

81-8-A-N 16.

e 2565.

584

1881

~~J. A.~~

~~San José~~



Suplemento y suplementos
del libro
Cursos-clases-lecturas



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
531540214X

618670611
~25839330

Excmo Señor.



Propiedades y empleo



Croton-cloral-hidratado.

Tesis de Doctorado de

Eugenio Perez Lebrero y F. Villamil.

Licenciado en Medicina.

1º Abril de 1881

1881 2. 1. 14. 01

Excmo Señor.



Señores:

Una imprescindible deber academico me impone la obligacion de alzar mi humilde voz en las mismas circunstancias en que ha resonado la de tantos me-
dicos illustres; y de tal manera embarga mi animo la consideracion anterior, junta con el convencimien-
to que abrigo sobre la escasez de mis propias fuer-
zas, que solo el natural estímulo por alcanzar el grado de doctor, honra inmerecida para mi, y la confianza en vuestra benevolencia, me ani-
man a dar lectura a este trabajo acerca del cual creo inutil decir que nada nuevo encierra. Meram-
do por unico objeto al redactarle el inscribir mi humilde nombre, en la ya numerosa lista de los que mantienen iguales conclusiones a las sostenidas en él.

Hay en todas las ciencias los casos que considerar; los hechos de la ciencia que constituyen la materia, y la reflexion que encuentra

las relaciones de estos hechos los unos con los otros, que los combina, los encadena, y señala sus dependencias recíprocas; esta última parte es totalmente metafísica y constituye propiamente la teoría de la ciencia.

El impulso que últimamente han recibido los auxiliares á la medicina; el afán que por el conocimiento de la verdad ha motivado en todos tiempos los que al cultivo de la misma se han dedicado; las investigaciones fisiológicas tan exactas como minuciosas; las ideas teóricas de un lado y la experiencia clínica de otro, vinieron á llenar de hechos á la ciencia y de recursos al arte.

Los hechos esparcidos, sea cual fuere la multitud de ellos, nada son si la mano de la teoría no los aproxima y hace en todo sistemático de manera que congan á constituir sólido cuerpo de doctrina.

¿Que sería en el día la medicina si hubiera siempre quedado bajo el yugo humillante del empirismo? La mas bella de todas las ciencias, la

que las abraza á todas, sería pues, la mas fácil de conocer y la en que el razonamiento fuese menos útil? Por lo que á mi vez, dice Louffier, pienso que debe repetirse en el día lo que Hipócrates dijo hace mas de 2.200 años; es á saber: que es preciso hacer entrar la filosofía en la medicina y la medicina en la filosofía.

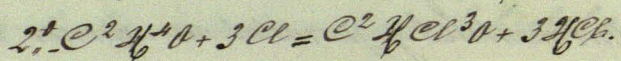
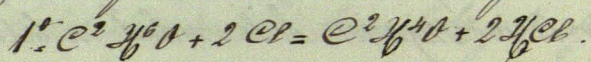
Dirá lo que antecede como la profesión de fe, con respecto al criterio que debe regir la investigación de la verdad en las ciencias experimentales y permítaseme exponer el tema dejado para este mi desaliñado trabajo que versa sobre las

Propiedades y empleo del croton cloral.

Entre los merques recientemente introducidos en terapéutica y figurando al lado del cloral, uno de los mas importantes por las grandes aplicaciones de que ha sido objeto, hay otro algo parecido en su composición y propiedades y de descubrimiento mas

mas moderno, puesto que apenas cuenta diez años, aunque fue casi adivinado por Mr. Wurtz en 1856; tal es el croton clorof.

Cuando se somete el alcohol absoluto a la accion del cloro seco empieza este transformando el alcohol en aldeido, despues de lo cual tres atomos de cloro sustituyen a otros tantos de hidrogeno quedando constituido el cloral. La reaccion puede formularse del modo siguiente;



En 1856 Mr. Wurtz intento obtener el cloral reemplazando el alcohol por el aldeido y si bien no logro su objeto, descubrio en cambio varios cuerpos, el cloruro de acetilo entre otros.

En 1870 Mr. J. Främer y Ch. Finer de Berlin, recomenzaron las investigaciones del sabio frances, pero cambiando el manual operatorio. Mr. Wurtz, en los frascos llenos de cloro vertia un exceso de aldeido, mientras que Främer y Finer jorran el cloro en

exceso en presencia del aldeido. Véase como describe Mr. Wöhl el procedimiento.

En una retorta que contenga como mas 100 gramos de aldeido y provista de un tubo para el desprendimiento de los gases, los citados operadores hacen pasar una fuerte corriente de cloro. La reaccion, violenta en los primeros momentos, se modera por medio de una mezcla refrigerante, si bien al final de la operacion es necesario calentarlo progresivamente hasta unos 100° al baño de maria. Producese al principio pequeñas cantidades de metaldeido que se disuelven y desaparecen y despues de algun tiempo, el liquido, claro al principio, se enturbia, se desprenden grandes cantidades de ácido clorhídrico y 24 horas mas tarde puede darse por terminada la operacion. La retorta encierra entonces un liquido oscuro, denso que representa proximately el doble del aldeido empleado, y mas de tres veces su peso. Este liquido tiene dos capas; una inferior oscura, casi sólida, y

otra superior mas clara y mas fluida, saturada de acido clorhidrico.

La separacion de estas dos capas se verifica por medio de la destilacion a la que se somete el todo por pequeñas partes, cuidandole de recoger el liquido que pasa entre 163° y 165° que los citados quimicos reconocen como el producto principal de la operacion y al que dieron el nombre de croton-cloral.

La formacion de este cuerpo en tales circunstancias, se comprende facilmente desde que Mr. Kékulé demostró que el aldeido acetico bajo la influencia de ciertas soluciones salinas o ácidas y principalmente del acido clorhidrico, se condensa en aldeido crotonico con eliminacion de agua. Sobre el dirige toda su accion el cloro, desalojando tres átomos de hidrógeno a los cuales sustituye.

