

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 estriquina, 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).

Desde esta primera comunicacion se han hecho numerosos estudios experimentales sobre la accion fisiológica de este cuerpo, se han multiplicado las observaciones clínicas, y se han perfeccionado los modos de administracion farmacéutica de este medicamento, de tal modo que hoy dia podemos hacer un estudio casi completo de esta acetona.

Descubierta en 1857 por Friedel (1), la acetofenona es el tipo de una numerosa clase de acetonas mixtas, cuya fórmula general es $C^nH^{2n-8}O^2$ y que derivan de dos ácidos orgánicos: uno perteneciente á la serie grasa y otro á la serie aromática; de aquí el nombre de *acetonas aromáticas* que se da tambien á este grupo de cuerpos.

Esta acetofenona, que tiene por fórmula atómica C^8H^8O , lleva nombres diferentes, y refiriéndonos al trabajo de Bourgoin (2), vemos que se la ha llamado sucesivamente *metilbenzoilo*, *acetilfenilo*, *acetilbenzol*, *metilfenilacetona*, *fenilmetilketona*. A juzgar por una carta que nos ha hecho el honor de escribir M. Friedel, ninguno de estos nombres era exacto, y segun él, esta acetona mixta deberia llamarse *fenilmetilcarbonilo*.

Hemos creido deber sustituir, bajo el punto de vista práctico y terapéutico, todas estas denominaciones químicas, con otra médica más corriente, y hemos propuesto el nombre de *hipnono*, que recuerda á la vez las propiedades fisiológicas de este cuerpo y el grupo químico á que pertenece.

Obligada la química por las exigencias científicas que la hacen dar á los cuerpos que descubre nombres más ó menos complejos, no puede suministrar-nos denominaciones corrientes para las sustancias

(1) Friedel, *Note sur la constitution des acétones* (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, sesion de 14 de Diciembre de 1857, pág. 1.013).

(2) Bourgoin, *Encyclopédie clinique*, tomo VII, pág. 341.

medicamentosas, y estos mismos inconvenientes, respecto á la acetona que nos ocupa hoy, se presentaron, como sabeis, relativamente á los nuevos antipiréticos. Así, los nombres complejos de *dimetiloquinicina* y de *tetrahidroparametiloquinolina* han sido sustituidos, con justa razon, con las denominaciones de *antipirina* y *tallina*. He usado de igual derecho con la acetofenona, con tanta más razon, cuanto que se dudaba entre las numerosas definiciones que se han atribuido á esta acetona mixta, denominaciones falsas la mayoría, si se tiene en cuenta la opinion del eminente químico al que se debe el descubrimiento de este cuerpo.

El hipnono se obtiene sometiendo á la destilacion una mezcla de benzoato y de acetato de calcio. Se manifiesta á la temperatura ordinaria en estado líquido, pero basta rebajarla 4 ó 5 grados para que este cuerpo se presente en forma cristalina; es un líquido incoloro muy móvil, muy refringente y que hierve á 198 grados. El que ha servido para nuestros estudios experimentales habia sido generosamente puesto á nuestra disposicion por M. Laire. La acetofenona es un producto de laboratorio, que no ha sido todavía fabricada en grande por la industria, por lo que su precio de venta es aún relativamente elevado; cuesta, poco más ó menos, 200 francos el kilogramo.

Limousin, que ha estudiado con cuidado las propiedades físicas y químicas de este cuerpo (1), ha indicado que no era soluble ni en el agua ni en la glicerina; pero es, por el contrario, soluble en el alcohol, el éter, el cloroformo, la bencina y la esencia de trementina. Su densidad es muy parecida á la del agua; 1 centímetro cúbico pesa 1,6 gramos. Con el cuentagotas graduado de Lebaigue, 1 centímetro cú-

(1) Limousin, *Sur l'acéto-phénone ou hypnone* (*Bull. et Mém. de la Soc. de thér.*, 30 de Diciembre de 1885, pág. 213).

bico de hipnono da de 39 á 40 gotas. Cada gota pesa, pues, cerca de 2 centigramos y medio. La reaccion de este cuerpo es neutra, pero es un cuerpo irritante y cáustico, y cuando se le aplica sobre una mucosa, provoca dolor y un escozor muy vivo.

El hipnono tiene un olor muy persistente, que recuerda á la vez el del heno cortado, del lirio de los valles y del agua de laurel-cerezo. Este olor tan persistente hace muy difícil su administracion en posion; sin embargo, Vigier, que por indicacion mia ha estudiado las mejores preparaciones farmacéuticas de hipnono, ha propuesto las dos fórmulas siguientes, una de jarabe y otra de elixir:

Jarabe.

