

---

# GACETA MÉDICA DE MÉXICO

---

PERIODICO

DE LA

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MEXICO

---

## FARMACOLOGIA.

### **Estudios preliminares acerca de la acción fisiológica de la Estovaina.**

#### ALGO DE HISTORIA.

Esta sustancia es el clorhidrato de Amileina descubierto por M. Fourneau. Según sus constituyentes químicos es el clorhidrato de dimetilamina benzoil pentanol. Es, pues, un producto sintético.

Sus principales propiedades fisiológicas las estableció Billon, y el valor terapéutico M. Reclus, quien publicó un artículo en el periódico «Academie de Médecine» 5 juillet 1904.

En odontología fué ensayado primeramente por M. Sauvez, profesor de la Escuela Dental de París. De las conclusiones de este señor, confirmadas por M. Nogué, dentista, y por M. A. Pont, director de la Escuela Dental de Lyon, resulta que la estovaina es un anestésico local cuya acción es igual á la de la cocaina, pero con la ventaja de no producir síncope ni aun molestias inmediatas á la operación ó posteriores. Se emplean soluciones hasta el 1% y se pueden inyectar muchos centímetros cúbicos. (Datos tomados de la Terapéutica de la Caries Dentaria por Paul Dubois, 1905, París).

«La Farmacopea Mexicana» de 1904, última edición, no cita esta sustancia.

«The National Standard Dispensatory,» publicado en los Estados Unidos el año de 1905, tampoco hace mención de la estovaina.

## CARACTERES FÍSICO-QUÍMICOS.

Blanca con puntos brillantes, cristalizada, olor nulo, sabor amargo y bien picante. Soluble en el agua con mucha facilidad. Se precipita rápidamente con los álcalis. Diez centigramos en dos c. c. de agua comenzaron á precipitar con medio décimo de c. c. de solución decinormal de potasa. A los cincuenta y tres décimos dejó de dar precipitado. Su reacción es más bien alcalina ligera.

Al calor en tubo de ensaye se liquida primero, se ennegrece prontamente, deja desprender un olor ligero especial que algo recuerda á la almendra amarga. Al fin se desprenden humos blancos y queda un residuo carbonoso.

Ratificamos pues que es muy sensible á los álcalis para precipitar. *¿ Pero sería lo mismo con la sangre y una vez precipitada perdería las propiedades analgésicas?*

Para resolverlo agregamos 25 gotas de sangre á una solución de estovaina y lo mismo á una cantidad igual de agua pura. Desde las primeras gotas se enturbió manifiestamente la solución de estovaina y nada la del testigo. Estos dos líquidos se abandonaron en un lugar abrigado para ver si la estovaina conservaba más tiempo sin putrefacción la solución que la encerraba. A los dos días no se había corrompido ninguna; pero la de estovaina había tomado una coloración negruzca intensa y era opaca, mientras que la de agua era transparente y roja. La estovaina, según esto, había alterado los glóbulos ó más bien la materia colorante de la sangre.

Con respecto á las propiedades anestésicas no las pierde aun precipitada. Soluciones en este estado fueron ensayadas como anestésicos corneales y subcutáneos, y siempre encontramos que produjo la anestesia. En la lengua lo mismo, una solución precipitada adormece rápidamente la mucosa de ella y toda la de la boca. No es de temerse pues que pierda sus propiedades anestésicas, aunque se precipite, como lo hacen creer algunas recomendaciones de Dubois.

## TOXICIDAD EN GENERAL Y EQUIVALENTES TÓXICOS.

Fué uno de los primeros puntos en que nos fijamos. Para determinarla inyectamos á un perro, del peso de 6 k., con 0.50 cent. de

estovaina disuelta en 5 c. c. de agua. Se puso la inyección haciéndola atrás del homóplato izquierdo. A los 10 minutos tomó el animal un aspecto estúpido pero muy ligero. Sus movimientos se conservaron en perfecto estado y en general nada notamos de alarmante en sus funciones. Se analgesió intensamente la piel del lugar inyectado en una extensión como de la palma de la mano. La sensibilidad general no se alteró.

Al siguiente día, estaba en su estado normal. Se practicó entonces otra inyección pero de clorhidrato de cocaína en el punto simétrico al que había recibido el día antes la de estovaina. Se inyectaron 0.50 cent. en 5 c. c. de agua; la misma dosis que fué de estovaina.

