

## MATERIA MEDICA.

### Citrófeno.

Siempre he guardado suma reserva á la eficacia de la serie de preparados farmacéuticos que nos vienen de allende el mar, pues no pocas veces hay oposición entre los encarecidos elogios y los fracasos, en varias ocasiones funestos, producidos aun sin rebasar las dosis extranjeras señaladas; siendo esto más bien debido al carente conocimiento de las contraindicaciones del medicamento, que á su falta de autenticidad.

Cuántas veces, al comparar los variados opúsculos acerca de tal ó cual novedad terapéutica, encontramos que si todos convergen al mismo fin, éste no en todos se obtiene con igualdad de dosis; amén de las divergencias advertidas, ya en los equivalentes del recién venido agente terapéutico, bien en sus atributos físicos y químicos, y todo ello en cuerpos perfectamente definidos, sucediendo, que cuando se mantiene el acuerdo es merced á la copia de errores de unos á otros. Así, refiriéndome al citrófeno descubierto por J. Roos, de Francfort, Merck le señala como fórmula  $C^6H^{80}$ , en tanto que Bocquillon Limousin (1907), le asigna  $C^{12}H^{40}O^1$ . Combinación de ácido cítrico con fenetidina, se presenta como polvo blanco bajo la forma de agujas cortadas, inodoro, de sabor ácido, que recuerda al del cítrico, se funde á  $181^{\circ} C$ .

Cien partes de agua destilada á  $18^{\circ}$ , disuelven 1,20 de citrófeno; la misma cantidad de líquido, á la ebullición, le disuelve completamente; dejándole enfriar, se nota que á la temperatura de  $55^{\circ}$  principia á precipitarse la substancia, aumentando el máximo de precipitación á la temperatura de  $18^{\circ}$ . El líquido enfriado contiene 11,50% de la substancia; cifras encontradas por el Sr. Prof. Miguel Cordero y que no están de acuerdo con el dato de Merck (1), quien asevera que se disuelve en 250 partes de agua, y en 40 de agua fría y 50 en ebullición, al decir de

(1) Merck. Annales. XVII année, 1903, pág 51.

Bocquillon Limousin (1) y Crinon (2), quienes lo consideran más soluble que la fenacetina y la lactofenina.

El agua saturada de cloroformo lo disuelve 0.70%.

El Sr. Prof. Juan Manuel Noriega ha determinado la densidad de la solución acuosa en frío y la de la ebullición; en la primera ha encontrado la cifra de 1002, en la segunda 1005.

Tratado en tubo de ensaye por el calor, da humos blancos inflamables, que se subliman en la parte fría del tubo; después se funde en líquido amarillo, que se va poniendo poco á poco rojizo, espeso, terminando por carbonizarse si se insiste en la acción del calor. La porción sublimada al principio es blanca; al enfriarse, amarillo limón.

El polvo es muy soluble en los ácidos clorhídrico y nítrico; agitado con el sulfúrico, toma aspecto lechoso. Con el ácido nítrico da coloración violeta; agregando agua, rojo-cereza.

Soluble en la sosa y el amoníaco. El agua de bromo en la solución de sosa produce precipitado abundante de color canela, soluble en exceso de agua de bromo.

Con la solución amoniacal se obtiene precipitado rojo ladrillo.

El percloruro de fierro da hermosa coloración rojo-vinosa, que pasa por el violeta, terminando en el morado; vuelve al rojo vinoso, agregando ácido nítrico.

Con la solución de permanganato de potasa se producen las mismas coloraciones que da el ácido nítrico.

El ácido crómico da color carmesí; con el bicromato de potasa se obtiene igual coloración.

El cloruro de calcio, en caliente, lo disuelve.

El acetato de plomo da precipitado blanco, soluble en los ácidos.

El ácido sulfúrico y óxido de bismuto, coloración caoba.

El nítrico mercurioso, da coloración violeta fugaz.

Cuando en una copa se pone orina y se introduce pequeña cantidad de citrófeno, y después algunas gotas de percloruro de fierro, se desarrolla una coloración rojo-vinosa, formándose en la orina dos capas: la capa superior, francamente líquida, clara; y la capa inferior, de un rojo-vinoso más ó menos intenso, con

(1) Bocquillon et Limousin. 1907.

(2) C. Crinon. *Revue des Medicaments Nouveaux et de quelques medications nouvelles*.

reflejos violetas. Coloración diferente á la producida con el mismo reactivo con el salicilato de sodio, el fenol, el asaprol y diversos naftoles, pues con ellos da las coloraciones correspondientes: azul sombrío, violeta, negro violeta, variando del verde al verde claro y al azul verdoso para los últimos.

