

rio, si se hace una inyección intravenosa de agua la secreción biliar aumenta.

Existe un acto que aumenta notablemente esta secreción; tal es la digestión ó la irritación producida por la mucosa intestinal. Hay en estos casos una doble acción; en primer lugar aumento de la producción de la bilis y después aumento de la secreción, provocado por la exageración de los movimientos contráctiles de que son asiento la vesícula biliar y sus conductos.

Con este motivo recordaremos un hecho indicado por Rohrig (a) y por Vulpian, que presenta gran interés y que consiste en el aumento de la secreción de la bilis cuando se inyecta agua en el intestino de los animales en que se experimenta. Respecto á la influencia del sistema nervioso sobre esta secreción no es admisible la duda, sin embargo de que relativamente á este asunto son poco decisivas las experiencias.

Seguramente que los nervios vaso-motores, vaso-constrictores y vaso-dilatadores experimentan en el hígado, como en todas partes, impresiones cuyo origen son actos reflejos; pero vuelvo á repetir, y me fundo en la opinión de Vulpian, que nada seguro sabemos en esta cuestión.

Tales son, señores, las breves consideraciones generales que quería exponeros respecto al hígado. Ahora que conocemos este órgano bajo el punto de vista anatómico y fisiológico, ahora que ya sabemos las condiciones que presiden á la secreción de la bilis, podemos estudiar la acción de ciertas sustancias sobre esta secreción y examinar ese importantísimo orden de medicamentos que desempeña en la cura de las enfermedades del hígado un preponderante papel; lo que constituirá el tema de mi próxima lección.

(a) Rohrig, *Archiv der Heilkunde*, 1863.—Vulpian, *Cours professés à la Faculté de Médecine de Paris*, 1874.

LECCION SEGUNDA.

DE LOS MEDICAMENTOS COLAGOGOS.

RESÚMEN.—De los medicamentos colagogos.—Experiencias fisiológicas sobre los colagogos.—Procedimiento de Rohrig.—Procedimiento de Rutherford y Vignal.—De los purgantes colagogos.—De la acción colagoga del calomelano.—De los nuevos colagogos de origen vegetal.—Del evonimino.—Del iridino.—Del baptisino.—Del hidrastino.—Del juglandino.—Del sanguinarino.—Del fitolacino.—De los colagogos de origen mineral.—De la acción de los alcalinos como colagogos.

SEÑORES:

Cuando os hice la historia de los purgantes, no dejé de indicaros algunos de ellos que obraban aumentando la secreción de la bilis, siendo á este grupo al que se da el nombre de purgantes *colagogos* (1). Os dije también que me reservaba estudiar más extensamente estos purgantes para cuando me ocupase de las enfermedades del hígado, que es lo que voy á hacer hoy. Pero antes de enumerar las diferentes sustancias que entran en este grupo, séame permitido examinar las bases sobre las que se apoya este estudio de los colagogos.

Primeramente se hizo el exámen de las deposiciones para agrupar estos medicamentos, y según que aquellas eran más ó menos biliosas, fué considerado el medicamento como de acción más ó menos activa sobre el hígado y clasificado entre los purgantes colagogos. Este método, poco preciso, dió lugar á experiencias más precisas debidas casi todas á extranjeros (a).

(1) Χολή, bilis, ἔγω, yo cojo.

(a) Arthur Gamgee, Rutherford, Hughes, Bennet, *British Med. Journ.*, 1860, t. II, p. 78, 176, 191.—Rohrig, *Experimental Untersuchungen über*

Acción
del sistema
nervioso.

Experiencias
fisiológicas
sobre los
colagogos.

En 1863, Handfield Jones fué el primero que entró en la vía experimental; dió ciertas sustancias á animales que sacrificó en seguida, y examinó entonces el estado del hígado y de los intestinos, y segun encontró mas ó menos congestionada la glándula hepática, dedujo una accion mas ó menos activa sobre la secrecion biliar. Preciso es reconocer que este fué un procedimiento bastante primitivo y que fué sin embargo usado por algunos experimentadores, y en particular por Pecholier, para estudiar la accion del calomelano (1).