Hipnono.	1 gota.
Alcohol á 90 grados.	1 gramo.
Jarabe de flores de naranjo.	6 —

Una cucharada de las de café representa 1 gota.

Elixir.

Hipnono.	1 gota
Alcohol á 60 grados.	} aa. 3 gramos.
Jarabe de menta.	

Una cucharada grande representa 1 gota.

Constantino Paul ha formulado un looc cuya composicion es:

Hipnono.	6 gotas.
Glicerina.	10 gramos.
Looc.	50 —

Petit tambien ha formulado, como sigue, un jarabe de hipnono:

Hipnono.	15 gotas.
Alcohol á 90 grados.	20 gramos.
Glicerina.	25 —
Jarabe simple.	55 —

Una cucharada de las de sopa, de 20 gramos, representa 2 gotas.

Todas estas preparaciones han debido abandonarse á pesar de las ventajas que presentaban, á causa sobre todo de la gran cantidad de excipiente en que habia que disolver la dosis de hipnono necesaria para provocar el sueño.

El único medio cómodo de administrar el hipnono es el de la cápsula, ya se disuelva el hipnono en aceite, como hacen Limousin y Adrian, ya se emplee el éter, como han hecho en las perlas llamadas *de Clertan*. Estas cápsulas contienen de 5 á 10 centigramos de hipnono.

Pero antes de estudiar las propiedades terapéuticas de esta acetofenona, debemos describir sus propiedades fisiológicas y tóxicas. A nuestros primeros estudios sobre este asunto se unieron los del profesor Grasset (de Montpellier), del doctor Laborde, de Mairet y Combemale, y en fin de Dubois y Bidot; este último debe tambien dedicar su tesis inaugural á un estudio completo de este hipnono. Fundándonos en estos estudios podemos dar hoy una descripcion de los efectos fisiológicos y tóxicos de la acetofenona (1).

Las propiedades fisiológicas y tóxicas son variables segun los animales con los que se experimenta y segun el modo de introduccion del hipnono, y vais á ver en las experiencias que haremos los diferentes síntomas que determina la acetofenona.

En el conejillo de Indias, cuando se le inyectan bajo la piel 50 centigramos de esta acetofenona, se

Propiedades
fisiológicas.

(1) Véase y compárese: Grasset, *Sur l'hypnone ou acéto-phénone* (*Semaine médicale*, 9 de Diciembre de 1885, pág. 411, y Sociedad de Biología, 19 de Diciembre de 1885).—Laborde, *Note sur l'action toxique et physiologique de l'acéto-phénone ou phénylméthylacétone* (*Tribune médicale*, 20 de Diciembre de 1885, núm. 905, pág. 603, y Sociedad de Biología, 19 de Diciembre de 1885).—Mairet y Combemale, *Étude physiologique sur l'acéto-phénone* (*Comptes rendus de l'Acad. des scienc.*, 28 de Diciembre de 1885, núm. 26, pág. 1.506).—Dubois y Bidot, Sociedad de Biología, sesion de 26 de Diciembre de 1885.

produce un entorpecimiento hipnótico que se transforma bien pronto en un estado comatoso en el que acaba el animal por sucumbir al cabo de cuatro ó seis horas. En la autopsia se observan equimosis numerosos subpleuríticos, el corazón se encuentra detenido en diástole y las carnes exhalan el olor característico de la aceto-fenona. Cuando se elevan las dosis, los fenómenos tóxicos no aumentan, y esto se explica por la acción irritante local de la acetofenona y su poca solubilidad, que hace que cualquiera que sea la cantidad que se administre por la piel, no penetre en la economía más que una pequeña porción de ella.

El conejo común, como el de Indias, es sensible á la acción del hipnono; pero se puede, sin inconveniente y sin determinar la muerte, inyectarle 2 gramos-bajo la piel. El hipnono da lugar á la pérdida de la sensibilidad de la pata en que se practica la inyección. La temperatura baja de 39,6 á 38°, la orina tiene el olor del hipnono y precipita por el ácido nítrico; después cae el animal en una inercia completa, pero al cabo de veinticuatro horas se encuentra ya bien del todo.

Esta sensibilidad local producida por el hipnono es sobre todo notable cuando se experimenta con la rana, y siempre la pata en que se ha practicado la inyección de algunas gotas de hipnono se hace insensible y pierde sus reflejos. Si se descubren en la rana los nervios gastro-enérmicos, se observa que, en tanto que el nervio de la pata inyectada ha perdido su sensibilidad á las corrientes eléctricas, el otro nervio la ha conservado perfectamente intacta.

