

por la excitacion cerebral, por excesos alcohólicos ó por grandes trabajos intelectuales. En estos casos el hipnono es igual ó superior á los demas hipnóticos, y las observaciones de Huchard, así como las de Labbé, vienen á confirmar por completo las recogidas por nosotros. En tales circunstancias, la acetofenona, á la dosis de 20 á 40 centigramos, produce un sueño tranquilo, sin pesadillas, que va seguido de un despertar poco desagradable y privado del estado nauseoso que tan á menudo determinan el cloral y el paraldehido. Mas para que el hipnono produzca sus efectos hipnóticos es necesario que el enfermo no haya estado sometido de una manera prolongada á las preparaciones de morfina. En los morfiomanos, esta acetofenona no da resultados como la mayor parte de los demás hipnóticos.

El hipnono ha sido administrado por la boca y más frecuentemente en forma de cápsulas; la dosis administrada nunca ha pasado de 50 centigramos. Fuera de la accion hipnótica, como ya hemos dicho, jamas hemos observado ninguna otra accion fisiológica ó tóxica, aun prolongando las dosis durante meses. El hábito que con él se obtiene nos ha parecido ser muy débil, es decir, que no nos hemos visto obligados á aumentar las dosis para producir los mismos efectos.

Es preciso que el hipnono se administre á dosis masivas: cuando se fracciona la administracion de este medicamento desaparecen sus efectos hipnóticos; esto es lo que ocurrió al doctor Huchard al principio de sus ensayos terapéuticos. Es necesario tambien dar el medicamento en el momento que deba dormir el enfermo, y en la mayoría de nuestras observaciones el sueño se produjo en un intervalo que varió entre media hora y hora y media.

Hemos hecho algunas tentativas de introduccion

del medicamento bajo la piel; se trataba en estos casos de neuralgias ciáticas rebeldes, en las que no era de temer la accion irritante local del medicamento, puesto que provocaria los efectos sustitutivos que se obtienen con el método de Luton. A la dosis de 10 centigramos, los efectos hipnóticos y analgésicos fueron completamente nulos; mas, por el contrario, provocamos una accion irritante local bastante viva; este modo de administracion debe ser, por lo tanto, absolutamente abandonado.

Son bastante numerosos los casos en que el hipnono no produce ningun efecto hipnótico, y en los mismos enfermos, elevando la dosis, deja de tener lugar aquella accion. Tal es lo que ocurrió á Filehne (de Erlangen), que, por indicacion nuestra, tuvo á bien estudiar los efectos de este nuevo hipnótico; en sus manos no se produjo ningun efecto, ni aun á la dosis de 1 centímetro cúbico. Si bien no poseemos la explicacion fisiológica de este hecho, conocemos, sin embargo, las numerosas causas del insomnio, que sin duda alguna harán, segun sean, que el hipnono produzca ó no resultado.

Por lo demás, estas irregularidades son muy raras, puesto que si nos colocamos en las mismas condiciones de experimentacion, y se reserva el hipnono para los casos de insomnio nervioso ó los determinados por una excitacion viva del cerebro, se obtendrán buenos efectos en la mayoría de los casos á las dosis de 20 á 40 centigramos, y sin ningun inconveniente.

Esta opinion no es aceptada por todos los observadores, y en un interesante trabajo, Mairet y Combemale han negado á esta acetona toda propiedad hipnótica (1). No obstante, segun sus estudios ex-

(1) Mairet y Combemale, *Recherches sur l'action physiologique et thérapeutique de l'acéto-phénone (hypnone)*, Montpellier médical, Febrero de 1886, tomo VI, núm. 2, pág. 117.

perimentales, que han sido muy numerosos, estos médicos llegan á las conclusiones que anteriormente he formulado, y reconocen que el hipnono disminuye la circulacion cerebral y obra sobre los elementos nerviosos; pero en las aplicaciones terapéuticas que hicieron con este medicamento se obtuvo únicamente el sueño de una manera excepcional. Estas diferencias en los resultados terapéuticos pueden, á mi parecer, explicarse, porque Mairet y Combemale administraron casi exclusivamente este medicamento á los enajenados privados de sueño, mientras que nosotros nunca le hemos dado en estos casos; creo, pues, poder sostener mi opinion, considerando demasiado absolutas las conclusiones de Mairet y Combemale.

