

á 0 grados y otro sólido á 10 grados; á este último debe darse, segun Yvon, el nombre de *paraldehido puro*.

Administracion
del
paraldehido.

El paraldehido puro es soluble en el alcohol y en el agua; 10 gramos de agua disuelven 1 gramo de paraldehido, y este grado de solubilidad permite formular las diversas preparaciones de que os hablaré, entre las cuales debo indicaros aquí dos fórmulas propuestas por Yvon, una pocion y un elixir. Hé aquí la pocion :

Paraldehido.	2 gramos.
Agua de tilo.	70 —
Tintura de vainilla.	XX gotas.
Jarabe de laurel-cerezo.	30 gramos.

Siendo el elixir :

Paraldehido.	10 gramos.
Alcohol á 90 grados.	48 —
Tintura de vainilla.	2 —
Agua.	30 —
Jarabe simple.	60 —

Una cucharada grande de este elixir contiene 1 gramo de paraldehido. En cuanto á mí, uso con frecuencia la fórmula siguiente, que es la misma que la de las soluciones de ioduro potásico ó de bromuro potásico :

Paraldehido.	15 gramos.
Agua.	250 —

Cada cucharada de esta solucion contiene 1 gramo de paraldehido, y hago tomar esta solucion en un grog, en ron, ó lo que es mejor, en kirsch. El paraldehido, como habeis podido apreciar, tiene un olor desagradable especial, que recuerda el aliento de los bebedores, y mezclándole con licores alcohólicos de gusto pronunciado se puede hacer desaparecer rápidamente este olor y este gusto desagradables. El doctor Desnos se sirve, como vehículo, de un julepe gomoso endulzado con jarabe de grosella.

Se ha utilizado tambien la vía rectal para introducir el paraldehido, en los enajenados en particular. Kéval y Nerkam han empleado la fórmula siguiente :

Paraldehido.	2 gramos.
Yema de huevo.	Núm. 1.
Agua de malvavisco.	120 gramos.

Estos médicos pretenden que los enemas de paraldehido son superiores á los enemas de cloral, y segun ellos, la dosis activa parece ser la mitad menor que por la vía gástrica. Siempre han empleado en los enajenados el paraldehido en inyecciones subcutáneas, sirviéndose de la fórmula siguiente :

Paraldehido.	5 gramos.
Agua destilada de laurel-cerezo.	5 —
Agua destilada.	15 —

Cada gramo de esta solucion contiene 20 centigramos de paraldehido.

Estas inyecciones, han sido siempre inofensivas, pero muy dolorosas; las experiencias que he hecho con el paraldehido en inyecciones subcutáneas, casi siempre han determinado en nuestros enfermos, no solamente dolor, sino tambien induraciones inflamatorias y hasta abscesos; creo, por lo tanto, que se deben desechar de la terapéutica las inyecciones subcutáneas de paraldehido.

¿A qué dosis debe administrarse el paraldehido? Generalmente obtendreis el efecto deseado dando de 2 á 3 gramos de paraldehido, y en una sola vez. Pero antes de pasar más adelante, nos es necesario conocer la accion fisiológica de esta sustancia.

En 1878, en nuestros estudios experimentales sobre el poder tóxico de los alcoholes, emprendidos con Audigé (1), cuidamos de no olvidar los aldehi-

(1) Dujardin-Beaumetz y Audigé, *Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools.*—Lussana y Albertoni, *Sull'alcool, sull'aldeide a sugli éteri vinici (lo Sperimentale)*, Diciembre de 1874, página 753.

dos; y siguiendo los estudios hechos por Lussana y Albertoni, en 1874, hicimos ver que en el perro se determinaba la muerte con gran rapidez cuando se introducían bajo la piel del animal 1,60 á 2 gramos de paraldehído por kilogramo del peso del cuerpo, y que á menor dosis se producía una embriaguez rápida y profunda; hemos hecho desempeñar, por lo tanto, un papel importante al paraldehído en los envenenamientos producidos por alcoholes mal rectificadas ó impuros, que contienen siempre proporciones notables de este cuerpo.

Desde la introducción del paraldehído he querido volver á emprender nuevamente este estudio, y ver si se podía aplicarle á la terapéutica. El aldehído acético no puede emplearse por sí solo; este cuerpo es tan volátil, que cuando se introduce una cucharada de café de paraldehído en la boca, se evapora inmediatamente y no puede penetrar en el estómago. He pensado, pues, emplear una combinación sólida y estable del aldehído, el aldehidato de amoníaco, cuerpo sólido y cristalizado y perfectamente soluble; pero el aldehidato de amoníaco es un cuerpo irritante y cáustico, y administrado bajo la piel ó introducido por el estómago ha producido por su causticidad tales desórdenes que he tenido que renunciar á su empleo.