La formula del croton-cloral es $(C^4H_3Cl_3O)$ a cual segun se vé no viene a ser otra cosa que un aldeido crotonico en el

que tres equivalentes de hidrógeno fueron reemplazados por otros tres de cloro a la manera como el cloral es un aldeido acetico con identicas substitutiones. Considerando a este como un hidruro de tri-cloracetilo, debe serlo aquel como hidruro de trichloro-crotonilo.

Cuando se obtiene el croton cloral por el procedimiento anterior resulta anhidro y es un liquido oleaginoso, incoloro, de un olor que recuerda algo al del cloral, insoluble en el agua al fondo de la cual se precipita bajo la forma de un aceite espeso, poseyendo sin embargo la propiedad de combinarse con ella, con produccion de calor, siempre que la mezcla se agite convenientemente o el contacto sea bastante prolongado y dando lugar de este modo a un hidrato cristalino que es la forma habitual del croton-cloral.

Cuando está anhidro, se mezcla tambien con el alcohol desarrollando calor pero en estas circunstancias no produce combinacion cristalizada.

Las

alcalis descomponen el croton-cloral y el ácido nítrico. Le transforma en ácido crotonico tricolorado. La densidad de su vapor con relación al hidrógeno es de 86,01, y con respecto al aire 5,98 (Wüll).

El hidrato de croton-cloral, es un cuerpo sólido cristalizado en pequeñas agujas de un blanco nacarado, de olor penetrante entre cloral y alcanfor, de sabor acre, que produce en la boca una sensación de quemadura, cuya propiedad pierde, lo mismo que el olor cuando se le lava con bencina. Fijo a la temperatura ordinaria, funde a 45° y arde a 165° produciendo vapores irritantes. La densidad de estos vapores es a la del hidrógeno como 24,58:1.

Proyectado sobre carbones encendidos, se volatiliza rápidamente esparciendo un olor de almendras amargas que tal vez se deba a su descomposición en aldeido benzoico. (Simon)

Poco soluble en el agua, la destilada, se disuelve menos que la común de la cual son precisas treinta o cuarenta gramos para un o.

de croton-cloral, y esto con temperaturas medias puesto que a 10° la cantidad de disolvente que se necesita, es mucho mayor. El agua caliente puede decirse que le disuelve en todas proporciones pero se precipita en cristales por el enfriamiento. Se disuelve igualmente con gran facilidad en el alcohol y el éter. Si a estas soluciones se añade agua y se calienta, aunque sea ligeramente, véase al punto que en la superficie y el fondo se forman dos capas oleaginosas, la superior compuesta de gotitas blancuzcas, la inferior reunida en masas de un gris amarillento. Es probable que en estas condiciones pierda el agua de cristalización. También es soluble en el éteriforme y mucho más elevando la temperatura pero precipita por enfriamiento en magníficos cristales de contorno muy puros y agrupados en estrella como los del clorhidrato de hematina. Insoluble en la bencina, se disuelve en la glicerina a la que da cierta fluidez, 5 ó 6 gramos disuelven un o.

10.
de sustancia en frío; y en caliente, la cantidad se
deca considerablemente, precipitando sin em-
bargo por la adición de agua a no ser que la
glicerina quede todavía en la proporción
de 3 por 1 próximamente.

Los ácidos sulfúrico, clorhídrico
y nítrico, le disuelven. En este último da vapores
nitrosos al cabo de algún tiempo, si la sub-
stancia es pura; e inmediatamente en el caso
contrario, reacción que puede utilizarse en los
ensayos del croton-cloral aunque generalmen-
te se prefiere la fundada en la oxidación del
mismo por el ácido nítrico y en los caracteres
del crotonico que de esta oxidación resulta.

Para esto, se disuelve en dos
partes de ácido y después de un día de reposo,
se destila la mezcla recogiendo el ácido cro-
tonico que pasa entre 234° y 236° . Si el pro-
ducto es puro, el ácido cristaliza fácilmente
en pequeñas agujas incoloras que se funden a
 44° , no cristalizando o haciéndolo difícilmente

cuando aquel está alterado.

La solución sulfúrica dejada en
reposo, se divide en dos aguas; una superior gra-
sienta, constituida por croton-cloral anhidro y otra
inferior, de ácido sulfúrico que absorbió toda el
agua del compuesto, el cual vuelve a tomarse del
aire al cabo de algún tiempo o con más rapidez,
si se pone en contacto con ella en cuyo caso rec-
obra las propiedades habituales de la combinación
hidratada.

Sometido a una corriente de ácido sul-
fúrico se obtiene un cuerpo opaco, de consistencia
de miel, de olor ahumado fuerte, insoluble en el
agua y la glicerina, y soluble en el alcohol, el
éter y una mezcla a partes iguales de glicerina
y alcohol.

Las demás reacciones son parecidas a
las del cloral; así, precipita por el subacetato
de plomo y la albumina y se descompone por los
alcalis en formiato potásico y alilo-cloroformo,
del mismo modo que el cloral lo hace en clorofer-

mo y formiato de potasa. Pero el alilo cloroformol es muy poco estable y en su descomposición que no se hace esperar da origen al hidrolalileno y al ácido clorhidrico.

La demostracion practica de este desdoblamiento es muy facil. Si se vierte en un cristal de reloj la solucion acuosa de croton-cloral y una lejia de potasa o sosa, vase al poco tiempo como se enturbia el liquido y se deposita en el fondo un cuerpo oleoso, de color parecido al del cloroformo, al mismo tiempo que se puede hacer constar ^{en el liquido} la presencia de los ácidos fórmico y clorhidrico.

Lo mas interesante en la historia de un agente terapéutico que el conocimiento de su accion fisiologica, puesto que de él han de resultar numerosas aplicaciones, no solo en provecho de la ciencia, sino tambien en beneficio de los enfermos objeto último y principal de los estudios médicos.

Clorcia, que siendo sus caracteres químicos tan afines a los del cloral, sus propiedades fisiologicas habian de estar en relacion

estrecha con esta analogia, y sin embargo se diferencia por numerosas particularidades muy dignas de tenerse en cuenta.