Pensamos, por lo tanto, que el hipnono debe ocupar en adelante un lugar al lado del cloral y del paraldehido; lugar, sin embargo, inferior al del cloral, puesto que esta acetona está desprovista de propiedades analgésicas, pero casi igual al del paraldehido. Y decimos casi igual, porque, á nuestro parecer, el paraldehido, poco analgésico, provoca el sueño más que el hipnono, que no hace mas que favorecerle. Estamos persuadidos de que las diferentes experiencias clínicas y fisiológicas emprendidas en este momento con este nuevo medicamento, vendrán á confirmar aquella primera apreciacion.

Así, pues, siendo además un medicamento sacado de la serie aromática, que tan considerable número de agentes medicinales ha proporcionado á la terapéutica, creemos que, continuando el estudio de esta serie aromática en lo referente á su constitucion química, encontraremos todavía otras sustancias útiles en el arte de curar.

Y si me fuera preciso resumir conclusiones de lo que acabo de decir, lo haria de la manera siguiente:

1.<sup>a</sup> El hipnono es una acetona mixta de la serie aromática.

2.<sup>a</sup> Esta acetona es tóxica, y su mayor ó menor pureza parece tener una accion notable sobre su efecto nocivo.

3.<sup>a</sup> El hipnono, á dosis tóxica, produce en los animales el sueño, analgesia y anestesia; disminuye la neurilidad de los elementos nerviosos, rebaja de una manera considerable la presion sanguínea, modifica la respiracion y altera la composicion de la sangre.

4.<sup>a</sup> El hipnono, á dosis masivas (de 20 á 40 centigramos), nunca produce en el hombre mas síntoma fisiológico apreciable que el sueño; es un hipnótico que combate, sobre todo, el insomnio nervioso ó el producido por los excesos alcohólicos ó los trabajos intelectuales demasiado prolongados.

Y paso ahora al estudio del urétano.

Del urétano.

El urétano, como podeis ver, se presenta bajo la forma de blancos cristales transparentes; tiene un sabor fresco, que recuerda el del acetato de potasa; es soluble en el agua, en el alcohol y en el éter. Su composicion química es bastante complicada; el urétano es considerado, en efecto, como un carbamato de etilo; el ácido carbámico es un ácido hipotético que no se ha aislado todavía, y que se aproxima á la urea: de aquí el nombre de urétano dado á este carbamato de etilo, cuya fórmula es  $C^5H^7AzO^2$ .

El urétano ha sido introducido en la terapéutica por Schmiedeberg (de Estrasburgo) (1), y estudiado, sobre todo, en Alemania por Von Jacksch (de

(1) Schmiedeberg, *Soc. de méd. de Strasbourg*, sesion de 27 de Enero de 1886.—Von Jacksch, *Urethan ein neues hypnoticum* (*Wiener Mediz. Blätter*, 1885, págs. 33 y 34).—Riegel, *Travail de S. Sticker* (*Deutsch. Med. Wochenschrift*, 1885, núm. 48, pág. 824).—Grasset, *De l'uréthane* (*Semaine médicale*, 1885, pág. 134).—Huchard, *Action hypnotique de l'uréthane* (*Bull. de thér.*, tomo CX, 15 de Febrero de 1886, pág. 103).

Viena) y Riegel (de Giessen); en Francia ha sido experimentado por Huchard y por Eloy.

Este cuerpo parece poco tóxico, y se pueden dar, por ejemplo, á un conejo hasta 3 gramos de urétano sin producir mas efecto que un embotamiento general. En el hombre es preciso llegar á dosis de 3 á 4 gramos para obtener efectos hipnóticos.

Gracias á su solubilidad, la administracion del urétano es muy fácil. Podeis, pues, prescribir, como lo hace Huchard, la pocion siguiente :

Urétano. . . . .	3 á 4 gramos.
Agua destilada de tilo. . . . .	40 —
Jarabe de flores de naranjo. . . . .	20 —

Pocion que deberá tomar el enfermo de una sola vez, ó la solucion siguiente :

Urétano. . . . .	20 gramos.
Agua. . . . .	100 —

Cada cucharada de las de café de esta solucion contiene 1 gramo de urétano.

En 14 enfermos á los que Huchard administró el urétano obtuvo casi siempre el sueño á las dosis de 3 á 4 gramos, y especialmente en los tuberculosos. En los ensayos que he intentado en el hospital he conseguido tambien buenos efectos, del urétano, aunque no han sido tan constantes como los obtenidos por Huchard; y en tres casos, en vez de provocar el sueño, produjo una extrema agitacion. No siendo tóxico el urétano, puede emplearse sin inconveniente en los niños, y en uno de dos meses Huchard obtuvo el sueño con una dosis de 20 centigramos.

Si bien ignoramos todavia la accion fisiológica de este carbamato de etilo, podemos afirmar que es un hipnótico; pero que, por el contrario, no es analgésico, y cuando el insomnio es provocado por el do-

lor este medicamento se manifiesta completamente ineficaz.

