

profundo reconocimiento por haber introducido y vulgarizado este método.

Del acúmulo de dosis.

Esta destrucción completa ó esta eliminación tardía de los alcalóides por su glándula hepática nos da además la explicación fisiológica de otros dos órdenes de fenómenos: primeramente de la inocuidad de ciertos venenos introducidos por la boca, como el curare, por ejemplo, al cual Cláudio Bernard ha atribuido una ineficacia absoluta cuando se administra por el estómago; en segundo lugar el frecuente fenómeno que se observa cuando se usan ciertos alcalóides y en particular los de las solanáceas: me refiero á los efectos tardíos de estos alcalóides y á lo que Gubler ha descrito con el nombre de *acumulacion de dosis*.

Todos vosotros conocéis estos hechos; sabéis que cuando damos á dosis mínimas la atropina ó la duboisina durante varios días seguidos, se producen fenómenos tóxicos aunque la dosis diaria sea siempre la misma. Hoy día, merced á las experiencias que acabo de citar, tenemos una clara lógica y científica explicación de estos hechos. Absorbido por el tubo digestivo se fija el alcalóide en el hígado; después al cabo de un tiempo variable, es eliminado en el intestino por la bilis ó pasa á la circulación general por los linfáticos, y su presencia viene á aumentar la dosis diaria que habeis administrado.

Permitidme añadir una sola palabra; os he dicho hace poco que los medicamentos que se introducían bajo la piel y pasaban directamente á la circulación, generalmente eran eliminados por los riñones. Os demostraré en el curso de estas lecciones que si esta eliminación falta, los efectos terapéuticos del alcalóide cesan y son reemplazados por accidentes tóxicos. Sería importante estudiar á su vez la influencia de las enfermedades del hígado y en particular de las que destruyen completamente la célula hepática, co-

HÍGADO BAJO EL PUNTO DE VISTA TERAPÉUTICO. 15  
mo la cirrosis, sobre la acción de los alcalóides introducidos por la boca. Suscítase, pues, con este motivo, la ejecución de importantes investigaciones sobre las que llamo vuestra atención.

El hígado es el órgano secretor de la bilis, y en este concepto nos interesa bajo el punto de vista terapéutico, porque existe cierto número de sustancias que modifican esta secreción biliar; tales son los colagogos. Pero antes de exponeros las experiencias fisiológicas que demuestran esta acción, voy á daros primeramente, contando con vuestra benevolencia, algunos detalles acerca de la bilis y su secreción en estado fisiológico.

Hígado, órgano secretor de la bilis.

Considerada de una manera general, la bilis (1)

De la bilis.

(1) Hé aquí, según Robin, cuál es la composición de la bilis:	Frerichs da de la bilis el siguiente análisis:
Agua . . . . . 915,00 á 819,90	Agua . . . . . 859,2
Cloruro de sodio . . . . . 2,77 á 3,50	Residuo sólido . . . . . 140,8
Fosfato de sosa . . . . . 1,00 á 2,50	Glicocolato } sosa . . . . . 91,4
— de potasa . . . . . 0,75 á 1,50	Taurocolato } sosa . . . . . 29,8
— de cal . . . . . 0,50 á 1,35	Pigmento y moco . . . . . 9,3
Fosfato de magnesia . . . . . 0,45 á 0,80	Grasa . . . . . 2,6
Sales de hierro . . . . . 0,15 á 0,30	Colesterina . . . . . 7,7
Sales de manganeso . . . . . indicios á 0,12	Sales . . . . . 140,8
Silice . . . . . 0,03 á 0,66	
Taurocolato ó colato de sosa . . . . . 56,50 á 106,60	Véase, por otra parte, otro análisis hecho por Gorup-Besanez (a) en un sentenciado de cuarenta y nueve años.
Glicocolato ó colato de sosa . . . . . señales.	
Leucina, tirosina, urea . . . . . } señales no dosificadas.	Agua . . . . . 822,7
Colena . . . . . } señales.	Glicolatos y taurocolatos alcalinos . . . . . 107,9
Colesterina . . . . . 1,60 á 2,66	Colesterina y materias grasas . . . . . 37,5
Lecitina . . . . . } 3,20 á 31,00	Materias colorantes moco . . . . . 21,9
Margarina, oleina y señales de jabor . . . . . } 14,00 á 30,00	Sales inorgánicas . . . . . 10,8
Biliverdina . . . . . } señales no dosificadas.	
Mucosina . . . . . } señales no dosificadas.	Trifanowski consiguió por su parte resultados análogos examinando la bilis contenida en la ve-

(a) Gorup-Besanez, *Chemische Untersuchung der Galle zweier binggerichteten*, dans *Vierteljahrsschrift*, 1851.

está constituida por tres elementos: la coles-terina, el pigmento biliar, los ácidos y las sales biliares.