Administrando el cloral a los animales, lo primero que se nota es una excitacion mas o menos graduada a la que sigue el entorpecimiento que caracteriza la segunda fase de su accion. Durante ella, la motilidad se afecta antes que la sensibilidad, hasta el punto de ser necesarias dosis muy elevadas para que la anestesia sea completa; al mismo tiempo, el pulso pierde su amplitud y frecuencia, los movimientos respiratorios se hacen mas lentos y la temperatura puede bajar 1, 2 y 3 grados.

En el hombre su accion es muy parecida, si bien la fase inicial o de excitacion, pasa desapercibida en la mayoria de casos, y los demás fenómenos sin menos graduados a excepcion del sueño que a veces es muy profundo. En cuanto a la anestesia, Weil afirma, que no la observó jamás ni aun con dosis de 15 y

20 gramos.

Veamos ahora de que modo se comporta el croton-cloral segun las observaciones del Dr. Livan; a dosis suficiente, y entiendo por tal la de 0'50 centigramos a dos gramos, segun la sensibilidad del enfermo, provoca en el al cabo de muy poco tiempo (5 a 10 minutos) cierta pesadez de cabeza o una ligera confusion de las ideas, perdiendo al mismo tiempo los sentidos su agudeza habitual, y notandose con respecto a la sensibilidad, que la del tronco y miembros es completa todavia cuando la de la cabeza esta embotada. La motilidad persiste algun tiempo, pero inconscientemente y durante de un periodo que varia entre 10 y 30 minutos, el sueño mas profundo se apodera del individuo. Este sueño no tiene nada de desagradable, y durante el, sin muy ligeras las modificaciones que experimentan la circulacion, respiracion, temperatura y tonicidad muscular. Segun haya sido la dosis administrada, asi la lucidez se establece mas o menos rapidamente, quedando a veces

un poco de estuyor o una ligera cefalalgia que desaparece bien pronto a beneficio de algunas lociones de agua fria.

Variando en los animales la via de administracion, los resultados vienen a ser con corta diferencia los ya descritos aunque mas rapidos; y las inyecciones subcutaneas del medicamento, han permitido llegar a una serie de conclusiones muy exactas acerca de su accion sobre las grandes funciones de la vida animal.

Como detalle unicamente, conviene tener en cuenta que la inyeccion no es ni mas ni menos dolorosa que la practicada con otra cualquiera de las sustancias que por esta via se administran. con mas frecuencia y en cuanto a la rapidez con que obra es tal, que aun empleando las dosis menores mas pequeñas, los fenómenos empiezan a manifestarse, unos cinco minutos despues de la inyeccion en los perros de talla media y unos ocho en los grandes. Segun Meill el termino medio del tiempo transcurrido de la inyeccion a los efectos pue-

de valuarle en lo minutos.

Esta accion casi instantanea, se tra-
duce por un entorpecimiento mas o menos graduado
que imprime a la manera de andar de los animales
cierta semejanza a la de los borrachos o con la que
ellos mismos presentan algunas de la clorofo-
mizacion. Tras esta embriaguez inicial y por po-
co que se haya elevado la dosis, comienza la som-
nencia y mas tarde el sueño completo, durante el
cual como ya queda dicho son muy escasos los
cambios ocurridos en las funciones de nutricion;
en efecto; la temperatura baja un grado o 1,5; la
respiracion solo pierde algo de su frecuencia
como sucede en todo sueño profundo y las con-
tracciones cardiacas no experimentan modifica-
cion alguna si no ser que la dosis empleada
haya sido excesiva, en cuyo caso se hacen raras
y aun quedan detenidas.

En corroboracion de lo anterior,
he aqui la marcha de la temperatura en un
juego de 5 kilog^{os} a quien se habia hecho

una inyeccion de 0'20 centigramos. (Lion.)

Temperatura a las 4 horas de la inyeccion	39
_____ " 8 minutos.....	38,2
_____ " 30 ^{min} ^{despues} inyeccion de 0'25	
_____ 4'15 " _____	38,8
_____ 5'15 _____	39,1

Si la dosis es muy elevada con relacion al animal,
la refrigeracion puede presentarse con mayores
proporciones que en el caso anterior. M. Lion,
autor de la experiencia citada, hace mención
de la siguiente que practicó en un juego con
0'30 centig^{os} de sustancia y en la cual la tem-
peratura afectó la marcha siguiente:

4 h. 50 m.....	38,2
5 - 5 _____	38,6
5 - 20 _____	37,2
5 - 35 _____	36,2
6 _____	35,5

El mismo autor ha tratado de hacer mas manifi-
sta la accion del ~~oxigeno~~ oxigeno en practica; por
primera vez en este juego, las inyecciones in-

18.
traverosas y el resultado fué obtener efectos muy semejantes á los ya citados de las hipodermicas aunque siempre mas rapidas ó por mejor decir instantaneas. Las dos observaciones que siguen son buena prueba de ello.

En un perro de 5 kilos de peso, cuya temperatura antes de comenzar el experimento era de 40,28 el número de inspiraciones por minutos y 116 las pulsaciones cardiacas inyectó en una de las venas femorales 1 gramo de croton-cloral disuelto en 16 glicerina sin que el animal manifestase sensación alguna durante la operacion. Lo primero que observó, y esto debido al hecho mismo de la inyeccion, fué un aumento en el número de contracciones cardiacas que á 16 tranquilas llegaron bien pronto á 168, y después á 240 para volver al poco rato á su estado normal. Cinco minutos después, la resolucion y la anestesia eran completas, las inspiraciones habian bajado á 20, y la temperatura de 40 que era al principio descendió á 38,2 y des-

19.
pués á 38,8. Duró tal estado unos 10 minutos al cabo de los cuales, el animal volvió tranquilamente de su sueño, pero conservando durante algun tiempo la embriaguez de que hablamos á propósito de los fenómenos generales y una notable parajulegia; todo su cuerpo experimentó ligeros entumecimientos y la progresion fué difícil por de pronto, aunque no tardaron las extremidades posteriores en quedar tan firmes como antes.