Respecto á la hopeina, procede del lúpulo, que ha De las hopeinas. suministrado ya á la terapéutica el lupulino, tan recomendado antiguamente como sedante de los órganos genitales. Existen en el comercio dos hopeinas: una blanca cristalizada, que nos viene de América, y otra oscura, fabricada en Francia.

La hopeina cristalizada es un alcaloide extraido De la hopeina blanca cristalizada. de las hojas y del conjunto de la planta del lúpulo, al que se ha dado el nombre de *hopeina*; nombre que procede de la palabra inglesa *hops*, que sirve para denominar el lúpulo. Débese el descubrimiento de este cuerpo á Williamson y á Springmuehl. La hopeina sólo podrá extraerse del lúpulo salvaje de América, que la contiene en cantidad de cerca de 0,15 gramos por 100, en tanto que los lúpulos ingleses y alemanes no contienen apenas mas que 0,05 gramos por 100. Segun Williamson, el procedimiento de extraccion de la hopeina es muy costoso, pues de 1.000 á 2.000 libras de lúpulo apenas se saca 1 libra de hopeina cristalizada.

Esta hopeina blanca cristalizada, que llamaré *hopeina de Williamson*, se encuentra hoy en el comercio inglés, y particularmente en la casa-droguería titulada *Concentrated produce Company*, que se considera como representante de Williamson y es la única que posee el procedimiento de extraccion de esta hopeina. Tal es la que presenté en la Academia de Medicina, en la sesion del 26 de Enero (1).

Este polvo blanco tiene un fuerte olor á lúpulo, y cuando se le somete al exámen químico se observan en él las reacciones evidentes de los alcaloides; pero Su identidad con la morfina.

(1) Dujardin-Beaumetz, *Sur l'hopéine blanche cristallisée* (*Bull. de l'Acad. de méd.*, sesion de 26 de Enero de 1886, tomo XV, 2.<sup>a</sup> serie, página 156).

cuando se comparan las reacciones de la hopeina con las de una solución de morfina, se observa identidad completa entre estos dos cuerpos. M. Petit fué el primero que me indicó esta analogía, y después, con mi jefe de laboratorio M. Bardet, hemos observado también con esta hopeina blanca cristalizada todas las reacciones de la morfina, y reproduzco aquí la mayor parte de las que hemos obtenido con una solución clorhídrica de hopeina.

Con el ácido nítrico se obtiene una coloración anaranjada muy pronunciada, que pasa lentamente al amarillo claro; con el percloruro de hierro, la solución de hopeina se colora en azul verdoso; en fin, cuando se pone en contacto una solución de hopeina con el iodato de sodio, la sal es reducida y el iodo colorea el almidón; y todas éstas, como sabéis, son reacciones de la morfina. Hay más: si se examina el poder de rotación de la hopeina se nota la misma desviación hacia la izquierda que con la morfina; por último, cuando se coloca una gota de solución de hopeina, sobre una lámina de cristal, al lado de otra gota de solución de morfina, se observa al microscopio, después de la evaporación, la identidad de cristalización de estos dos productos.

Queda el olor característico del lúpulo, que no pertenece en manera alguna á la morfina; pero basta añadir á la hopeina ácido clorhídrico y precipitar en seguida con el amoníaco para obtener entonces un polvo blanco completamente idéntico á la hopeina, pero desprovisto del olor del lúpulo.

En resumen; como veis, es completa la identidad entre la hopeina y la morfina, y en la comunicación que hice á la Academia de Medicina sostuve que de esta identidad resultaban tres hipótesis: ó que el lúpulo salvaje de América contenía morfina, ó que la hopeina tiene las mismas reacciones que la morfina,

ó que, en fin, bajo el nombre de hopeina se nos vende morfina aromatizada con lúpulo; y añadía que esta hipótesis era la más verosímil.

No me detendré á discutir extensamente estas tres hipótesis, aunque existen en el reino vegetal plantas muy diferentes que contienen alcaloides idénticos, como la cafeína, por ejemplo, que encontramos en el té, el maté, el kola, el guaraná, etc.; preciso es reconocer que es un hecho excepcional, y sería muy extraño encontrar en dos familias tan distantes, la de las Ulmáceas y la de las Papaveráceas, un producto idéntico: la morfina. Pero aun admitiendo como verosímiles las dos primeras hipótesis, nos preguntamos: ¿por qué hemos de utilizar entonces la hopeina en vez de la morfina, costando la hopeina diez veces más cara que la morfina? ¿Por qué los drogueros ingleses venden la hopeina blanca cristalizada al precio de 4 á 5 francos el gramo, mientras que el de morfina tiene un valor corriente de 40 á 50 céntimos?