El paraldehído ha sido introducido en la terapéutica por Cervello, en 1883, viniendo sucesivamente después los trabajos de Albertoni y de Morselli, en Italia; de Gugl y de Peretti, en Alemania; de Masius, en Bélgica, y, en fin, en Francia he estudiado este cuerpo, y en la notable tesis de mi discípulo el doctor Coudray, sostenida el 25 de Mayo de 1884, encontrareis los principales resultados á que hemos llegado. Más recientemente, por último, nuestro colega y amigo Desnos ha comunicado á la Academia

de Medicina el resultado de sus experiencias (1).

Hemos experimentado el paraldehído en diferentes animales, ranas conejos comunes y de Indias y perros, y para hacer estas experiencias hemos introducido el paraldehído bajo la piel. Cuando en el perro se llega á la dosis de 2 gramos por kilogramo se determina rápidamente la muerte, con anestesia completa y pérdida de todos los reflejos, y si se siguen atentamente los fenómenos que se manifiestan se ve que el paraldehído va sucesivamente actuando sobre el cerebro, la médula y el bulbo. La pérdida de los reflejos produce una doble acción sobre la circulación y sobre la respiración, hay mayor lentitud de los movimientos del corazón, disminución de la tensión arterial y de los movimientos respiratorios. El paraldehído entra, pues, en los cuerpos análogos al cloral y al cloroformo, que producen el sueño y la anestesia por la anemia del eje cerebro-espinal, siendo un hipnótico en el verdadero sentido de la palabra.

El sueño determinado por el paraldehído es muy análogo al producido por el cloral. El sueño es á menudo tranquilo, pero en algunos casos va prece-

De la acción fisiológica del paraldehído.

(1) Cervello, *Paraldeide come antagonista della Stricnina* (*Arch. per le Scienze mediche*, tomo VII, 6); *Ueber die physiologische Wirkung des Paraldehyds und Beitrag zu den studien ueber das Chloralhydrat* (*Arch. f. experim. Pathol. und Pharmacologie*, tomo XVI, cap. III y IV); *Sull'azione fisiologica della Paraldeide e contributo allo studio del Cloralio idrato* (*Arch. per le Scienze mediche*, tomo VI, núm. 12) — Albertoni, *Archives italiennes de biologie*, tomo III, fasc. 2.—Morselli, *Irrenfreund*, tomo XXVI, 3, 1883.—Bergesio, *Rivista sperimentale di freniatria e di medicina legale*, fasc. 3, 1882 — Peretti, *Ueber die schlafmachende Wirkung des Paraldehyds* (*Berl. Klin. Wochenschrift*, núm. 40, 1883.—Gugl, *Ueber Paraldehyds als Schlafmittel* (*Zeitschrift f. Therapie*, 1883, 1.º de Agosto). — Berger, *Breslauer Aerztl. Zeitschr.*, tomo V, 6, 1883).—John Brown, *Sur l'emploi thérapeutique et hypnotique de la paraldéhyde* (*Brit. Med. Journ.*, Mayo 19, pág. 956, 1883).—Langreuter, *Arch. f. Psych. Nervenkrankheiten*, XV, fasc. 1.—Coudray, *De la paraldéhyde* (Tesis de París, 1884).—Desnos, *De la paraldéhyde* (*Bull. de thér.*, tomo CIX, 1885, pág. 52).

dido de un período de excitacion ó de agitacion muy análogo al que determina la embriaguez.

El paraldehido se elimina casi exclusivamente por los pulmones, y la extremada volatilidad de este cuerpo lo explica suficientemente; el aliento de los enfermos á quienes se dan dosis algo elevadas de paraldehido, de 3 á 4 gramos, conserva el olor repugnante y desagradable de las personas dadas á las bebidas alcohólicas.

Y volviendo otra vez á la accion fisiológica; á pesar de las afirmaciones de Quinquaud y de Hénocque, que sostuvieron que el paraldehido obraba sobre la hemoglobina, determinando siempre la produccion de la methemoglobina, las experiencias de Hayem tienden á demostrar que esta accion es errónea, y que el paraldehido tiene poca ó ninguna accion sobre los glóbulos sanguíneos.

Pero hay un punto muy interesante de estos estudios fisiológicos que ya habia sido aclarado por los experimentadores italianos, y que las experiencias de Coudray han confirmado plenamente: el antagonismo que existe entre la estriénina y el paraldehido. Por la experiencia que vamos á ejecutar juzgareis este antagonismo.