En 1867 y 1868 la Asociacion Británica, que tan importantes cuestiones habia esclarecido ya en terapéutica, y en particular la de la accion de los medicamentos alexifármacos y del antagonismo en terapéutica, puso esta cuestion á la órden del dia y nombró una comision compuesta de Arthur Gamgel, Rutherford y Hughes Bennet, para que llevasen á término experiencias decisivas sobre esta cuestion. Este último dió una importante nota sobre la accion de los colagogos basada en una série de estudios hechos en perros que sometidos á un régimen idéntico sufrieron la accion de ciertos medicamentos teniendo despues cuidado de analizar su bilis.

En 1873 completó y perfeccionó Rohrig en Alemania este método de investigacion. Curarizó perros y los sometió á la respiracion artificial; luego, despues de haber tenido cuidado de vaciar la vesícula biliar y de ligar el canal cístico, introducía en la ex-

Procedimiento de Rohrig.

(1) Pecholier habia observado en 1865, que en los conejos á los que administró los calomelanos, el hígado estaba muy congestionado (a).

die physiologie der Gallenatsonffäderung (Medizinisch Jahrbucher, 1873, 2e partie, p. 210).—Rutherford et Vignal, *British Med. Journ.* oct., 1875. —Ernest Labbé, *Des cholagogues (Journ. de therap., 1876, p. 660 et 703).*

(a) Pecholier, *Indication de l'emploi du calomel pour le traitement de la disenterie.*

tremidad del canal colédoco un tubo terminado por una punta afilada, verdadero cuenta-gotas. En seguida, con ayuda de un metrónomo de segundos, contaba el número de gotas de bilis que salian en un tiempo dado por el tubo, y estudiaba así la accion de las diferentes sustancias introducidas en el estómago ó en el tubo digestivo de los animales en experiencia (1).

Como veis, los procedimientos se perfeccionaron poco á poco y podeis apreciar la diferencia que existe entre el método de Jones y el de Rohrig. Pero el progreso no debia detenerse aquí.

Rutherford y Vignal, en 1875, completaron el procedimiento de Rohrig; empezaron como este experimentador, es decir, curarizaron el animal, vaciaron la vesícula y aplicaron una ligadura en el canal cístico; pero en vez de introducir en el canal colédoco un simple tubo afilado, hicieron penetrar un tubo, al que se adaptaba otro de cautchouc, terminado á su vez en su extremidad por un tubo de cristal que se introducía en una probeta graduada, calculando despues la cantidad de bilis secretada en un espacio de tiempo.

En investigaciones preliminares, estos experimentadores establecieron desde luego que el curare no tenia ninguna accion sobre la secrecion biliar y que durante toda la experiencia conservaba la bilis poco mas ó menos la misma composicion (2); despues

Procedimiento de Rutherford.

(1) Bidder y Schmidt han observado que en el gato la bilis secretada en veinte y cuatro horas, es de cerca de 14 gramos, en el canero de 25 y en el conejo de 136 gramos (Bidder y Schmidt, *Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel*).

(2) Hé aquí el análisis de la bilis hecho por Rutherford en un animal curarizado y en el que se habia practicado, segun su procedimiento, una fistula biliar.

	Bilis secretada durante		
	1 h.	4 h.	última hora.
Agua.	89,53	87,58	89,55
Acidos biliares, pigmentos, colestestina, grasa..	8,73	8,68	8,71
Moco.	0,71	0,71	0,71
Cenizas.	1,03	1,02	1,02
	100,00	100,00	100,00

demonstraron que en el perro en estado normal la cantidad de bilis secretada es de 20 centímetros cúbicos por kilogramo de peso del cuerpo por hora. Refiriéndose á esta última cifra establecieron lo que llaman el coeficiente de los medicamentos colagogos. Esta palabra coeficiente indica pues la cantidad de bilis secretada en una hora, correspondiente á 1 kilogramo del peso del animal: cuanto más pase la cifra de la suma de 20 centímetros cúbicos, mas considerable será la accion del medicamento sobre la secrecion biliar. Hagamos notar á este propósito que la sustancia en experiencia no era introducida en la boca sino colocada en el duodeno; de este modo establecieron Rutherford y Vignal el siguiente cuadro:

CÔEFICIENTES QUE EXPRESAN LA CANTIDAD ABSOLUTA DE BÍLIS OBTENIDA EN CADA EXPERIENCIA DURANTE UNA HORA POR UN KILÓGRAMO DEL PESO DEL ANIMAL.