En el perro, los síntomas varían según el modo de administración del medicamento; cuando se emplea la vía hipodérmica, el hipnono, aun á la dosis de 3 gramos, no parece producir ningún efecto hip-

nótico, y este hecho ha sido bien observado por Laborde, por Grasset y por mí.

Por el estómago, al contrario, se puede determinar el sueño, á condición, sin embargo, de que la acción irritante del medicamento sobre la mucosa del estómago no provoque vómitos. Laborde ha ideado una mezcla de hipnono, glicerina y agua, que es bien aceptada por el perro, y que produce el adormecimiento del animal á la dosis de 1 á 2 centímetros cúbicos de hipnono. Hemos obtenido el mismo efecto con cápsulas de hipnono, que administramos á una perra, y sin producir, sin embargo, el sueño, conseguimos un estado de adormecimiento y de paresia muy marcados con la dosis de 20 centigramos.

Pero estos fenómenos hipnóticos son mucho más considerables, según Grasset, cuando se introduce el medicamento por el pulmón por inyección intratraqueal; en estos casos se obtiene un sueño profundo del animal sin determinar la muerte. No sucede lo mismo cuando se utiliza la vía intravenosa; los síntomas adquieren entonces su mayor intensidad, pero el animal sucumbe siempre á esta inyección.

Cuando en un perro de 17 kilogramos de peso se inyecta en las venas 1 centímetro cúbico de hipnono, se determina en el animal un sueño profundo con ronquidos; la analgesia y la anestesia son completas, y se producen modificaciones en las funciones respiratorias y cardíacas. Estas modificaciones consisten, sobre todo, en una depresión considerable de la tensión sanguínea. La respiración se hace entrecortada é irregular. Al cabo de cierto tiempo el animal se despierta; experimenta incoordinación y embriaguez, y sucumbe á las cinco ó seis horas. En la autopsia se encuentran lesiones apopléticas con infiltración

sanguínea abundante del pulmon, del hígado y de los riñones; esta última es muy marcada, y permite el paso á las orinas de los elementos de la sangre. En fin, para terminar lo referente á los animales, añadiremos que en el mono no ha obtenido Grasset ningun efecto hipnótico con la acetofenona.

Antes de pasar á los estudios experimentales en el hombre, nos parece útil resumir los diferentes síntomas que acabamos de exponer. El hipnono, segun las experiencias precedentes, parece tener una triple accion. Obra sobre los elementos nerviosos y disminuye su neurilidad, rebaja la presion sanguínea, y por último, á dosis tóxica modifica la composicion de la sangre. A esta triple accion debe sus propiedades hipnóticas. Recordareis que en la conferencia anterior os indicaba que, para que un medicamento fuera colocado en el grupo de los hipnóticos, era necesario que disminuyera la circulacion cerebral y la excitabilidad de los elementos nerviosos; en una tesis reciente, mi discípulo el doctor Pineau ha insistido en este hecho (1). El hipnono tiene, pues, esta doble accion fisiológica, y debe por lo tanto entrar en el grupo de los medicamentos hipnóticos propiamente dichos.

La acetofenona se elimina por el pulmon y por las orinas. A propósito de esta última vía de eliminacion hemos de hacer notar que en un trabajo anterior á nuestra comunicacion á la Academia de Ciencias, Popof (de Varsovia) y Nencki (2) han sostenido que la acetofenona se trasformaba en el organismo en ácido carbónico y en ácido benzoico, y que se la encontraba finalmente en las orinas en estado de hipurato.

(1) Pineau, *Du sommeil et des médicaments hypnotiques proprement dits* (Tesis de Paris, 1885).

(2) Nencki, *Oxydation de l'acéto-phénone dans l'économie animale* (in *Journ. f. praktische chemie*, tomo XVIII, pág. 288).

En fin, la acetofenona es tóxica, pero es necesario no exagerar demasiado esta accion nociva. En los animales, el medicamento es dado á dosis tóxica y no á dosis terapéutica, y los interesantes resultados obtenidos por Laborde en inyecciones intravenosas no son absolutamente aplicables á lo que ocurre cuando se da el medicamento por la boca.

Cuando se introduce directamente en la sangre á dosis masivas un medicamento poco soluble é irritante, se modifican las condiciones de experimentacion de dicho medicamento, y con nada mejor podriamos comparar lo que ocurre con la acetofenona que con lo que sucede con las inyecciones intravenosas de cloral, método propuesto en otro tiempo por Oré (de Burdeos) para obtener la anestesia quirúrgica, y que ha debido abandonarse por los peligros que presentaba. En estos casos de inyecciones intravenosas de cloral se obtiene, es cierto, la anestesia, pero se produce tambien hematuria y equimosis subpleuríticos.