A los 5 minutos se produjo abundante salivación y el animal comenzó á inclinarse de un lado á otro; á los 10 entraba en convulsiones tónicas que aumentaron rápidamente en intensidad y en frecuencia. Se desarrolló un cuadro sintomático parecido al del estricnismo, y por fin murió el animal á los 20 minutos de la inyección por parálisis cardíaca. El resultado que obtuvimos, tan rápido y fatal, con dosis igual á la de la estovaina nos puso de manifiesto que la toxicidad de ésta es mucho menor que la de la cocaína. Las proporciones inyectadas fueron de 0.08 centigramos de una y de otra sustancia por kilo de animal.

En una de las experiencias de anestesia raquídiana se inyectó de estovaina á un perro la proporción de 0.11 centigramos por kilo, y tampoco produjo síntoma ninguno de intoxicación. Pero no hemos observado la misma tolerancia para las aves. En un gallo, de que se hablará más adelante, se produjeron síntomas tóxicos, aunque no mortales, con la proporción de 0.06 centigramos por kilo de gallo. Y en la paloma que inyectamos con 0.10 centigramos de estovaina se murió en 15 minutos con intensas convulsiones y por parálisis cardíaca. La proporción fué de 0.028 mm. por kilo, que es muy inferior á la correspondiente al segundo perro (0.11 centigramos) y con la que no murió este animal.

Habíamos pues encontrado que 0.06 centigramos por kilo era el equivalente tóxico del gallo sin causarle la muerte, y que 0.028 mm. por kilo en la paloma le producían la muerte rápidamente. Si pues el perro no llegaba á morir con esta proporción mortal, para la pa-

loma ni con dosis mayores quedaría, comprobado que era más resistente á la estovaina que esta ave.

Así fué, inyectamos á un perro 0.25 por kilo de estovaina disuelta en agua. Presentó solamente algunos síntomas de intoxicación, como ligera rigidez en los miembros al andar, cierta tendencia al opistotonos, dilatación pupilar y analgesia general en la piel. Se podían atravesar los tejidos interdigitales de un lado al otro sin quejarse el animal. Sin embargo los reflejos persistían, lo que parecía indicarnos que la médula conservaba algo de su excitabilidad, pero que el cerebro no apreciaba las excitaciones dolorosas practicadas en las extremidades. Es casi lo que pasa cuando se inyecta morfina. El animal continuó con estos síntomas durante tres horas que lo observamos y después se guardó en su jaula. Quedó pues comprobado que el perro es mucho menos sensible á la acción tóxica mortal de la estovaina que la paloma. Como contraprueba hicimos la siguiente experiencia: inyectamos á una paloma la cantidad de estovaina correspondiente al equivalente tóxico no mortal del gallo que fué, según dijimos, de 0.06 centigramos por kilo. Con esta dosis no murió tampoco la paloma sino que presentó solamente ligeros síntomas de envenenamiento. De esta manera quedaba establecido que el equivalente tóxico no mortal para las aves (podríamos generalizar) es 0.06 centigramos por kilo y que el equivalente tóxico análogo para los mamíferos (permitiéndome esta generalización provisional) es de 0.30 centigramos por kilo.

#### TOXICIDAD.

Nos falta ahora referir lo relativo á la comparación que hicimos entre la toxicidad de la estovaina y la de la cocaína:

Paul Dubois en su terapéutica dice que la dosis de estovaina para llegar á provocar el principio de los accidentes tóxicos en los animales es diez veces mayor que la de cocaína. Que por lo mismo su zona manejable es mucho más extensa que la de la cocaína.

Creemos que tiene mucha razón Dubois. Para comprobarlo inyectamos á un perro 0,135 miligr. de cocaína (clorhidrato) disuelta en dos centímetros cúbicos de agua. Esta dosis cuidadosamente

pesada é inyectada para no perder nada, correspondía exactamente á la décima parte del equivalente tóxico no mortal del perro (1,35).

Se presentaron los síntomas siguientes:

8-50 a. m. inyección.

9-30 a. m. Paraplegia. Analgesia general en la piel. Midriasis. Excitación psico-motriz. Micción involuntaria.

9-40 a. m. Parálisis espástica en los miembros posteriores. Aumento de la excitación psico-motriz. Alucinaciones. Quejidos pequeños.

