

productos alterados uno de los derivados de la morfina, la apomorfina (1).

Con objeto de evitar estas alteraciones, servíos como excipiente del agua de laurel-cerezo, que permite conservar las soluciones intactas por mucho tiempo (2).

Diga lo que quiera Delioux de Savignac, os afir-

(1) Este cuerpo ha sido descubierto en 1845 por Arppe, que lo ha obtenido tratando la morfina con el ácido sulfúrico; estudiado bajo el punto de vista químico por Laurent y Gerhardt, en 1848, no ha sido empleado como vomitivo hasta en 1871 por Mathiessen y Wright, que le dieron el nombre de *apomorfina*.

Se le obtiene por la acción prolongada del ácido clorhídrico sobre la morfina a la temperatura de 150 grados. Es un polvo amorfo, grisáceo, soluble en el agua, el éter, el cloroformo y la bencina. Enorojece con el ácido nítrico y oscurece con el ácido iódico.

La apomorfina provoca el vómito a la dosis de medio centigramo; se la emplea en un adulto a la dosis de 10 a 15 miligramos. Los vómitos provocados son rápidos (de 5 a 6 minutos), de una intensidad moderada, seguidos a veces de un poco de sueño. Según Dujardin-Beaumez, la apomorfina se transforma en morfina en el tejido celular, tomando un equivalente de agua.

Se emplea en inyecciones subcutáneas el clorhidrato de apomorfina, ordinariamente a la dosis de 1 centigramo en el adulto.

Las soluciones deben prepararse en el momento de hacer la inyección; en efecto, la apomorfina, que no difiere de la morfina más que por dos equivalentes de agua menos, tiende a tomar este agua y a convertirse en morfina.

(2) Se ha reprochado al agua

destilada de laurel-cerezo el oxidarse al contacto del aire, de modo que una solución, primero neutra, se hace en seguida ácida y provoca mayor dolor. Pero no hay más que una irritación pasajera y sin el menor estado perjudicial.

Los demás vehículos propuestos para las soluciones son: el agua destilada, el agua de eucaliptus globulus (Gubler), de menta y de canela (Delioux de Savignac), la glicerina y el alcohol. Se ha atribuido a la glicerina el ser muy dolorosa si no tiene una pureza perfecta, y es raro que se la obtenga bien pura. Adrián y Constantino Paul proponen una mezcla de glicerina, de alcohol y de agua. Patrouillard dice que aun con esta mezcla, como con el agua destilada de eucaliptus, de menta piperita, y aun con la glicerina pura, se ven formarse algas, confervas, así que él da la preferencia al agua destilada de ulmaria (reina de los valles). Limousin no cree que esta disolución impida el desarrollo de algas ó de confervas, y ha intentado sustituirla con una solución de ácido salicílico a la dosmilésima. Vidal ha aconsejado el cloral; pero este medicamento, que se opone, es cierto, a la fermentación, ha tenido que abandonarse a causa de la irritación local que determina en el tejido celular. Por último, Constantino Paul considera el agua hervida como suficiente del todo para impedir la alteración de las soluciones de morfina.

mo, señores, fundándome para ello en los resultados de mi práctica particular, que estas preparaciones no son irritantes, y podría invocar el apoyo de las opiniones de Lailler, que en el asilo de Quatre-Mares nunca ha observado accidentes con el agua de laurel-cerezo en inyecciones hipodérmicas.

Formulad, pues, así:

Clorhidrato de morfina . . . . . 1 gramo.  
Agua de lau.el-cerezo . . . . . 50 —

Las jeringas contienen casi todas un gramo de líquido (1); si se inyecta la totalidad de una se tienen 2 centigramos de clorhidrato de morfina, y un centigramo si no se inyecta más que la mitad.

Respecto al manual operatorio, os remito a la lección sobre el tratamiento de las neuralgias, donde estudiaremos por completo esta gran cuestión de las inyecciones subcutáneas. Lo que os conviene saber es que las inyecciones deben hacerse con agujas muy cortas, que introduciréis perpendicularmente en la piel, con preferencia en las partes carnosas (2), el

(1) Es importante siempre, vista la capacidad diferente de las diversas jeringas de inyecciones subcutáneas, conocer el calibre real de aquella de que se sirve uno habitualmente. Se consigue este resultado por el sencillo proceder siguiente: Basta pesar bien y exactamente la jeringa conteniendo cierta cantidad de agua; después de hacer descender el pistón cierto número de vueltas ó grados, pesar de nuevo, y la diferencia de peso dividida por el número de vueltas ó grados os dará exactamente la cantidad de líquido suministrado por la jeringa a cada vuelta ó grado del instrumento.

(2) El doctor Vibert considera el vientre como el punto del cuerpo más favorable para la aplicación

de las inyecciones de morfina; si encuentra en él una cicatriz, no duda en atravesarla con la aguja, introducida perpendicularmente en la piel y empujada de un golpe seco, a fin de que entre bruscamente en el dermis.

El doctor Vibert considera el iris como el manómetro de la morfina, y se atiene al grado de contracción de este órgano para la aplicación de este método de tratamiento. Ha observado, en efecto, que esta contracción es proporcional a la cantidad de morfina inyectada, es decir, dice, que si «en un sujeto poco impresionable, por ejemplo, y cuyas pupilas están muy dilatadas se hace una inyección de un centigramo de morfina, se verá disminuir el diámetro de las pupilas, al cabo de



dorso, los muslos y sobre todo las caderas. Podéis también practicar estas inyecciones en los puntos cuya piel es mucho más fina y los tejidos subyacentes menos gruesos, habiendo necesidad entonces de penetrar horizontalmente, en la base de un pliegue hecho en la piel con dos dedos.