Algunas de estas reacciones las hicimos en compañía con el Sr. Prof. Miguel Cordero.

Con el fin de averiguar el poder antiséptico de la substancia, en una serie de probetas con 10 centímetros cúbicos de caldo, hicimos la siembra de estroptococos y les agregamos progresivamente de 1 á 10 c. c. de la solución acuosa al 11,50%; á las 24 horas, la que tenía adicionados 4 c. c., impidió el desarrollo del cultivo, mientras en el tubo testigo habían proliferado abundantemente los gérmenes sembrados.

El citrófeno lo hemos introducido al organismo por las (a) vías digestivas, (b) subcutánea, (c) intravenosa.

(a) *Vías digestivas*.—Los resultados han sido diferentes, según el título de la solución empleada, la rapidez y la cantidad; soluciones muy concentradas ó diluídas, pero rápidamente inyectadas, producen convulsiones y la muerte. Soluciones de 0,50 á 1 gramo por kilogramo de conejo, no ocasionan accidente grave.

Dosis mezcladas al alimento y aumentadas progresivamente de 0,20 centigramos á 1,50 gramos por kilogramo de conejo, en 24 horas y repetidas cada día durante un mes, han sido toleradas.

(b) *Vía subcutánea*.—La solución de 11,50% en inyección subcutánea, es soportada. Dosis: de 10 á 20 centigramos por kilogramo de conejo, introducida en algunos minutos; en dos ó cuatro inyecciones hechas en puntos diferentes, han sido toleradas.

(c) *Vía intravenosa*.—La dosis tóxica por inyección intravenosa, varía de 35 á 48 centigramos por kilogramo de conejo.

La inyección hecha lentamente á razón de centímetro cúbico de la solución de 11,50% en dos minutos: el animal muere después de haber recibido 34 centigramos por kilogramo.

Administrado por la vía subcutánea, á la dosis de 60 centigramos por kilogramo de conejo, el citrófeno abate la temperatura, produciendo al poco tiempo convulsiones generalizadas. El animal permanece inmóvil, con las patas separadas; la respiración, antes de suspenderse, es irregular y acelerada; si sucum-

be, arroja un grito prolongado, y cuando resiste, porque la dosis es corta, se observa en él salivación y lagrimeo; falta de apetito durante 4 ó 5 días; disminuye de peso, pero bien pronto se repone y vuelve á adquirir el peso que tenía al principio de la experiencia.

Fenómenos análogos se reproducen cuando se inyectan á un tiempo en el estómago 2 gramos por kilogramo de sujeto experimental; en algunos casos hay expulsión de materias abundantes por las vías bucal y rectal.

Con la inyección intravenosa es dable seguir la serie de fenómenos fisiológicos que se suceden: la temperatura, al cabo de 15 minutos, cae 1 grado y algunas veces de 2 á 5 grados.

Los caracteres de los movimientos respiratorios varían mucho; al principio disminuídos en número, pierden más tarde su regularidad, se hacen incontables; después hay taquipnea; menos amplios, se distancian y acaban al fin por cesar.

Los latidos del corazón, ya detenidos, ya rápidos, débiles é incontables. La pupila se estrecha para dilatarse en el momento de la muerte; el conejo tiene incontinencia de materias fecales y orina.

Las primeras convulsiones coinciden con la baja de la temperatura, y suele haber salivación y lagrimeo.

En el perro hemos obtenido los mismos resultados que en los conejos. En los cortes histológicos del riñón é hígado de los animales sacrificados hemos encontrado congestionadas éstas vísceras.

*Eliminación.*—El medicamento se substrahe del organismo por la orina, su presencia se revela por el precloruro de fierro; para averiguar el momento en que se elimina, hacemos tomar 1 gramo de la substancia: examinamos la última orina que precede á la ingestión del citrófeno, y después se recogen cortas cantidades de orina durante las 26 horas que siguen á la administración del medicamento. Se toman de estas orinas parciales, cantidades iguales colocadas en copas, y se vierte en ellas el mismo número de gotas de la misma solución de percloruro de fierro.