De la  
coles-terina.

La *coles-terina* (1), que las investigaciones de Berthelot han hecho entrar en el grupo de los alcoholes monoatómicos, es una sustancia grasa que se presenta al microscopio bajo la forma de tabletas romboidales. También sabéis que estas tabletas tienen una reacción característica que consiste en la coloración roja que toman cuando se las pone en contacto con el ácido sulfúrico.

En el día todos están acordes en admitir la opinión de Flint (a) respecto al origen de esta sustancia, y Vulpian (b), en sus excelentes lecciones sobre la bi-

sícula de hombres sanos: en una primera serie ha encontrado en 1000 gramos de bilis, 908,70 de agua, 91,22 de materias fijas, de las cuales 28,56 son glicocolatos y taurocolatos, y en la segunda serie, 910,78 de agua, 89,21 de materias fijas, y de ellas 23,62 de glicocolatos y taurocolatos.

(1) La coles-terina  $C^{26}H^{44}O$ , descubierta por Poullietier de la Salle (c) en los cálculos biliares y después por Fourcroy en un hígado desecado, ha sido estudiada por Chevreul en 1824, que la dió el nombre que hoy lleva.

Es una grasa no saponificable, blanca, cristalizable, insoluble en el agua, soluble en el agua de jabón, el éter, espíritu de madera, alcohol hirviendo, el ácido acético cristalizable y en las soluciones de ácido taurocólico y taurocolatos;

contiene cerca de 84 por 100 de carbono y cerca de 12 centésimos de hidrógeno; los cristales se presentan bajo la forma de láminas romboidales, delgadas y brillantes, fusibles á 145 grados.

Se encuentra la coles-terina en diversas regiones del organismo, en la sangre; es muy abundante en los centros nerviosos, pero en mayor cantidad en la sustancia blanca.

Desde los trabajos de A. Flint (1868), por la mayoría de los fisiólogos la coles-terina es considerada como un producto de desasimilación eliminado por el hígado que pasa al intestino con la bilis; solamente para Beneke, se forma en el hígado, y es un producto de secreción hepática que contribuiría á la reabsorción de las grasas en el intestino.

(a) A. Flint, *Recherches expérimentales sur une nouvelle fonction du foie* (Paris, 1868, y New-York, *Medical Record*, setiembre, 1876).

(b) Vulpian, *Leçons professées à la Faculté de médecine de Paris* en 1874.

(c) Poullietier de la Salle, *Annales de chimie*, t. III, p. 242, 1879.—Fourcroy, *Observations sur un changement singulier opéré dans un foie humain par la putréfaction* (*Ann. de chimie*, 1789).—Chevreul, *Note sur la présence de la cholestérine dans la bile de l'homme* (*in Journal de phys. de Magendie*, t. IV, 1824).

lis, parece adoptar esta opinión que consiste en considerar la coles-terina como un producto de desasimilación de la sustancia nerviosa. Feltz y Ritter (a) han demostrado por otra parte que acumulándose esta sustancia en la sangre no producía accidente tóxico grave.

Respecto al pigmento biliar, la *bilirubina* (1) es un principio azoado no albuminoso, procedente de la descomposición de las materias colorantes de los glóbulos cuya secreción han estudiado bien Tarnoff y Vossius (2). Existe en efecto, bajo el punto

Del pigmento  
biliar.

(1) La bilirubina, principio azoado, no albuminóide, se presenta bajo la forma, ora de un polvo rojo amorfo, ora de concreciones de agujas de cristales. Su disolución en la bilis es mantenida por los ácidos biliares.