Por lo demás, como vamos á ver, excepto el sueño, nunca hemos observado en el hombre accidentes producidos por el hipnono; aun cuando hemos prolongado las dosis durante meses enteros jamás obtuvimos ninguno de esos efectos de denutricion que Mairé y Combemale han comprobado en sus animales; verdad es que nunca hemos pasado de la dosis de 50 centigramos. Añadamos, para terminar lo referente á la accion tóxica, que la mayor ó menor pureza del hipnono parece desempeñar un papel predominante en la produccion de estos fenómenos nocivos. Experiencias hechas en el laboratorio de fisiología de la Facultad permitirán juzgar esta cuestion.

Hé aquí lo que se observa en el hombre sano despues de la administracion de 20 centigramos de hip-

nono bajo la forma de cápsulas. Cuando las cápsulas son de éter, en el momento de su rotura en el estómago hay una sensación de calor, y se producen algunos eructos con el olor tan penetrante de la acetofenona; estos síntomas apenas se manifiestan cuando las cápsulas contienen una mezcla de aceite y acetofenona. Después, al cabo de un tiempo que puede variar de veinte minutos á tres cuartos de hora, y hasta una hora, se cierran los ojos y se produce el sueño. Este sueño es generalmente tranquilo y bastante profundo; el despertar es por lo común fácil, sin inapetencia ni náuseas, como ocurre tan á menudo con el cloral y el paraldehído. En otros casos, sin embargo, se experimenta cefalalgia, esa pesadez de cabeza con dolor que en los arcos superciliares se manifiesta siempre que se provoca el sueño con algun medicamento. No hemos observado ninguna otra modificación en la economía; la falta de un reactivo químico nos ha impedido reconocer la presencia de la acetofenona en las orinas. Examinada la sangre al espectroscopo, tampoco ha presentado alteración alguna; la respiración y la circulación se verificaron como en estado normal. Hemos notado, sin embargo, en algunos casos un aumento notable del apetito, creyendo es necesario explicar esto por la acción irritante local de la acetofenona.

Distán mucho de ser constantes los efectos hipnóticos del hipnono, y se ven personas completamente rebeldes á este agente, que parece favorecer el sueño más bien que provocarle, puesto que á la dosis terapéutica de 20 á 40 centigramos no es ni analgésico ni anestésico. Sin embargo, y este es uno de los puntos más interesantes del estudio de esta acetona, su acción hipnótica aumenta en notables proporciones los efectos anestésicos del cloroformo, y las ex-

periencias de Dubois y de Bidot son muy demostrativas en este punto.

Estas experiencias han demostrado que, cuando se hace inhalar á un perro una mezcla de 4 por 100 de cloroformo, no se produce la anestesia; pero si de antemano se ha cuidado de inyectar bajo la piel 1 centímetro cúbico de hipnono, se producen entonces efectos anestésicos tan intensos como con una mezcla de 12 por 100; y cuando el animal se despierta, si se le administra de nuevo 1 centímetro cúbico de hipnono, se vuelve á dormir otra vez. Según Dubois y Bidot, el hipnono es muy superior á la morfina en estos casos. Estos experimentadores van también á emprender nuevos estudios con objeto de ver si se puede producir la anestesia haciendo inhalar una mezcla de cloroformo é hipnono. El mismo resultado se obtiene con el cloral, y la acetofenona aumenta en muy notables proporciones la acción hipnótica y anestésica de dicho medicamento.

En cuanto á las aplicaciones terapéuticas del hipnono, han consistido casi exclusivamente en el tratamiento del insomnio, pero el insomnio es un síntoma de origen complejo, y es necesario distinguir aquí bien los casos.

Aplicaciones
terapéuticas.

Teniendo una acción analgésica muy débil, el hipnono no parece obrar en los casos de insomnio producido por la persistencia de dolores, y en este concepto siempre fué este medicamento muy inferior al cloral. Sucede lo mismo cuando la falta de sueño es debida á accesos de tos persistentes, como en los tísicos por ejemplo, y nunca hemos obtenido grandes resultados en estos casos. Por último, cuando el insomnio depende del estado febril, tampoco el hipnono tiene marcada acción y debe ceder su puesto al cloral y al paraldehído. Pero no sucede lo mismo cuando se trata de un insomnio nervioso, bien sea producido