Podofilino con adiccion de bilis.	1,01	Cólchico.	0,45
Aloe.	0,93	Fosfato de sosa.	0,44
Salicilato de sosa.	0,89	Sanguinarina.	0,40
Sublimado.	0,85	Acido cloro-nitrico.	0,39
Extracto de fisostigma.	0,75	Baptisina.	0,39
Sublimado.	0,72	Ipecacuana.	0,38
Aloes (sin bilis).	0,69	Hidrastina.	0,38
Salicilato de sosa.	0,66	Sulfato de sosa.	0,38
Benzoato de sosa.	0,64	Extracto de fisostigma.	0,36
Iridina.	0,63	Jalapa.	0,35
Salicilato de sosa.	0,56	Sal de Seignette.	0,33
Sublimado.	0,55	Ruibarbo.	0,32
Ipecacuana.	0,55	Hidrastina.	0,32
Benzoato de amoniaco.	0,54	Juglandina.	0,32
Iridina.	0,53	Leptandrina.	0,31
Podofilino (sin bilis).	0,47	Sanguinarina.	0,30
Evonimina (con bilis).	0,47	Jalapa.	0,29
Sublimado.	0,47	Baptisina.	0,29
Fitolacina.	0,47	Fitolacina.	0,29
Sulfato de potasa.	0,47	Hidrastina.	0,28
Sanguinaria.	0,46	Coloquintida.	0,27
Evonimina.	0,46	Leptandria.	0,27
Coloquintida.	0,45	Sulfato de sosa.	0,25
		Cólchico.	0,20

Noel Guéneau de Musy (a) nos ha dado á conocer recientemente este trabajo del doctor Rutherford y por él podemos formarnos idea de la importancia de los resultados obtenidos por el médico de Edimburgo.

Veamos pues, segun estas experiencias, lo que ha sucedido con el antiguo grupo de los colagogos, constituidos, como sabeis, por el podofilino, el áloes, el ruibarbo, el sen y el calomelano (1). Este grupo ha resistido en parte perfectamente á la experimentacion; el podofilino ocupa, por decirlo así, el primer lugar entre todos los colagogos (2). Pero la accion de este medicamento presenta el hecho curioso, sobre el que insistiré, de que su accion máxima, relativamente á la actividad de la secrecion biliar, no tiene lugar con fuertes dosis sino con dosis moderadas. Los áloes y el ruibarbo siguen todavía como buenos colagogos; pero los drásticos propiamente dichos, como la coloquintida, escamonea y el croton (3), son medianos colagogos.

Hasta aquí, como veis, la experimentacion hacia completa justicia á la clasificacion de los medicamentos llamados colagogos; pero no sucede lo mismo cuando emprendemos el estudio del calomelano. Hay que reconocer que este es uno de los puntos mas de-

(1) Véase tomo I, *Lecciones sobre los purgantes drásticos y colagogos*.
 Segun Rohrig :
 Segun Rutherford y Vignal :

(2) Los experimentos de Rohrig, por un lado, y de Rutherford y Vignal, por otro, están muy distantes de ser acordes bajo el punto de vista de la actividad de estos diferentes colagogos sobre la secrecion biliar, como se puede ver por la clasificacion siguiente hecha segun estos experimentadores:

Coloquintida.	Podofilino.
Jalapa.	Ruibarbo.
Aloes.	Aloes.
Sen.	Cólchico.
Ruibarbo.	Sen.

(3) Véase tomo I, *Leccion sobre los purgantes drásticos*.

(a) Noel Guéneau de Musy, *De l'action physiologique des médicaments sur la sécrétion biliaire, analyse du travail de Rutherford (Bulletin de Thérap., XCVIII, p. 289-348)*.

De los purgantes colagogos.

licados de la cuestion y que demuestra lo difícil que es á menudo la existencia de acuerdo entre los experimentadores y los clínicos.

Del calomelano
como
colagogo.