Sobre otro perro de 13 kilos de peso el mismo autor inyectó en la vena femoral derecha gramo y medio de croton-cloral disuelto en glicerina y cuatro minutos mas tarde la anestesia habia llegado al maximum. Es de notar, que la inyeccion practicada lentamente, duró en este caso 5 minutos y por consiguiente los efectos se manifestaron antes de concluir la operacion. Era la temperatura al principio de la misma de 38,5; 16 el número de inspiraciones y 108 las latidos arteriales.

En este caso la pérdida de la

sensibilidad fue mucho mayor que la precedente; la conjuntiva misma no respondia a irritacion alguna, la accion refleja estaba abolida, contraida la pupila y desviada la direccion normal de ambos globos oculares. La resolucion duro treinta minutos pasadas las que el animal comenzó a moverse un poco y a lanzar profundos suspiros a la manera de aquel que despierta de un largo sueño, conservando cierto entorpecimiento y una parálisis muy marcada que desapareció en todos los demás fenómenos al cabo de hora y media no dejando rastro alguno de su paso.

Lo mismo en este experimento que en el anterior y durante su segunda mitad, es decir, en la fase de retorno a la vida, cuando cesan la resolucion y la anestesia se observaron temblores generales muy marcados, que no limitaban su accion a los musculos voluntarios, experimentandolos el corazon mismo, cuyos latidos se hacian tumultuosos para volver en-

seguida al estado normal.

En cuanto a la temperatura, siguió la marcha que a continuacion se expresa: a las 4 1/2 = 38,5 a las 5 3/4, 5, 5, 17 = 37,6; 5, 30 = 38,6, 5, 14 = 37,6; 5 = 39°. Estos ensayos fueron repetidos gran numero de veces por el mismo autor, el cual observó que siempre la resolucion y la anestesia eran completas durante algunos minutos sin que por esto, los animales sometidos a la investigacion experimentaran grandes molestias, aparte de las consiguientes a la inyeccion. En alguno de ellos, sacrificado mas tarde para un curso de fisiologia, se halló un pequeño coágulo obstructor en la vena inyectada y que mas bien podia atribuirse a la accion del hilo constrictor de la canula, que a la del medicamento mismo.

Un hecho digno de tenerse en cuenta y que conviene precisar aqui, es la accion del croton-cloral sobre la sensibilidad. En efecto, al revés de lo que sucede con el cloral, que no tiene punto de eleccion en sus efectos,

122.
y bajo cuya influencia la sensibilidad de todo el cuerpo es atacada por igual, el croton cloral a dosis pequeñas actúa sobre la de la cabeza dejando íntegro el sentimiento en las extremidades. Cuando la dosis es elevada, aunque la anestesia haya de ser completa, la sensibilidad de la cabeza se anula antes que la del tronco, para vencerse de lo cual, basta inyectar bajo la piel del dorso de una rana, 1 centigramo de croton cloral y observar que una vez pasados los 10 primeros minutos, si se pincha la cabeza del animal ó se irritan sus conjuntivas no causa sensación alguna, al paso que la misma excitación aplicada á los miembros inferiores provoca grandes movimientos como de salto.

El propósito de la acción de esta sustancia sobre los movimientos del corazón, hacemos en otro lugar que las dosis altas podrían imprimir modificaciones de consideración en el ritmo y número de sus contracciones, llegando á veces á la detención completa del órgano y

23
á la muerte consiguiente. Entre varios experimentos practicados por Siron con objeto de esclarecer este punto, he aquí algunos de los más concluyentes:

Inyectó en el tejido celular de una rana 1 centigramo de croton cloral y puso al descubierto el corazón del batrio para mejor seguir sus efectos; prescindiendo de los fenómenos de sensibilidad que son iguales á los descritos más arriba, observó como las contracciones cardíacas iban siendo cada vez más débiles y separadas ^{por intervalos} cada vez más largas hasta que al fin cesaron por completo. En este caso no se puede atribuir la muerte á la mutilación que sufrió la rana para descubrir el corazón, puesto que la resistencia vital de los animales de sangre fría es tan considerable, que les permite vivir tres días después de una operación idéntica á la que sirve de base al experimento anterior. Weil afirma por otra parte, que dos centigramos de croton cloral son suficientes para matar una rana de mediano tamaño.

En un gato de 3 kilos de peso,

inyectó en la femoral derecha, 1,65 gramos de sustancia disuelta en una mezcla de agua y glicerina y a pesar de hacer la inyección con todas las precauciones necesarias, el animal murió de una manera casi instantánea antes de concluir la operación. Fracciendola auytesia inmediatamente, halló el orazon lleno de sangre con una reaccion ácida muy marcada y otro característico de croton-cloral.

En un perro de 8 kilos de peso, inyectó por la vena femoral izquierda 2 gr. 30 de croton-cloral, con lo que se produjo la mas completa resolusion muscular y cuando la anestesia habia llegado al maximum, aplicó á lo largo del cuello y pecho del animal una corriente inducida con lo que consiguió despertarle rápidamente aunque guardando cierto grado de paraplegia y atontamiento. Otras dos inyecciones de 1 gramo, hicieron el mismo resultado; siempre la accion del medicamento era vencida por la de las corrientes; y desiendo saber hasta donde llegaba su tolerancia, inyectó al dia siguiente dos

gramos de sustancia; pero esta vez no habia aun terminado la operacion, cuando se detuvieron los movimientos circulatorios y dejó de latir el corazon; siendo ineficaces para volver á la vida al animal, la accion combinada de la respiracion artificial y la aplicacion de las corrientes.