Tenemos aquí dos conejos: á uno le vamos á inyectar bajo la piel 2 gramos de paraldehido; al otro, por el contrario, no le daremos ningun medicamento; despues introduciremos estriénina á los dos conejos; estos animales son extraordinariamente sensibles á este medicamento, y bastan dos décimas de milígramo para determinar su muerte. Vamos, pues, á inyectar al conejo que no tiene paraldehido 1 milígramo de estriénina, el que experimentará inmediatamente las convulsiones tetánicas que caracterizan este envenenamiento, y sucumbirá; al conejo que tiene inyectado el paraldehido le inyectaremos 4 mi-

Del antagonismo
de la estriénina
y del
paraldehido.

lígramos, y podriamos darle hasta 6 milígramos sin producirle accidentes mortales. De tal suerte, que este último conejo puede recibir dosis treinta veces mayores que la dosis tóxica mortal. Lo mismo sucede con el perro. Un animal de talla mediana sucumbe cuando se le administran 2 milígramos de estriénina; cuando se le ha inyectado paraldehido se le puede administrar 1 centígramo sin matarle. ¿Cómo explicar este antagonismo?

La contestacion merece detenernos algunos momentos. En estas LECCIONES he indicado ya una experiencia capital de Thénard, que me parece explica de una manera clara este antagonismo. Thénard, despues de haber anestesiado á un conejo por medio del éter, le administró una dosis mortal de estriénina, y en tanto que el animal permaneció bajo la influencia del éter no aparecieron los síntomas debidos á la estriénina. Pero una vez desaparecida la anestesia sucumbió el animal al envenenamiento por la estriénina. Se reprodujo la misma experiencia con el cloral, el cloroformo, y acabamos de ver que con el paraldehido los resultados son los mismos. Hay más: tambien entre el alcohol y la estriénina se puede encontrar este antagonismo, y las experiencias de Amagat, de Luton y de Jaillet han probado que si por la estriénina se podian impedir los fenómenos graves del alcoholismo agudo, recíprocamente tambien se prevenian los accidentes estríénicos dando dosis suficientes de alcohol.

Los estudios experimentales han demostrado que todos estos medicamentos, cloroformo, éter, cloral y alcohol, obraban directamente en sustancia sobre la célula nerviosa, y por mi parte he comprobado, á propósito del último cuerpo, de una manera indudable, en el hombre y en los animales, la presencia del alcohol en masa en la sustancia cerebral. Sabemos

Del antidotismo
en general.

tambien que la estriquina tiene una accion activa sobre los elementos nerviosos del eje cerebro-espinal, de tal suerte, que se puede decir que cuando un elemento nervioso está impregnado por un medicamento rechaza en cierto límite recibir la impresion de otro, y así se puede explicar de una manera fisiológica y científica el antagonismo que existe entre las diferentes sustancias que acabo de enumerar y la estriquina.

De la tolerancia
de los
medicamentos.

Me parece podemos ir más lejos todavía, y explicar la intolerancia y la tolerancia de cierto número de sustancias medicamentosas. Los medicamentos que tienen una accion electiva sobre el sistema nervioso deben, para producir sus efectos, obrar sobre elementos nerviosos perfectamente sanos, y basta, ó una impregnacion interior de otro medicamento, ó una modificacion molecular apenas apreciable para impedir esta accion, y de esta manera se debe, á mi parecer, explicar la extraña tolerancia que presentan ciertos alcohólicos para las sustancias tóxicas; de este modo, en el *delirium tremens* se pueden dar dosis colosales de opio y de estriquina, etc. Los enajenados presentan asimismo, por igual motivo, grandes tolerancias para ciertos venenos; tomaré por ejemplo el tratamiento de ciertas formas de locura por el clorhidrato de morfina, en las que ciertos médicos no dudan inyectar de una vez 75 centigramos á 1 gramo de clorhidrato de morfina sin ningun inconveniente.

Explicaré tambien así la tolerancia é intolerancia á los medicamentos que presentan los neuropatas, y que Huchard ha caracterizado con la ocurrente palabra de *ataxia terapéutica*. Vemos, en efecto, á nuestros histéricos experimentar con dosis completamente mínimas y casi homeopáticas de ciertos medicamentos fenómenos tóxicos, y soportar sin acci-

dentes dosis considerables de medicamentos muy activos. Pero volvamos al paraldehido, y veamos las aplicaciones más provechosas que podemos hacer de este agente medicamentoso.