10 a. m. Parálisis de los miembros anteriores. No puede pararse ya sobre ellos y se arrastra continuamente sobre el piso de un lado á otro.

11 a. m. Se para sobre los miembros anteriores y arrastra los posteriores paralizados aún.

12 a. m. Se pone en pie sobre los cuatro miembros y comienza á andar con dificultad.

Se interrumpió la observación por considerar ya con lo visto que los síntomas tóxicos comenzaban á decrecer y que el animal volvería á su estado normal al siguiente día, como en efecto sucedió.

Quedaba confirmado lo que asienta Dubois: la cocaina es 10 veces más tóxica que la estovaina.

Esta diferencia de toxicidad se extiende al hombre, pues que Mr. Reclus dice que: con la estovaina ha practicado operaciones que no se había atrevido á hacer con la cocaina. Agrega con este motivo que es la primera vez, desde hace 20 años que se introdujo la cocaina en la práctica quirúrgica, que se presenta un analgésico de verdadero valor.

#### EFFECTOS ANESTÉSICOS.

Se buscó la anestesia que pudiera producir en la córnea comparativamente con la cocaina, y se observó que en el ojo del perro produjo la insensibilidad corneal y la dilatación vascular conjuntival. La diferencia que se notó respecto á la cocaina fué simplemente que ésta anemió la conjuntiva y la estovaina la congestionó. La vascularización desapareció una y media ó dos horas después de la aplicación.

Anestesia local en la piel: se produjo con rapidez por medio de 0,10 en un centímetro cúbico de agua inyectado subcutáneamente. El área anestesiada sería como la palma de la mano; resistía el animal sin quejarse que se le atravesara la piel anestesiada con un alfiler, y duró la falta de sensibilidad al dolor como una hora. No se presentaron accidentes de intoxicación pero sí algo de estupidez.

Anestesia dentaria: para demostrarla se inyectó bajo la mucosa del borde inferior de la encía en el perro una solución de 0,10 de estovaina un centímetro cúbico de agua colorida con azul de metileno. Por medio de la coloración producida en los tejidos inyectados no podíamos dar cuenta de *visu* y acto continuo hasta donde se extendía la solución anestésica. Pretendíamos especialmente saber si la solución invadía toda la encía que rodea al diente por el lado labial. El efecto fué variable, pues en unos dientes toda la encía labial se teñía de azul hasta la raíz del diente, y en otros no se teñía más que en la base gingival. Según parece, esto se debe a la manera de practicar la inyección, lo cual estudiaremos más tarde. Con respecto a la acción anestésica producida en los dientes, no se pudo comprobar por circunstancias especiales en que se encontraba el animal.

Al siguiente día encontramos que había edema muy marcado en la región inyectada y que había desaparecido casi enteramente la coloración azul provocada por la inyección colorida. Al tercer día encontramos gangrenada la mucosa del lugar inyectado y persistía el edema. Para comprobar si aquella gangrena provenía de la acción de la estovaina, hicimos la siguiente experiencia en un gallo:

Peso del animal: 2 y medio kilos. Adulto y sano.

Se le inyectaron de 0,12 a 0,14 centigramos de estovaina en uno y medio centímetros cúbicos de agua. A los 10 minutos sus movimientos eran vacilantes a tal grado que no podía andar sin caer de un lado ó de otro; la respiración se puso muy lenta y ansiosa, tenía 12 movimientos respiratorios por minuto, mientras que el testigo ejecutaba 32 en el mismo tiempo; además abría el pico constantemente para respirar. Sus facultades cerebrales sin embargo se manifestaban en buen estado y sobre todo el valor y la tendencia a la pelea se conservaron perfectamente bien, pues emprendió campaña

con el testigo cuando se le presentó provocándolo. Parece que hubo diuresis. La piel del lugar inyectado se anestesió perfectamente bien. A la hora se le dejó de observar.

Al día siguiente encontramos los tejidos de la carúncula enteramente normales, pero la piel del lugar inyectada algo analgesiada todavía. El animal había vuelto á su estado normal. La gangrena, pues, que se había presentado en la mucosa bucal del perro, no se debió á la estovaina sino á condiciones especiales que ya no procuramos investigar.

#### ANESTESIA POR INYECCIÓN INTRARRAQUIDIANA.

La primera vez que la intentamos fué dudoso el resultado porque la inyección no penetró lo que debiera, por las condiciones defectuosas de la aguja. Sin embargo, los miembros posteriores se mostraron algo analgesiados. Inyectamos 0,10 centigramos de estovaina en 2 c. c. de agua.