Accion sobre la digestion. Cuando empezó á ensayarse el croton-cloral, su sabor desagradable y su acritud, solia provocar, sobre todo en las personas escitables, náuseas y vomitos muy molestos, hasta el punto de que solo por esta circunstancia vio comprometida su admision en la terapeutica. Afortunadamente se halló un correctivo que oculta muy bien sus propiedades sápidas y desde entonces la protesta por parte del estomago es tan rara, que no se cuenta con ella y solo se presenta en casos excepcionales. Sobre el trabajo mismo de la digestion no parece ejercer otra influencia que la de hacerlo un poco mas lento y su accion irritante topica queda tan desvirtuada por la disolucion preliminar á que se le somete,

antes de administrarlo, que el intestino (que el intestino) le soporta perfectamente. Dos veces tan solo se observó la diarrea, atribuida y con razón a una pura coincidencia.

La tunicidad muscular persiste durante el sueño crotonico y como si no fueran bastantes los hechos observados en los enfermos, Heill cita el siguiente que le ocurrió tratando de observar en si mismo los efectos del croton-cloral. Habia tomado con este objeto, 1,50 gramos de sustancia y cuando comenzaba a experimentar las primeras efectos, sacó el reloj con objeto de contar las pulsaciones. En este momento le dominó el sueño, y al despertar, una hora mas tarde, vió con sorpresa que conservaba la misma actitud que antes de dormirse, con los dedos de la mano izquierda sobre la radial derecha en cuya mano sostenia el reloj y sin haberse apoyado en el respaldo de su asiento. Iguales efectos observó M. Liebreich sobre los alienados, los cuales durante el sueño permanecian tranquilos sin cambio alguno en la circulacion y respiracion.

Acción farmaco-dinámica del croton-cloral.

En esta revista á la serie de fenómenos que el croton-cloral desenvuelve por su administracion, ó sea á la acción fisiológica del mismo, ocurrese en seguida preguntar: ¿Como obra en el organismo? Es por el conjunto de sus elementos químicos reunidos como tal especie ó bien, debe sus propiedades á las de otros cuerpos en los que previamente se descompone? ¿Sobre que órganos ejerce principalmente su acción? Antes de contestar á estas preguntas permitámonos ver lo que sucede con el cloral acetico.

Desde los memorables trabajos de Liebreich, Bonchut, Richardson, Byasson, Roussin, Erssonen &c, se admite en contra de la opinion de Subler que el cloral se transforma en cloroformo y ácido fórmico en presencia de los álcalis, y que á esta transformación deben referirse los efectos observados por su administracion; ya actúe solo el cloroformo, ya sea corroborado en sus efectos por el ácido fórmico, ó ya su desdoblamiento ulterior

en ácido carbonico y óxido de carbon venga á sumarse los efectos estupefacientes de estos gases á los del anestésico. Dejamos ya consignado que bajo la influencia de la potasa dá cloroformo y formiato potásico lo que se puede demostrar experimentalmente aun valiéndose de la sangre misma que es un líquido alcalino. Para esto, basta mezclar la estrada de una vena con una solución de Cloral y mantener la mezcla entre 35° y 40° al baño de maria. No tarda en percibirse claramente el olor característico del cloroformo, olor que por otra parte presenta tambien el aliento de las personas cloralizadas.

La transformación anterior, puede hacerse mucho mas sensible operando de la manera siguiente: Se hace pasar por un tubo calentado rojo, y despues por una solución de nitrato argéntico una corriente de aire que primero atravesó ligeramente calentada la mezcla en ensayo, por ejemplo, sangre y disolución de cloral. Si hay formación de cloroformo, el

aire que la atraviesa, arrastra consigo los vapores que dá esta sustancia mas un poco de vapor de agua; á una temperatura elevada, el cloroformo, en presencia del vapor de agua dá origen á cantidades proporcionales de ácido clorhídrico, que arrastrado siempre por el aire llega á la disolución argéntica en donde dá lugar á un precipitado blanco con todos los caracteres del cloruro de plata.

Ahora bien; teniendo en cuenta las grandes analogías que existen entre el cloral y el éter que estudiamos, no solo bajo el punto de vista de constitución molecular, sino lo que es mas notable, en relacion con sus efectos fisiológicos, cabe logicamente presumir que el croton-cloral debe comportarse de la misma manera que su congénere, tanto mas, cuanto que al principio hemos visto como en presencia de la potasa el croton-cloral se desdobla en formiato de potasa y ácido cloroformo el cual á su vez y en virtud de la poca estabilidad que posee, se descompone en ácido clorhí-

30
drico y bicloralileno, cuyo olor no se percibe en el
aire espirado por que nuevos cambios que no se
hacen esperar, se transforman en cloruros for-
mados y carbonatos alcalinos bajo cuya forma es
eliminados por la orina. En concepto de Liebreich,
la transformación anterior, que siempre se veri-
fica en los vasos inertes, tiene tambien lugar
en el seno del organismo y el Dr. Livon ha
venido a demostrarlo experimentalmente. Este
autor, manifiesta que repitiendo el ensayo in-
dicado mas atrás, tardó mucho en ver formado
el cloruro metálico, pero en cambio en las anepto-
sias de animales sacrificados con inyecciones fuer-
tes de sustancia, halló la sangre con una reac-
ción ácida muy notable y gran proporción de clo-
ruros en la orina, datos que vienen en apoyo
de su transformación.

Esta aplicaría, segun Liebreich,
la diferencia de acción entre el croton-cloral y
el cloral acetico; en el caso presente, el bico-
ralileno reuniría en si todas las propiedades

31
diferencias por el croton-cloral y á el se debería en una
palabra la acción entera que hemos supuesto.

No se puede negar que ofrece
grandes visos de certeza la apreciación anterior si
se tiene en cuenta que el bicloralileno ensayado
por O. Liebreich en los animales no ocasiona lentitud
de pulso ni disminución en el número de los
movimientos respiratorios. El mismo observador
afirma, que la acción de las sustancias trichloradas
(cloral) es distinta de las que cuentan solo dos equi-
valentes de cloro (cloralileno); aquellas, dice, actúan
sobre el cerebro, la médula y el corazón; estas, las
bichloradas, no tienen influencia directa sobre el
músculo cardíaco, por cuyo motivo, cuando los mo-
vimientos respiratorios y del corazón se detienen
á consecuencia de la administración del croton-
cloral, es posible salvar la vida del intoxicado prac-
ticando la respiración artificial en tanto que se
restablecen las funciones del músculo cardíaco.