Desde Paracelso y Helmont hasta nuestros dias se ha preconizado la accion del calomelano para la cura de las enfermedades del hígado; las deposiciones verdes producidas por el medicamento eran un signo no dudoso de la accion electiva del medicamento sobre la glándula hepática, y á pesar de lo que sobre este asunto dice Stillé, que pretende que la coloracion de las deposiciones producida por el calomelano era debida á un sub-sulfuro de mercurio, está hoy dia demostrado, gracias á las experiencias de Golding-Bird, de Simon, y sobre todo desde el trabajo de Michea, que esta coloracion es debida al pigmento biliar. La clínica ha confirmado estos pareceres, y diariamente observamos, como hicieron nuestros antecesores, la benefícosa accion del calomelano en las afecciones hepáticas.

Si el parecer es unánime en clínica para admitir la accion colagoga del calomelano, la misma unanimidad de parecer se encuentra en el terreno fisiológico para rechazar esta accion. Consultad las experiencias de Scott, de Mosler, de Kolliker, de Muller (a), de Bennet, de Rohrig y de Rutherford, y todas os dirán claramente que el calomelano no aumenta la secrecion de la bÍlis, sino que, por el contrario, la disminuye.

¿Cómo conciliar tan opuestos resultados? Algunos médicos, y en particular Fraser (b), han tratado de hacerlo: en primer lugar, segun ellos, los experi-

(a) Georges Scott, *Beales Arch. of Med.*, 1858, t. I, p. 209 — Mosler, *Virchow's Arch.*, 1858, Bd. XIII, p. 9. — Kolliker et Muller, *Würzburg. Verhandlungen*, 1855, Bd. V, p. 331.

(b) Th. Fraser, *Esquisses de nos connaissances actuelles relatives à l'action du mercure sur le foie (Soc. médico-chirurg. d'Edimbourg, 1871).*

mentadores se ponian en condiciones especiales que se separaban de las que se podian observar en el hombre sano ó enfermo; entre el perro curarizado y sostenido en vida por la respiracion artificial y el hombre existe una gran diferencia. Pero este argumento me parece de poca fuerza y me fundo en que si fuera cierto deberiamos rechazar en masa todas las experiencias sobre los colagogos, porque la misma causa de error existe en estas experiencias como las de los mismos autores precedentes que aceptan el procedimiento por bueno en algunos casos y por malo en otros.

Murchison (a) parece aproximarse más á la verdad cuando dice que el mercurio aumenta la excrecion biliar sin aumentar la secrecion, es decir, que excitando las contracciones de los conductos excretores de la bÍlis, disminuyendo la congestion catarral de estas vías, modificando tal vez la bÍlis misma, el calomelano permite el derrame en el intestino de mayor cantidad de bÍlis sin aumentar por esto la secrecion de este líquido.

Estoy dispuesto á adherirme á la opinion de Murchison, y dando preferencia á la clínica sobre la experimentacion, persisto en considerar al calomelano como uno de los mejores colagogos; pero añadiré á esto, otra preparacion mercurial que se creará desprovista de propiedades colagogas, el sublimado. En efecto, mientras que el cloruro de mercurio, bajo el punto de vista experimental, disminuye mas bien que aumenta la secrecion biliar, el sublimado, por el contrario, segun Rutherford, aumenta la secrecion. Así pues, os aconsejo que cuando querais utilizar las sales de mercurio en el tratamiento de las afecciones hepáticas, unais el calomelano al sublimado y for-

(a) Murchison, *Leçons cliniques sur les maladies du foie*, trad. par J. Cyr, p. 624. Paris, 1878.

muleis píldoras que contengan 10 centigramos de calomelanos y 2 miligramos de sublimado.

Estas píldoras á la dosis de una ó dos determinarán efectos colagogos manifiestos (1). El grupo de los colagogos, excepto el calomelano, ha salido intacto de las manos de los experimentadores. Es necesario añadir á este grupo la ipecacuana, de la que ya conoceis *à priori* su accion particular sobre el hígado. Recordareis lo que os dije á propósito del tratamiento de la disentería cuando traté de explicaros la accion curativa heróica de este medicamento por la excitacion que produce sobre la secrecion biliar. Esta opinion está confirmada por la experimentacion; por el trabajo de Rutherford podeis ver que la ipecacuana debe colocarse entre los mejores colagogos (2).

Pero las investigaciones del experimentador inglés no han dado solamente por resultado el confirmar lo que por tradicion ya conociamos sobre los colagogos, sino que tambien ha conseguido llamar la atencion sobre un grupo nuevo de medicamentos cuya accion sobre la secrecion biliar ignoramos en absoluto. Tales son los nuevos medicamentos que vamos á examinar; los dividiremos en dos grupos: los sacados del reino vegetal y los de naturaleza mineral.

