm. 3.

Luz. "Crónica Médica Mexicana." Tomo Núm. 3.

Pronóstico en el Tifo. "Crónica Médica Mexicana." Tomo Núm. 4.

Endocarditis. "Boletín del Instituto Patológico." Segunda época. Tomo Núm. 1.

Páncreas. "Boletín del Instituto Patológico." Segunda época. Tomo Núm. 2.

Neuropatía cardíaca. "Instituto Patológico"

Dinamometría. "Sociedad de Medicina Interna."

Pulso. "Sociedad de Medicina Interna."

Coqueluche. "Sociedad de Medicina Interna."

NOTA. — Las láminas que se citan en este trabajo, fueron presentadas con él y quedan en el Museo de la Academia.

## HIGIENE PUBLICA.

### Origen de las cañerías de barro para la distribución de las aguas potables en la Ciudad de México.

Hacia los años de 1875 y 1876\* inicióse una acalorada polémica entre los Doctores Lobato y Malanco, con ocasión de que el primero atribuía á los tubos de plomo por donde el agua se distribuía en la capital, elaborar partículas de sales que envenenaban lentamente á los habitantes; lo que victoriosamente demostró ser falso el segundo de dichos señores. Antes que ellos, en Francia, los Dres. Fordos, Laval, Mayencon, Bergeret y otros, habían ya tratado del mismo asunto en el propio sentido; y en nuestras Sociedades Científicas los eminentes Profesores Dr. Leopoldo Río de la Loza, Gumesindo Mendoza y Alfonso Herrera hicieron sepultar esos temores para la población de la Ciudad.

Antes que el Dr. Lobato, ya desde el año de 1718 se abrigaba la creencia de que los tubos de plomo eran nocivos á la salud, y por ello, en aquella época, el Gobierno resolvió substituir á las cañerías de plomo con las de barro, si bien esta substitución no podía ser absoluta, como no lo es ahora con los de hierro. La reforma se

hizo en aquel entonces — 1731 — y todavía nosotros hemos visto al costado del Paseo de Bucareli y en los de la Alameda, esos tubos de barro de un diámetro poco adecuado á su objeto y debido sin duda al tiempo que llevaban en servicio, tenían como principal inconveniente su constante ruptura, principalmente en los temblores.

Al principio, cuando las calles tenían los derrames abiertos y al descubierto en su centro, los tubos de barro conductores de las aguas estaban subterráneamente colocados, aunque no con los cuidados que en un principio se tuvieron para arreglar su lecho; después, cuando las atarjeas fueron construídas, esos tubos los atravesaban sin pensar que las inmundas aguas que por ellas corrían penetraban muy fácilmente al interior de los tubos á mezclarse con las aguas potables, y de ahí sus pésimas consecuencias para la salubridad: había más, casos ví en que esos tubos conductores se rompían en la misma atarjea y la mezcla se hacía al por mayor.

Afortunadamente todo eso ha desaparecido con la moderna entubación del agua, y la salubridad ha mejorado mucho con una causa menos, pero muy principal, que ha hecho bajar la cifra ya de las afecciones gastro-intestinales, como de la mortalidad.

En mi propósito de dar á conocer á nuestra Academia lo que los años van sepultando, para hacer un estudio comparativo entre lo que en aquel entonces se hacía y lo que hoy se practica, voy á permitirme dar á conocer á mis consocios lo que el primer periódico que vió la luz en la Nueva España, "La Gaceta de México,"\* muy escaso é incompleto, publicó acerca del origen de las cañerías de barro distribuidoras de las aguas potables en nuestra ciudad de México; dice así:

"Deseosa la ciudad de México de obviar los daños que en la salud, casas y empedrados (con la destruída antigua cañería de plomo) se experimentaban, determinó se recibiese informacion sobre qué materia sería a proposito para evitarlos, siendo su primera atencion la salud de sus Republicanos; y recibida por su Corregidor (entonces D. Ramon de Espiguel Davila) á que concurrieran siete Maestros de Arquitectura,

\* Anales de la Asociación «Larrey.» Tomo I, págs. 105 y 122. Tomo II, pág. 36.

\* «Gaceta de México» núm. 38, pág. 338. Año de 1731. México. Por Joseph Bernardo de Hogal, Ministro é impresor del Real y Apostólico Tribunal de la Santa Cruzada.