Con respecto á las lesiones ca-
davericas, los doctores Burney Geo de Londres

y M. Weill están conformes en admitir que consisten en una inyeccion de las meninges, cerebrales y medulares, algo mas intensa en aquellas. Linn ha visto las mismas alteraciones en muchos animales, pero en alguno solo pudo hallar una hiperemia cerebral sin cambio alguno notable en las meninges. El resto de los organos no ofrece nada de particular.

Tratando de condensar en una especie de resumen las propiedades del croton-cloral, pueden, a ejemplo de Weill formularse las siguientes:

- 1.^o Que actúa sobre el sistema nervioso central.
- 2.^o Que a dosis poco elevadas obra sobre el cerebro y por su intermedio solamente sobre los nervios craneales.
- 3.^o Que las dosis altas extienden su accion á la medula y á los filotes que de ella emanan.
- 4.^o Que las ramas motoras son influenciadas con posterioridad á las sensitivas.
- 5.^o Que con dosis exageradas, la detencion de los movimientos respiratorios y circulatorios

parece ser debida á la cesacion del influjo nervioso.

Accion Terapeutica

Tres hechos dominan en la historia fisiologica del croton-cloral, á saber: Su poder hipnótico.

La marcada influencia que ejerce sobre la sensibilidad de la cabeza. La poca ó ninguna accion que á dosis moderadas tiene sobre la contratibilidad cardiaca. Sobre estos tres hechos ha basado Liebreich sus aplicaciones terapeuticas aconsejando su empleo: 1.^o En los casos en que no se puede usar el cloral á causa de una afeccion cardiaca. 2.^o En las neuralgias del quinto par. 3.^o En los casos en que serian necesarias para procurar el sueño dosis muy elevadas de cloral, á quien, por otra parte se asocia ventajosamente.

El Dr. Burny Gro, despues de ensayarle repetidas veces le aconseja mas ampliamente: 1.^o En las neuralgias del trigemino. 2.^o En los dolores musculares difusos. 3.^o En todas las neuralgias. 4.^o En ciertas neuritis agudas y afecciones espasmódicas. 5.^o Con-

tra la tos en algunas enfermedades de las vías respiratorias. 6.º Como lingüístico.

Este poder lingüístico ha sido puesto en duda por Mr. Bouchard, el cual asegura que el croton-cloral no tiene mas que las propiedades debilitadas del cloral, y proposición que puede ser cierta tratándose de los niños, aunque tiene contra si los resultados de la experimentación y el testimonio del Dr. Burny Lee, el cual refiere que uno de sus colegas de Londres le administró con extraordinario éxito a la dosis de $\frac{1}{4}$ de granes (0.0125) en un niño a quien la dentición causaba terribles accidentes. Por otra parte es positivo que en los adultos, 50 centigramas a 1 gramo de cloral crotonico, acarrean el sueño en los casos en que faltan dosis considerables de cloral.

Una nota del Dr. Andral, el cual por indicación de Weil ensayó el medicamento, viene a corroborar lo que acabamos de exponer a propósito de su acción lingüística. La solución empleada, contenía en cada cucharada 50 centigramos de sustancia acti-

va y los efectos observados fueron los siguientes segun la misma nota que copio.

"Administré el croton-cloral a 5 enfermos atacados de tuberculosis pulmonar con fiebre por tarde y noche. Estos enfermos se quejaban todos de no poder dormir: el opio que les habia sido dado bajo la forma de pilulas de extracto tabaco a la dosis de cinco centigramas no pudo procurarnos el sueño mas alla de 4 ó 5 dias. Una cucharada de solución de croton-cloral ha procurado en 4 de estos enfermos un sueño de cinco a siete horas de duración y muy tranquilo. Pero al cabo de tres o cuatro dias me fue preciso forzar la dosis y dar cucharada y media y despues dos cucharadas de la solución. Un solo enfermo ha resistido en cierto grado a la acción del croton-cloral; con tres cucharadas no le pude hacer dormir mas que tres horas. El caso a que me refiero es una mujer de 35 años, que entró en el Hospital con un reblandecimiento de todo el pulmón izquierdo, del vertice derecho y neuropática en grado excesivo."

La

acción del croton-cloral no se hace sentir más que en la noche que sigue á su administración. Desde que, faltar de solución, he cesado de darlo á los enfermos, los insomnios han reaparecido.

He querido, en un joven de 14 años, afecto de tisis pulmonar de marcha rápida con fiebre continua, reemplazar la solución de croton-cloral, que había obrado muy bien sobre él, por el jarabe de cloral. Le di tres gramos de cloral en jarabe simple sin resultado. El enfermo mismo me hizo notar, que la potion que sabía á regaliz le hacía dormir, mientras que mi jarabe no le hacía nada. —

Algunas observaciones citadas por Weill, no son menos concluyentes que la comunicación anterior y vienen á demostrar la eficacia del medicamento en los casos que Barry Geo coloca en la quinta serie; las afecciones de las vías respiratorias. Por otra parte contribuye á hacerle más apreciable su posible administración en casos en que el cloral está contraindicado

á causa de una afección cardíaca concomitante.

En las neuralgias, principalmente en las de la cabeza y cara, no es de menor utilidad y con dosis mínimas procura un alivio rápido. 10, 20, 30 centigramos son suficientes para producir resultado, y si es necesario forzar la dosis hasta llegar al hipnotismo, casi siempre el dolor desaparece antes de la invasión del sueño, acción bien distinta de la de los narcóticos que no caben hasta el adormecimiento.

Mr. Wickham Legg, médico de Bartholomew's hospital que le empleó con buen resultado en gran número de individuos afectados de neuralgia se expresa así: "He dado el croton-cloral á más de 20 personas, mujeres la mayor parte. Su edad variaba de 17 á 44 años. Todas sufrían dolores en las regiones inervadas por el quinto par y los dolores eran paroxísmicos. En la mayoría de los casos aumentaban por la noche. En casi todas había signos de anemia. El medicamento fue administrado á la dosis de 5, 10 y 20 gramos disueltos en agua, por la tarde antes

de acostarse.