El primero de estos grupos, el de mayor importancia, se compone de una série de cuerpos llamados por los ingleses baptinina, evonimina, hidrastina, iridina, juglandina, septandrina y fitolacina.

(1) Los ingleses, que tan frecuentemente emplean los calomelanos, los asocian con frecuencia á otras sustancias purgantes; á resinas, coloquintidas, goma-gutta, en ocasiones tambien al aceite de croton, á la yusquiama, á la belladona. Así administran de 15 á 30 centígra-

mos de calomelano asociado á la coloquintida, á la jalapa ó solo. Como purgante dado solo, es prescrito á la dosis de 80 centigramos á 1 gramo en el adulto.

(2) Véase en el tomo I, la *Leccion sobre el tratamiento de la disentería*.

De los nuevos colagogos de origen vegetal.

Están constituidos por extractos acuosos ó hidroalcohólicos de diferentes sustancias vegetales de composicion mal definida, y que si entran en la terapéutica tendrán necesidad de ser estudiados de nuevo. Aun su nombre mismo no puede ser aceptado en Francia al menos donde su terminacion hace creer que se trata de alcalóides ó de glucosides, y no se debe aumentar con esto la confusion que se produjo por Bonjean dando al extracto hidroalcohólico del cornezuelo de centeno el nombre de ergotina. Propongo hacer aquí lo que con el podofilino, y es decir: baptisino, evonimino, etc., etc. Engaña por otra parte esta denominacion, porque, como vereis, se han descrito ya con los nombres de juglandina, iridina, evonimina é hidrastina, verdaderos alcalóides. Uno de mis discípulos, el doctor Davet, ha hecho por primera vez en Francia un perfecto estudio de estos nuevos colagogos (a).

Os presento estos diferentes productos que he hecho traer de Inglaterra. Despues del exámen hecho por mi excelente interno de farmacia M. Jaillet, puedo haceros de ellos una descripcion sumaria. Aquí teneis el *evonimino* (1); es, como veis, un polvo

Del evonimino.

(1) El evonimino es un polvo verde muy fino, de olor fuerte, un poco viroso y nauseabundo. Su gusto es oleoso sin carácter especial. Esta sustancia es insoluble en el agua, poco en el alcohol y el éter, y se saponifica perfectamente con los álcalis cáusticos. Esta resina se inflama con facilidad, aumenta de vo-

lúmen y deja un carbon poco denso y muy pulverulento.

Es necesario no confundir el evonimino con la evonimina, sustancia cristalizable que ha sido extraida del *evonymus europæus* y que ha sido estudiada por Kubel Roederer y Grunner (b).

La evonimina, sustancia crista-

(a) G. Davet, *De quelques cholagogues nouveaux d'origine végétale*. (Thèse de Paris, 1880).

(b) Kubel, *Journal de pharmacie et de chimie*, 3^e série, t. XLII, página 523 et 524, 1862.—Roederer, *Répertoire de pharmacie*, t. XIV, p. 1.—Grunner, *Répertoire de pharmacie*, t. XCVII, p. 315.—Davet, *De quelques cholagogues d'origine végétale*. (Tésis de Paris, 1880, p. 42).

cohol y el éter, y que se extrae de una variedad de carboncillo buscado en nuestros jardines á causa de la coloracion de sus hojas; el *evonymus atro-purpureus*. Es una óleo-resina que se quema con facilidad y que no se debe confundir con la evonimina, especie de manita que ha sido especialmente estudiada por Kubel, Røederer y Grunner.

En Francia se encuentra á menudo el evonimino

lina, se obtiene del modo siguiente:

Se eligen en primavera la ramas más gruesas de este vegetal y se las limpia de la corteza externa, que es verde; despues se raspa con un cuchillo la capa subyacente hasta que se llegue al leño, y se hace macerar la raspadura en alcohol fuerte.

Se exprime al cabo de cerca de media hora, se filtra y se abandona á la evaporacion espontánea; se depositan cristales que tienen gran analogía con los formados por la manita. Una nueva cristalización en el alcohol y un tratamiento por el carbon mineral permiten la obtencion de la sustancia en estado de pureza.