Para reconocerla se emplean dos procedimientos: el de Gmelin y el de Schwanda.

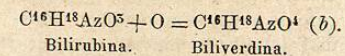
En el de Gmelin, procedimiento que es idéntico al que permite reconocer la hematoídina, se emplea el ácido nítrico que vertido gota á gota en una solución, hace pasar la bilirubina sucesivamente por los tintes verde, azul, violeta, rojo y oscuro. Cuando domina la hematoídina, es más acentuada la coloración violeta, y en los casos en que predomina la coloración verde y persiste largo tiempo, es cuando predomina la bilirubina. Por el procedimiento de Schwanda, se hace uso del ácido acético, que calentado con la bilirubina, da una coloración verde.

La bilirubina y la hematina tienen mucha analogía; difieren solamente en que en la hematina hay medio átomo de hierro que en la

bilirubina es reemplazado por un átomo de hidrógeno.

Los demás pigmentos biliares, que por lo demás solo parecen ser derivados de la bilirubina, son: biliverdina, la bilifulvina, la bilifuscina, la biliprasina y la bilihomina.

Stüdeler ha dado á la bilirubina la fórmula  $C^{16}H^{18}AzO^5$ . Este autor considera la biliverdina como bilirubina con más agua y oxígeno. Thudicum pretendió, por el contrario, que la biliverdina era bilirubina, con más agua y menos ácido carbónico; pero Maly ha recogido todas estas experiencias y ha demostrado de una manera decisiva, que la biliverdina toma origen por una simple acción del oxígeno sobre la bilirubina, como indica la fórmula siguiente:



(2) Vossius ha hecho recientemente experiencias sobre la secreción biliar y sobre la cantidad de materia colorante segregada en las veinte y cuatro horas. Ha demostrado, que en un perro de 25 kiló-

(a) Feltz y Ritter, *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1874.

(b) Maly, *Untersuchungen über die Gallenfarbstoffe* (*Annalen der chemie und Pharmacie*, t. CLXXV, pág. 76).

de vista químico, gran analogía entre la hematina y la bilirubina, y vereis cuando estudiemos la ictericia, que esta posible transformacion ha sido el punto de partida de una doctrina especial: la ictericia sanguínea. Verémos tambien que la bilirubina tiene una reaccion característica, siendo la mas importante y la mas conocida la que determina el ácido nítrico vitroso que hace pasar la bilirubina por tintas variables, verde, azul, violeta, rojo, amarillo y oscuro (1).

De las sales biliares.

Pero la parte verdaderamente esencial de la bilis la componen las sales biliares, glicocólatos y taurocólato de sosa (2). Ya sabeis que estos dos ácidos se desdoblán uno en ácido cólico y colálico y otro

gramos, la cantidad de bilis variaba entre 60 y 150 centímetros cúbicos en doce horas, y que la materia colorante de la bilis variaba tambien entre 0,0487 y 0,056. El término medio suministrado por ocho experiencias, ha sido de 0,0487 respecto á la riqueza de materia colorante. Esta riqueza en materia colorante se modifica poco por la alimentacion; aumenta, sin embargo, cuando se somete al animal á un régimen exclusivamente hidrocabonado. Cuando se inyectan en la sangre cantidades mas ó menos considerables de hemoglobina, no se aumenta la materia colorante de la bilis. Por el contrario, si se inyecta en las venas agua destilada ó una solucion al 5 y medio por 100 de cloruro de sodio, se aumenta en cantidad notable la materia colorante. Lo propio sucede cuando se introduce en la sangre materia colorante. Esto demuestra, como ha dicho Tarchanoff, que el hígado tiene la propiedad de recoger la materia co-

lorante de la bilis contenida en la sangre, para hacerla pasar á su propia secrecion (a).

(1) Para reconocer la presencia de la materia colorante de la bilis en la orina, propone Rosenbach el siguiente procedimiento: se pasa la orina por un papel blanco de filtro, y cuando este está seco se vierte encima una gota de ácido nítrico apreciándose entonces las zonas concéntricas: verde, azul, violeta y amarilla (b).

(2) Los glicocólatos y taurocólato de sosa se obtienen bajo la forma cristalina. Constituyen de 55 á 61 por 100 de residuo en el hombre. Sus ácidos son el glicocólico ó cólico, descubierto en 1825 por Tiedemann y Gmelin, y el ácido taurocólico ó colélico.