Así, pues, como acabamos de ver, bajo el punto de vista químico, la hipótesis que parece probable es que, por una superchería comercial que no sabría cómo vituperar, se nos vende la morfina con el nombre de hopeina. Examinemos ahora si los trabajos de los médicos y de los fisiólogos que se han ocupado de esta hopeina blanca cristalizada confirman nuestra opinión.

Bajo el punto de vista experimental poseemos dos trabajos importantes sobre la hopeina: uno es debido á Roberts (de Nueva-York) y otro á Smith. Estos experimentadores se han servido de la hopeina de Williamson, es decir, de la hopeina blanca cristalizada, y hé aquí los resultados á que han llegado (1).

(1) Roberts, *Ueber hopein* (*Deutsche Medizin Zeitung*, núm. 80, pág. 878).  
—Smith, *Versuche über die Wirkung des narkotischen Prinzips des Hopfens* (Hopeina), *Ibid.*, núm. 60, pág. 685, 1885.

Han obtenido el sueño con dosis medias de 25 miligramos, y han observado que con una dosis de 4 á 5 centigramos sobrevienen fenómenos de intoxicación, caracterizados por vómitos, náuseas y contracción de la pupila.

Si nos atenemos á los resultados experimentales y clínicos obtenidos por Roberts y Smith, vemos que hay bien poca diferencia entre la acción de la morfina y la de la hopeina.

Resulta, pues, que hasta nueva orden y hasta que Williamson haya hecho conocer los caracteres esenciales que permiten distinguir la hopeina de la morfina, deberemos pensar que Smith y Roberts han usado, tanto en los animales como en el hombre, una morfina más ó menos pura.

De la hopeina  
oscura  
ú hopeino.

Queda ahora la cuestión de la hopeina oscura. Esta hopeina oscura ha sido fabricada exclusivamente en Francia, y en particular por Billaut; es un cuerpo oscuro, pulverulento, que recuerda el olor de la cerveza y que se ha obtenido tratando el lupulino por el éter de petróleo que contenga cierta cantidad de aceite grosero. Este cuerpo no parece contener alcaloide, y está casi completamente formado de sustancia resinosa; propongo, por lo tanto, dar á esta sustancia el nombre de *hopeino*. El hopeino se disuelve difícilmente en el agua, pero muy fácilmente en el alcohol. Debo añadir que, según una comunicación de M. Billaut, perfeccionando el procedimiento de extracción de este hopeino, se podrá obtener cristalizado, pero completamente neutro, este cuerpo cuya acción fisiológica me propongo estudiar. En sus experiencias fisiológicas y terapéuticas, Eloy y Huchard se han servido de esta hopeina oscura (1).

Eloy utilizaba una solución de hopeina oscura en

(1) Eloy, *De l'hopéine, ses propriétés hypnotiques et son emploi clinique* (*Union médicale*, 1886).

una mezcla de dos partes de alcohol á 90 grados y tres partes de agua. Cuando se inyecta 1 miligramo de hopeina bajo la piel de los conejillos de Indias, se observa primeramente un período de excitación y después un período de entorpecimiento con impotencia real de los miembros. No hay ninguna alteración pupilar; el conejo común parece resistir más que el de Indias á la acción de la hopeina oscura, y es necesario llegar á dosis de 5 miligramos y medio para observar el entorpecimiento muscular; M. Eloy deduce, por lo tanto, la débil inocuidad de la hopeina oscura.

Huchard ha administrado esta hopeina á gran número de enfermos, y ha obtenido doce veces de quince un sueño tranquilo y pacífico á la dosis de 2 centigramos. Este sueño va exento de pesadillas y ensueños, y al despertar no se experimenta ni cefalalgia ni pesadez de cabeza; jamás ha observado Huchard las alucinaciones ni las modificaciones pupilares indicadas por Williamson.

Como se ve, este hopeino parece gozar de reales propiedades hipnóticas, que hay que comparar con las propiedades sedantes que anteriormente se atribuían al lupulino, y probablemente hay una gran analogía de acción entre esta hopeina oscura y la lupulina. Desgraciadamente, el hopeino tiene una composición química muy variable, y es difícil hoy, á pesar de los trabajos de Eloy y de Huchard, fijar el valor real de este producto.

Tales son las consideraciones que quería hacer sobre los nuevos hipnóticos, y me propongo dedicar la próxima conferencia al estudio de los nuevos analgésicos.