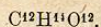
Esta sustancia se presenta en pequeños cristales compuestos de agujas microscópicas derivadas de un prisma romboidal oblicuo. Insolubles en el alcohol absoluto y en el éter, se disuelven fácilmente en el agua fria y más aun en el agua caliente.

La disolucion no tiene accion sobre el tornasol y tampoco parece obrar sobre la luz paralizada.

Exenta de agua de cristalización, esta sustancia no pierde de su peso aun á 110 grados centígrados; á 182 grados se funde y se solidifica de nuevo por enfriamiento: quemada sobre una hoja de platino, espárece un olor á caramelo. No reduce el tartrato de cobre, ni despues de su ebullicion con ácido sul-

fúrico, pero reduce las soluciones de plata.

Todos estos caracteres son idénticos á los de la manita, excepto, sin embargo, la forma cristalina y el punto de fusion. La composicion centesimal corresponde igualmente con la de la manita



Existiendo diferencia solamente entre la forma cristalina y el punto de fusion, se podrá deducir la identidad de las dos sustancias expresadas.

Grunner no la admite y acaba por dar al nuevo principio inmediato el nombre de *evonimita*.

Como se ve, esta evonimina ó evonimita se diferencia mucho de la sustancia que hemos experimentado.

Cardeur, en 1858, ha extraído de las semillas del carboncillo un aceite fijo de un color amarillo oscuro.

Rutherford ha inyectado en el duodeno de un perro el evonimino, y ha observado que 30 centigramos estimulan enérgicamente el hígado, produciendo al propio tiempo una ligera purgacion.

En el hombre se puede dar en las comidas de la tarde una de las píldoras siguientes:

Evonimin. 0,10

Conserva de rosas. . . . c. s.

Para una píldora.

Se puede llegar hasta 30 centigramos.

bajo la forma de un polvo oscuro: esta diferencia resulta de la parte de la planta de que se ha extraído la resina: en Inglaterra se utilizan las hojas y los tallos, en Francia las raices.

Esta sustancia, que, segun los experimentadores, es uno de los mejores colagogos y ha sido administrada por Wood y Bach, se da á la dosis de 0,10 á 0,20 en píldoras. Se obtiene con ella un efecto purgante manifiesto y en mi clínica la he prescrito con resultado en casos de ictericia catarral y en la disentería. Por otra parte, en Francia, Henri Gueneau de Mussy, que ha sido el primero que ha introducido estos medicamentos, ha obtenido tambien de ella buenos efectos. El doctor Blondeau ha indicado un caso de enteritis pseudo-membranosa, en el que el evonimino ha producido excelentes resultados.

Este polvo negruzco de reflejos brillantes es el *iridino*, óleo-resina que se extrae del *iris versicolor* (1). Wood y Bach le han ensayado y Rutherford le coloca entre los mejores colagogos. Me ha dado los

Del iridino.

(1) El iridino se extrae del *iris versicolor*; se presenta bajo la forma de pequeños grumos negruzcos, de reflejos brillantes, de un olor agrillo y de un gusto ligeramente ácido y tánico. Esta óleo-resina, es insoluble en el agua, poco soluble en el alcohol y el éter, muy soluble en los álcalis cáusticos. Es considerada por Wood y Bach, como cáustica, cártica y diurética; pero respecto á este último efecto, es necesario tener presente que irrita la próstata y que es preciso, por consecuencia, ser prudente en su empleo.

Rutherford la considera como un poderoso modificador del estado bilioso, la da en el momento de acostarse en forma de píldora (24 centigramos de iridino y 10 centígra-

mos de conserva de rosas) y el enfermo se despierta por la mañana; con la *lengua limpia* y la *cabeza despejada*. Solo la prescribe una vez á la semana.

Las numerosas variedades de iris (Iridáceas, f. n., Triándria, Monogenia, L.) que se crían en Francia gozan de propiedades purgantes. En efecto, se ha empleado con frecuencia como drástico, el jugo fresco de la raiz del *iris germánica*; pero es necesario tener presente que siempre se ha observado la irritacion gastro intestinal; lo mismo sucede con el iris amarillo y el iris fétido, etc. Se ha extraído del iris de Florencia un aceite volátil, considerado como tóxico por Caventou y Chevalier.