El ácido glicocólico  $C^{26}H^{12}AzO^5$  es poco soluble en el agua, en el éter y en el alcohol; se le obtiene bajo la forma de agujas finas. Bajo la influencia del ácido clorhídrico se desdobla en ácido colálico y en gli-

(a) Vossius, *Bestimmungen des Gallenfarbstoffs in der Galle* (Archiv. für experiment. Pathologie und Pharmac., Bd. XI y 6, pág. 427, 1879).

(b) Rosenbach, *Zur Untersuchung des Harns auf Gallenfarbstoff* (Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, n.º 1, pág. 5, 1876).

en taurino y en glicocola (1). Petenkopfer ha dado un medio para reconocer fácilmente estos ácidos; basta ponerles en contacto con una mezcla de ácido sulfúrico y de azúcar para que tomen un color violado purpurino.

Los ácidos constituyen lo característico de la secrecion biliar, y con efecto, en tanto que hemos visto proceder la colesiterina de los actos de desasimilacion del eje cerebro-espinal, y que la materia colorante de la bilis era originaria de la hematina, de los glóbulos de la sangre, las sales biliares, por el contrario, se forman únicamente en el hígado y son un producto de secrecion que pertenece exclusivamente á esta glándula. Preciso es reconocer que este es un hecho capital que separa claramente el riñon del hígado, y en tanto que uno solo sirve para separar de

cola (azúcar de gelatina, glicerina).

El ácido colálico obtenido por primera vez por Demarquay, se presenta ora en estado amorfo, ora cristalizado en prismas de cuatro lados terminados en bisel; el calor prolongado le convierte en dislisina. De igual modo los ácidos sulfúrico y clorhídrico diluidos le transforman primero en ácido coloidico y despues en dislisina.

El ácido taurocólico  $C^{26}H^{12}AzO^5S$  no ha sido obtenido todavia en estado cristalizado. Por la influencia del calor y de los álcalis cáusticos

se descompone en ácido colálico y en taurina.

La taurina, descubierta por Gmelin, cristaliza en prismas de cuatro ó seis lados terminadas por pirámides de cuatro caras; contiene azufre en proporcion bastante considerable. Como el ácido glicocólico, el taurocólico ejerce el poder rotatorio hácia la derecha (a).

(1) Adjunto exponemos el cuadro de las transformaciones que experimentan los ácidos biliares bajo la influencia de los diversos reactivos:

Ácidos biliares.	Reactivos.	Productos de transformacion.
Acido taurocólico	calor y álcalis	ácido colálico y taurina.
A. taurocólico	ácidos enérgicos	a. colálico y a. coloidico.
A. colálico	calor	a. coloidico y dislisina.
A. glicocólico	álcalis y calor	a. colálico y glicocola.
»	alcalinos y calor prolongado	dislisina.
»	ácidos concentrados	a. colónico.
»	ácidos diluidos	a. coloidico y dislisina.

(a) Demarquay, *De la nature de la bile* (Ann. de chimie et de physique, 1838).—Tiedemann y Gmelin, *Recherches expérimentales sur la digestion*.

la economía las sustancias que en ella se acumulan; el otro, por el contrario, produce sustancias especiales características. Las experiencias de Muller, Lehmann y Kunde, y sobre todo la de Moleschott, que ha separado el hígado de las ranas y nunca ha visto acumularse los ácidos biliares en la sangre, son absolutamente demostrativas de lo que hemos apuntado.

De la secrecion  
de la bilis.

¿Dónde se elabora la bilis? ¿Se debe admitir, como dice Robin, que en las glándulas de los conductos hepáticos es donde se verifica la secrecion de los ácidos biliares, en tanto que, por el contrario, está reservada á la célula hepática la funcion glucogénica? ¿Se deberá colocar en la célula hepática misma esta secrecion? Cuestion es esta que parece haber sido zanjada por las investigaciones de Kolliker, por haber encontrado en las células hepáticas mismas los ácidos biliares. Está pues sentado que la secrecion de la bilis se verifica en la célula. Réstanos estudiar ahora cuáles son las influencias que hacen variar esta secrecion.