En un caso en que los sufrimientos se agravaban al medio día y á la tarde, fue dado justamente antes del momento en que se operaba el paroxismo. En todas las enfermas, salvo dos, un gran alivio seguía al empleo del croton-cloral. Unas decían que el medicamento les hacía dormir bien, otras no dormían, pero el dolor había cesado ó disminuido grandemente. En dos casos tan solo, en dos mujeres, el medicamento fue ineficaz.

Empleado contra la fotofobia, ha rendido buenos servicios en manos del Dr. Bader, oculista del Inj. Hospital, y en el de San. Antonio, le usaron con utilidad en un caso de cefalalgia consecutiva á un absceso sobre el parietal izquierdo. También Lewis obtuvo tres curas en tres enfermas de dismenorrea dolorosa y J. Worms alivió á otras tres, una de ellas atacada de epitelionia del cuello y las otras dos de histerismo con neuralgia de la vagina y de los ovarios.

Mr. Liebrich, le considera

como un poderoso paliativo en la afección conocida con el nombre de tic doloroso, y su acción no debe ser menos eficaz en la hemicránea, aunque sobre este punto faltan hechos sobre que apoyar la utilidad terapéutica.

Lewis le empleó gran número de veces en las afecciones dolorosas, y nunca tuvo que arrepentirse de tal determinación, antes bien, halló en él grandes ventajas. Entre otros casos, cita el de una histérica, en la cual, la administración del medicamento, ya por la boca ó bien en inyección hipodérmica, iba seguida de un alivio notable.

En el corea, el delirium tremens y la eclampsia, su empleo está indicado por sus propiedades mismas, pudiendo establecerse como regla general, que conviene en todas aquellas afecciones que tienen por origen una excitación de los centros nerviosos y siempre que se trate de combatir el elemento dolor.

Para el croton-cloral, como para todos los medicamentos activos, hay cierto núme-

40.
ro de circunstancias que contraindicase su administración siendo las mas interesantes en el presente caso:
1.^o Un estado inflamatorio de las vias digestivas que necesariamente deberá ser aumentado, viniendo a unir a los trastornos que la mucosa experimenta, un nuevo motivo de irritación de las propiedades causticas del agente. 2.^o La predisposición a las congestiones cerebrales, pues ya hemos visto por las aneurismas que entre las lesiones constantes presentadas por los animales que sucumbieron a su acción, se encuentran la hiperemia de las meninges craneanas y raquídeas aunque algo menos marcada en estas.

En los casos de intoxicación, lo mejor que puede hacerse es sostener la respiración artificial entre tanto que se aplica una corriente eléctrica a lo largo de la columna vertebral y sobre el trayecto de los nervios pneumogástricos. Los reactivos a las extremidades podrán ser útiles en algunas circunstancias mas no así la estrigina que últimamente se ha ensayado en Alemania sin resul-

tado alguno.

Vías de administración. Puede decirse que casi todas las del organismo se han puesto en juego con este medicamento y sobre cual sea la mas apropiada para su absorción han discutido unos y otros los que al estudio del croton-cloral se dedicaron, quedando por último divididos los pareceres. Enra Weil, la vía estomacal es la que exclusivamente reúne las condiciones necesarias; no desecha en absoluto los enemas pero afirma que es preciso diluir considerablemente el medicamento y darlo envuelto, por decirlo así, en un vehículo mucilaginoso.

El único inconveniente que este medicamento presenta a la administración por la boca, aparte de su causticidad, que desaparece cuando se le disuelve en suficiente cantidad de agua, es el sabor desagradable que aun conserva y que fue durante mucho tiempo un obstáculo serio para su ingestión. Por mas que se edulcorase el vehículo con grandes cantidades de jarabe, el amargor persistía y los vomitos eran prueba de

de la intolerancia gástrica. Al fin, después de varios tanteos infructuosos, se halló en el extracto de regaliz un correctivo que cumpliera perfectamente sus propiedades sapidas, y del cual es necesario próximamente el doble que de croton-cloral, obteniéndose de este modo puciones tolerables aun por los estómagos más delicados.

Con respecto a las inyecciones hipodérmicas su dictamen es contradictorio al empleo de las mismas y en apoyo de esto, cita las hechas por vía de ensayo sobre los animales en los que se formaban tumefacciones flegmonosas por doquiera que había penetrado la inyección, cuyos flemones, ó bien supuraban abundantemente, ó ya terminaban por esfacelo, eliminándose largas escaras tras de lo cual el tegido se regeneraba con dificultad si antes no sucumbía el animal a consecuencia de tales trastornos.

Resultados igualmente desfavorables aunque no tan serios, obtuvo de las inyecciones hechas a los enfermos de su servicio, en los

cuales observó entorpecimiento de la región, nudosidades duras que persistieron largo tiempo y en algunos, pequeñas escaras que tardaban diez ó doce días en ser eliminadas.

M. Livon es de parecer enteramente contrario al anterior y manifiesta haber hecho muchas inyecciones hipodérmicas ya concentradas ya debiles, sin que se presentara la menor señal de accidente inflamatorio ni aun repitiéndolas muchos días seguidos en la misma región. Lo que sí notó, como Weill, fueron esos nodulos del tegido celular, que por otra parte se encuentra siempre como consecuencia de toda inyección subcutánea.