En la segunda experiencia inyectamos con jeringa apropiada 0,50 centigramos de estovaina en 5 c. c. de agua. Con esta fuerte dosis quisimos darnos cuenta de la acción general de la estovaina y de su acción local en el canal vertebral.

El resultado fué que la anestesia en el tren posterior era dudosa picando la piel con un alfiler. Los movimientos de marcha se conservaron bien y no se presentaron fenómenos generales en 20 minutos que observamos. Como el tren posterior parecía analgesiado, todavía procedimos á confirmarlo por medio de una operación quirúrgica (la castración del animal). El perro se quejó muy poco pero sentía dolor. Concluimos que en efecto había algo de analgesia todavía muy utilizable en operaciones quirúrgicas ligeras, pero que probablemente la estovaina no es tan anestésica como la cocaína por esta vía de introducción.

Nos proponemos continuar estas investigaciones.

#### ACCIÓN SOBRE LOS ELEMENTOS ANATÓMICOS.

Con el fin de averiguar algo acerca del mecanismo de la acción fisiológica de la estovaina hicimos algunas experiencias en ranas.

De la 1ª observación resulta que paralizó el movimiento de los

miembros del animal, el cual se quedó inmóvil en un lugar y también sin movimientos respiratorios. Los reflexos se conservaron. Los nervios sensitivos y motores conservaron su excitabilidad eléctrica. Los movimientos del corazón se hicieron sumamente lentos. Estos fenómenos se produjeron con 0,05 centímetros de estovaina inyectados bajo la piel, á los 10 minutos de la inyección. La rana pesaba 80 gramos. El equivalente tóxico mortal fué, pues, de 0,625 miligramos por kilo de rana.

Repetimos la experiencia ligando al animal en la parte media y dejando libres los nervios de los miembros posteriores. La inyección fué en el tren anterior. Se repitieron los síntomas anteriores pero hubo esta diferencia: los nervios crurales estaban muy sensibles á la electricidad que provocaba contracciones enérgicas en los miembros posteriores, pero nada en los del tren anterior. Los nervios axilares casi no fueron excitables á la corriente; pues que solamente se producían ligerísimas contracciones y de tiempo en vez. El corazón se paralizó como una hora después.

La proporción inyectada por kilo corresponde á 1 gramo 11 centigramos. La rana pesaba 45 gramos y se le inyectaron 0,05 centigramos de estovaina.

De estas dos experiencias concluimos por ahora: I. Que la estovaina paraliza rápidamente en la rana los movimientos de los músculos estriados.

II. Que al corazón le disminuye poco á poco su fuerza motriz y lo paraliza al fin. (Dubois asienta que la estovaina es tónico-cardíaco).

III. Que parece ejercer cierta acción alterante sobre los glóbulos sanguíneos, pues que hace tomar á la sangre una coloración negruzca que se percibe muy claramente al través de las paredes cardíacas. (La asfixia no es de tenerse en cuenta en estos animales).

IV. Que ataca al sistema nervioso en sus centros y en la periferie.

V. Que para aplicar la anestesia local sin intoxicación general hay que suponer que su acción alterante se ejerce rápidamente sobre las extremidades nerviosas sensitivas con dosis pequeñas y que

éstas son muy inferiores á las que se necesitan para llegar á impresionar á todo el sistema nervioso en general.

VI. En fin, que no sólo paraliza á los nervios sensitivos sino también á los motores y á los centros cerebrales.

En resumen, es un paralizante del sistema nervioso central y periférico, y un veneno hemático según parece.

Estos estudios los he practicado en el Laboratorio de Fisiología del Instituto Médico Nacional. Me ha ayudado generosamente mi estimado amigo el Dr. Armendaris, á quien hago presente mi agradecimiento.

Me propongo continuar estas investigaciones especialmente en lo relativo á la terapéutica. El corto tiempo que me he señalado para presentar mi lectura de reglamento como prórroga que se sirvió concederme esta Honorable Academia, el día 4 del presente, no me permitió ocuparme más que de unas cuantas experiencias preliminares para comenzar á conocer la acción fisiológica de una sustancia que parece estar llamada á ocupar en la terapéutica un lugar preferente como analgésico.

México, enero 24 de 1906.

F. ALTAMIRANO.