El paraldehido, comparado con el cloral, tiene sobre este medicamento las ventajas siguientes: es menos irritante, y por lo tanto mejor soportado por el estómago y la faringe; no es un veneno del corazon, y por último, obra mejor contra el envenenamiento por la estriquina; pero es menos analgésico que el cloral, es decir que calma menos el dolor; así, pues, siempre que el insomnio es provocado por manifestaciones dolorosas, el paraldehido es inferior al cloral, y sobre todo á la morfina. Por el contrario, en los insomnios nerviosos, y sobre todo en los provocados por los abusos alcohólicos, el paraldehido es superior al cloral, y habeis podido observar muchas veces en la clínica el gran beneficio que obtenemos siempre del paraldehido en los etílicos.

Se ha utilizado mucho el paraldehido en las diferentes formas de la enajenacion mental; en Francia, el doctor Kéval y el doctor Nerkam han hecho gran número de ensayos sobre este punto (1). Han demostrado que el paraldehido era un excelente hipnótico en ciertas formas de insomnio con agitaciones que se presentaban frecuentemente en el curso de las afecciones cerebrales. Han observado tambien buenos efectos en las neurosis convulsivas, en particular en las crisis epilépticas y las manifestaciones múltiples del histerismo. Debo añadir que en ciertos casos de morfiomanías he podido reemplazar la costumbre del abuso de las inyecciones morfina por el paraldehido á la dosis de 3 á 4 gramos al dia.

De las
aplicaciones
terapéuticas
del
paraldehido.

(1) Keraval y Nerkam, *Action hypnotique et sédative de la paraldehyde dans les différentes formes d'aliénation mentale* (Sociedad médico-psicológica, Mayo de 1884).—Nerkam, Tesis de Paris, 1884.

Se ha sostenido que el cloral era superior al paraldehido, porque el hábito ó tolerancia con el primero era menor que con el segundo. Mis observaciones no están absolutamente conformes con esta opinion, y he visto enfermos que durante meses han obtenido siempre los mismos efectos con iguales dosis; puedo citar, por ejemplo, la observacion de un mejicano afecto de ictericia crónica, que obtuvo despues de un año un sueño reparador con una dosis de 3 gramos de paraldehido, y este es el único agente que hemos encontrado para combatir sin peligro las comezones que le privaban del sueño, habiendo fallado todos los demás medicamentos, que determinaron accidentes en el hígado y en el estómago. Creo, pues, que la costumbre que se establece para el paraldehido no es tan grande como se ha dicho, y aun entre los hipnóticos es de los que más se puede prolongar su empleo sin inconvenientes. El paraldehido me parece indicado en el envenenamiento por la estriknina, y le creo tambien perfectamente aplicable al tratamiento de la eclampsia.

Pero no he terminado todavía este asunto, y deseo dedicar mi próxima conferencia al estudio de los hipnóticos que acaban de descubrirse este año: me refiero al urétano, al hipnono y la hopeina.

DÉCIMACUARTA CONFERENCIA

DE LOS NUEVOS HIPNÓTICOS

(Continuacion.)

SEÑORES:

En la última conferencia os he hecho el resumen de la historia del cloral y del paraldehido; quiero daros á conocer hoy sustancias hipnóticas de más reciente descubrimiento y hablaros del hipnono, del urétano y de la hopeina.

Pero antes de entrar de lleno en el asunto, deseo reparar una omision respecto al opio. Al sostener que el opio no era un hipnótico, sino más bien un analgésico, me olvidé indicar el médico que más se habia distinguido sosteniendo esta opinion, y no os cité el nombre del doctor Pécholier, que en un trabajo titulado *¿Cuál es la virtud del opio?* ha sostenido atrevidamente que el opio era un tónico, y que su única accion sedativa directa es la que determina sobre la sensibilidad. Esta es absolutamente mi opinion, y debia indicaros este importante trabajo, que data de 1880 (1), pasando ahora al estudio de los nuevos hipnóticos.

El hipnono, cuya historia voy á trazaros primeramente, es un cuerpo en el que Bardet y yo hemos encontrado propiedades hipnóticas, y habeis podido seguir paso á paso en nuestro laboratorio y en nuestra clínica las diferentes fases de este descubrimiento que comunicamos á la Academia de Ciencias en 9 de Noviembre de 1885 (2).

Del hipnono
6
acetofenona.(1) Pécholier, *Quelle est la vertu de l'opium?* Montpellier, 1880.(2) Dujardin-Beaumetz y Bardet, *Sur un nouvel hypnotique, l'acéto-phénone ou hypnone* (Acad. des sciences, sesion de 9 de Noviembre de 1885).