Restanos, por último, ocuparnos de las inyecciones intravenosas empleadas por el mismo en sus experimentos, y sobre las cuales insiste muy particularmente considerándolas como desprovistas de peligro, siempre que la operación se lleve a cabo con las precauciones necesarias. Dichas inyecciones, constituyen una delicada maniobra que se puede malograr por el más insigni-

nificante accidente, que va á poner en contacto directo con el fluido sanguíneo un cuerpo no desprovisto de propiedades tóxicas, según hemos visto más atrás, al tratar de su acción sobre el centro circulatorio y que necesita un instrumental que no siempre se halla á mano. Por todas estas razones, creemos que la inyección intravenosa debe desecharse aun en los casos más apremiantes únicos por otra parte en que la aconseja Ligon. Y no se objete como lo hace él, que la transfusión de la sangre haya tomado carta de naturaleza en la cirugía moderna y que los progresos del arte vayan hasta el punto de permitir la abertura del saco peritoneal en ciertas operaciones, que considera y con razón, como de las más comprometidas por sus consecuencias. A esto se podría objetar, que la transfusión de la sangre se practica, y se practica con éxito en muchas ocasiones, pero es única, es decir, que el enfermo solo corre una vez los riesgos de la operación, y esto casi siempre en circunstancias desesperadas, mientras que las dosis de croton-cho-

ral deben repetirse con frecuencia. En cuanto á las operaciones de gastrotonia, queda contestado con decir que se recurre á ella en último extremo y eso por no tener la ciencia otro medio con que oponerse á los trastornos que se tratan de corregir, mientras que en el presente caso siempre queda la vía hipodérmica tan fácil, tan segura y que á sus observaciones y experimentos debe la demostración de su inocuidad.

Dosis: ¿A que dosis debe administrarse el croton-choral? Según las circunstancias del enfermo y el efecto que nos proponíamos obtener del medicamento así las dosis variarían. No cabe duda que se puede llegar hasta tres y cuatro gramos, cantidad que Bonavent administró á varias niñas sin que resultara perjuicio alguno; pero como dosis mucho menores producen frecuentemente el efecto apetecido, lo más prudente es comenzar con poco para luego aumentar ó repetir, según el resultado. Esta es la práctica de los médicos ingleses que para procurar el sueño administran o 50 gramos á un gramo lo que basta en la ma-

goria de los casos á menos que los sufrimientos del enfermo hayan llegado á un grado tal que sean necesarias las dosis mas fuertes del hipnótico, tres ó cuatro gramos á ejemplo de Bouchut y de los médicos alemanes. En las neuralgias, las dosis deben ser fraccionadas y repetidas; 5, 10, 15 centigramos cada cuatro, cada dos ó cada media hora segun las necesidades hasta la desaparicion ó el alivio notable del dolor. ^l

Las propiedades químicas del croton-cloracil hacen imposible su administracion juntamente con los alcalis, porque entonces se descompone rapidamente. Los antiespasmódicos y calmantes se le pueden asociar con ventaja en calidad de poderosos auxiliares, de cuya reunion puede sacarse gran partido en ciertos casos rebeldes en que agotado el efecto de cada medicamento aislado, queda todavia esta doble arma contra el mas terrible de los sintomas, contra el dolor. ^l

Resumiendo todo lo expuesto anteriormente acerca de las propiedades químicas, accion

fisiologica y aplicaciones terapéuticas del cloral-crotonico, pueden sentarse las siguientes ^l

Conclusiones

- 1.^a El croton-cloracil se obtiene haciendo actuar, durante 24 horas una corriente de cloro sobre el aldoído. Su fórmula es $C^4H^3Cl^3$ El 30^o pudiendo considerarse como un aldoído crotonico en el cual tres equivalentes de hidrógeno están substituidos por otros tres de cloro. ^l
- 2.^a Sus propiedades químicas guardan relacion con las del cloral, así tiene un hidrato cristalizabile y se descompone en presencia de los alcalis. En la sangre, medio alcalino, sufre tambien esta descomposicion desdoblándose en ácido fórmico y alilo-cloroformo que por su inestabilidad se convierte rapidamente en bicloralileno. ^l
- 3.^a En cuanto á sus propiedades físicas, difiere entre otras por la solubilidad; necesita veinte á treinta veces su peso de agua fria para disolverse, mientras que el cloral puede decirse que lo hace en todas proporciones. ^l

4.^a De todas sus combinaciones, la usada has

ta el presente, es la que forma con el agua constituyendo el hidrato de croton-cloral.

5.^a Su acción fisiológica es también distinta de la del cloral, pues si bien tiene propiedades hipnóticas, estas las posee a dosis menores que aquel y su acción principal, la que por decirlo así, le caracteriza es que ejerce sobre los nervios craneales cuya sensibilidad embota, mientras permanece íntegra la del tronco y extremidades. A dosis medias no ocasiona accidentes peligrosos por parte del corazón, ni modifica notablemente la temperatura, respetando por completo la tonicidad muscular y disminuyendo el número de los movimientos respiratorios.

Altas dosis de croton-cloral pueden ocasionar la muerte por detención simultánea de los movimientos cardíacos y de la respiración.

6.^a Las lesiones cadavéricas constantes, halladas en la autopsia de los animales que sucumben a su acción, consisten en una hiperemia muy marcada de las meninges, principalmente de las cerebrales.

7.^a Su

empleo terapéutico está indicado:

a. En las neuralgias del trigemino de un modo especial y más generalmente en todas las neuralgias:

b. En ciertas neurosis oscuras y afeciones espasmódicas.

c. Cuando el uso del cloral se crea peligroso a causa de una afeción cardíaca.

d. Para calmar la tos en las afeciones crónicas de las vías respiratorias.

e. Como hipnótico.

8.^a Sin contraindicaciones a su empleo, en estado inflamatorio de las vías digestivas y la propensión a las congestiones cerebrales.

9.^a El mejor medio para corregir su sabor desagradable, es el extracto de regaliz que le enmascara perfectamente.

10.^a La vía más propia para su administración, es la digestiva, si bien se puede sin peligro recurrir a la hipodérmica. Debe desecharse por peligrosa la inyección en las venas.

11.^a En cuanto a la dosis, variará según las cir-

circunstancias del enfermo, (edad, sexo &c.) la suscep-
tibilidad de cada persona; y sobre todo, los efectos
que se deseen obtener.



Eugenio Perez Lezama
y Hermenegildo Villanvil