Los resultados obtenidos han sido:

a) Media hora después de la ingestión de 1 gramo de citrófeno, la reacción aparece;

- b) 50 minutos después, reacción neta;
- c) hora y media después, reacción intensa;
- d) dos horas y media después, reacción muy intensa;
- e) diez horas después, reacción muy disminuída, parecida á (b);
- f) Dieciocho horas después, reacción nula;
- g) veinticuatro horas después, reacción nula;
- h) veintiséis horas después, reacción nula.

A la media hora de la ingestión de 1 gramo de citrófeno, la reacción con el percloruro de fiero ha aparecido. El máximo de reacción se ha encontrado en las orinas de hora y media y dos horas y media después de la ingestión, y ha cesado de aparecer al cabo de dieciocho horas.

No podemos concluir de la experimentación en los animales que da indicaciones generales, los efectos que produciría en el hombre; porque la relación no sólo varía de un animal á otro, sino que en el hombre hay que tener en cuenta los diversos factores de edad, salud y padecimientos que pueden oponerse á la tolerancia del medicamento. Así, en el individuo sano, dosis terapéuticas no modifican el pulso, la respiración ni la temperatura. En el estado patológico: tifo, reumatismo articular agudo, ejercen acción á la vez sobre el pulso y la temperatura. Heyde advirtió con dosis de un gramo, aplicadas á un joven, después de la segunda, debilitamiento del corazón, arritmia, cianosis, enfriamiento de las extremidades, sudor y aturdimiento, síntomas que cesaron al quinto día; empleándose para contrarrestar el veneno, el alcanfor y el café. Nosotros, en una reumática vimos sobrevenir ligera ictericia al segundo día de la administración de la substancia.

Conclusiones: el citrófeno es una combinación de ácido cítrico con fenetidina, se elimina rápidamente por la orina, en la cual algunas gotas de percloruro de fiero revelan su presencia, haciendo aparecer una coloración rojo-vinosa.

La dosis dada por la boca en el adulto, ha sido de 2 á 6 gramos en 24 horas, ya en papeles, obleas, cápsulas ó de preferencia en agua gomosa; no debe emplearse el agua cloroformada por ser menor su solubilidad que en el agua destilada. En los niños, á la dosis de 0,20 á 1 gramo por día, lo toman con facilidad, merced á su agradable sabor.

Lo hemos empleado como antitérmico y analgésico:

a) En el reumatismo articular agudo, muscular, dolores musculares.

b) En el tifo, dosis de 0,50 á 1 gramo, reducen la temperatura de  $1^{\circ}$  á  $1^{\circ},50$  por varias horas, sin producir fenómenos de colapsus.

El citrófeno, medicamento sucesivamente recomendado como antitérmico por Benario, y contra el reumatismo crónico, tuberculosis, pleuritis, neumonía, tifo, bronquitis y neuralgias por K. Fuchs (1) es, ciertamente, un medicamento específico del reumatismo, sin efecto nocivo sobre el corazón y cuyo uso prolongado no es peligroso.

Tittel encomia su aplicación en la coqueluche, y obtiene cambios favorables en la marcha de la enfermedad en el 73% de los casos; Schreiner (2) dice: que los fracasos del medicamento en esta dolencia han sido debidos á insuficiencia en la cantidad empleada; principia por prescribir de 0,15 á 0,20 centigramos, tres veces al día, por año de edad; elevando progresivamente la dosis, sin pasar de 0,70 centigramos, en niños abajo de cinco años, consigue buenos resultados en el 92% de los pacientes, sin indisposición por parte de las vías digestivas, cohibe los vómitos, abrevia la marcha de la enfermedad; bajo su influencia los accesos son de menor duración é intensidad, desde el tercer día del tratamiento. En un niño de 6 años y en otro de 8, pudimos comprobar la acción benéfica del citrófeno en el segundo período de la tos ferina.

Besario combate la gastritis febril con el citrófeno, y Boiloguési lo emplea con éxito en las jaquecas y neuralgias.

Pensamos que la prudencia aconseja principiar por dosis cortas, con el fin de observar sus efectos y evitar accidentes, pues debe tenerse presente, con Bardet (3), que el citrófeno pertenece á la familia de los antitérmicos, y que debe desconfiarse de él, como de todos los antipiréticos.

México, Enero 19 de 1910.

F. BULMAN.

(1) K. Fuchs.—*Therapeutische Monatshefte*, 1903, núm. 11, pág. 575.

(2) Schreiner.—*Therapeutische Monatshefte*, 1903, núms. 5 y 6.

(3) G. Bardet.—*Formulaire des Nouveaux Remèdes*, 14<sup>a</sup> edition, 1904.