En el estado fisiológico, la bilis, como ha demostrado Colin, se derrama de una manera continua en el intestino (1); pero las digestiones, las emociones,

(1) En estado normal la bilis se vierte incesantemente en el tubo digestivo, pero este derrame presenta intermitencias, por ejemplo, en el período de la digestion; y bajo la influencia de ciertas emociones, como ha demostrado Mossius, el derrame se hace muy abundante.

La cantidad de bilis segregada en las veinte y cuatro horas (en un perro de 10 kilogramos) será, segun Nasser y Plater, de 150 gramos; en el gato, segun Stackmann, la cantidad por kilogramo del peso del cuerpo seria en veinte y cuatro

horas de 16 gramos. Scott y Ritter han encontrado tambien esta proporcion; así pues un hombre del peso de 65 kilogramos segregará un kilogramo de bilis en las veinte y cuatro horas.

La cifra es superior á las suministradas por experiencias directas hechas en enfermos con fistulas biliares. De Witch y Westphalen, en dos casos, uno observado en un hombre y otro en una mujer, han hecho constar que la cantidad de bilis eliminada en las veinte y cuatro horas se elevaba á 500 gramos (a).

(a) Nasse, *De bile quotidie a cane secreta*, Marburg, 1851 — Witch, *Zur Physiologie der Gall.* (*Pflüger's Archiv*, 1870). — Westphalen, *Ein Fall von Gallenfest.* (*Deutsch. Archiv für klin. Medic.*, 1873).

los movimientos, etc., aumentan la secrecion de una manera muy notable. Estudiaremos extensamente estas modificaciones de la secrecion biliar cuando hablemos de la litiasis biliar en una leccion próxima.

Ya sabeis que cuando se liga la arteria hepática, la secrecion biliar no cesa; lo mismo sucede cuando la ligadura comprende la vena porta dejando la arteria hepática libre (1). ¿Qué demuestra esta experiencia? Que gracias á las numerosas anastómosis basta que la célula hepática esté en relacion con la sangre, cualquiera que sea su origen, para que se verifique sus funciones de secrecion. Esto es tan cierto que cuando se sangran los animales se ve disminuir notablemente la secrecion de la bilis; y por el contra-

Accion  
de la  
circulacion.

(1) Numerosos experimentadores han estudiado el modo de secrecion de la bilis. Malpighi, Bichat, Oré, Kotmeier, Chassagne, Kuthe, Moos, Schiff, etc, han hecho diversas experiencias. Malpighi ha observado que despues de la ligadura de la arteria hepática seguia verificándose la secrecion de la bilis. Oré, de Burdeos, hizo numerosas experiencias en perros y gatos, habiendo observado que, á pesar de la obliteracion de la vena porta, continuaba la secrecion biliar, á condicion, sin embargo, de que la obliteracion no tuviera lugar de una manera brusca. Schiff emprendió varias series de investigaciones. En la primera ligó las ramas del tronco celiaco y la arteria diafragmática inferior; la bilis no disminuyó.

En la segunda série hizo la ligadura de la vena y pequeñas ramas que se dirigen al hígado; aisló el árbol hepático y ligó en masa el ligamento hepático duodenal, comprendiendo en él el conducto colédoco; los animales murieron hora y media despues de la operacion en medio de convulsiones.

Por último, en la tercera série como habia hecho Oré (de Burdeos), interrumpió gradualmente la circulacion de la vena porta y observó que la secrecion biliar continuó sin interrupcion.

Para explicar este hecho, Schiff dice que la secrecion se continúa por la persistencia de la circulacion porta debida á las venas portas accesorias para-umbilicales (a).

(a) Malpighi, *De viscerum structura* (*Opera omnia*, t. II). — Simon (de Metz), *Expériences sur la sécrétion de la bile* (*Journal du progrès des sciences médicales*, 1828, t. VII). — C. Robin, *Compte rendu du mémoire de M. Oré sur les fonctions de la veine porte* (*in Journal de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux*, t. I). — Schiff, *Ueber das Verhältniss der Lebercirculation zur Gallenbildung* (*in Schweizerische Zeitschrift, für Heilkunde*, 1862).