La dosis administrada deberá ser primero moderada; en la primera vez inyectaréis de 5 á 10 miligramos. Podéis repetir, según las necesidades, estas inyecciones; pero, é insisto en este hecho, hacedlas

veinte minutos, cerca de 2 milímetros; esta contracción periférica del iris *no se borrará ya en la oscuridad*; pero perdiendo completamente así la facultad *de dilatarse enteramente*, el iris no conservará menos la de contraerse bajo la influencia de la luz; esto, pues, es fácil de comprobar aproximando á los ojos la llama de una bujía. Esta situación persistirá mientras dure la acción del medicamento sobre la economía.

»Si, en este estado las cosas, se hace una segunda inyección de un centigramo, se verá *contraerse aún más allá el campo de la dilatabilidad del iris*, pero su *parte central* conservará cierto grado de movilidad, es decir, la facultad de contraerse bajo la influencia de la luz y de dilatarse en la oscuridad.

»Una tercera inyección de un centigramo de morfina completará la atresia del iris, y el diámetro de la pupila se reduce á 2 ó 3 milímetros; pero esta vez *el círculo pupilar estará inmobilizado é indiferente á la ausencia ó á la presencia de la luz*. En este momento el remedio habrá conseguido un *súmmum de acción* del que sería inútil y tal vez peligroso pasar». El doctor Vibert

(a) E. Besnier, *Société de Thérapeutique*, 15 de noviembre de 1877.—E. Vibert, *Des Injections de morphine (Journ. de Thérap., 1876)*.—Hofrath von Pitha, *Allgem. Wiener med. Zeitung*, 1875.

añade que, desde hace seis años que se sirve de la pupila como guía para la graduación de las dosis de morfina, sus indicaciones no le han engañado nunca. Besnier ha recomendado hacer la inyección en dos tiempos para evitar la introducción directa de la solución en una vena; la aparición de sangre en la extremidad de la cánula indicará que se ha penetrado en una venilla. En este caso se debe hacer otra nueva picadura.

El doctor Hofrath von Pitha ha observado accidentes á consecuencia de la picadura de las venillas, y refiere también lo que le sucedió á él mismo algunos segundos después de una inyección intravenosa (involuntaria) de morfina. Al principio experimentó dolores fulgurantes por la frente, los ojos, los brazos, los dedos y los pulgares de los pies; después pinchazos dolorosos en la cabeza y los miembros, con sensación de calor abrasador en la frente y sobre las órbitas. La inteligencia permaneció intacta; el pulso se hizo lento y pequeño, y los movimientos voluntarios casi imposibles. Después de tres días de enfermedad, los accidentes sólo cedieron por un sudor abundante (a).

siempre vosotros mismos; no dejéis, como ciertos médicos, que los enfermos se hagan la operación. Lewinstein (1) ha demostrado, en efecto, los peligros que resultan de la libertad en que se deja al paciente; abusa de la morfina, y muy pronto sobreviene una serie de síntomas bien descritos por este médico con el nombre de *morfomanía*.

(1) Según el doctor Lewinstein, el abuso de la morfina conduce á un estado de intoxicación crónica, comparable al envenenamiento por el alcohol. Lewinstein relata muchos hechos de morfínismo observados en su clientela y en el asilo de Schoeneberg; cita, entre otras, la historia de un matrimonio. El marido, de edad de treinta años, tomaba morfina hacía mucho tiempo, y desde hacía cinco años absorbía diariamente un gramo de acetato de morfina: fué acometido de insomnio, de disminución de la excitabilidad refleja, de hiperestesia, de dolores neurálgicos, de contracturas musculares, de sequedad de la lengua; la secreción sudorífica estaba extraordinariamente aumentada. Al mismo tiempo existía inaptitud para todo trabajo.

La mujer había llegado á tomar poco á poco 80 centigramos de morfina cada día. Fué atacada también de morfínismo. Menstruación nula desde hacía cuatro años, cara aplozada, hiperestesia, temblores, inapetencia, disgusto. En los dos enfermos, la memoria y el juicio permanecieron intactos.

Lewinstein suprimió bruscamente la morfina en el hombre, gradualmente en la mujer. Después de alternativas de mal y de mejor, los enfermos curaron y recobraron su perfecta salud.

Las cosas no terminan desgraciadamente siempre así; hay recidiva en las tres cuartas partes de los enfermos, poco más ó menos.

Petit ha reunido las principales observaciones en que se encuentran consignados los más importantes accidentes que pueden resultar del morfínismo; demostró sobre todo que el morfínismo entrañaba una decadencia del organismo y permitía la producción fácil de abscesos más ó menos numerosos.

Verneuil, Trelat, Dujardin-Beaumez, han demostrado que en los morfímanos, cuando se aumentan mucho las dosis, cada inyección, á pesar del cuidado con que se haga, produce supuración, y ésta puede también aparecer en otras partes del cuerpo (Trelat); en fin, añadiremos que las operaciones ejecutadas en estos individuos pueden determinar un flemón bronceado consecutivo (Verneuil) (a).

(a) Leidesdorff, *Wiener med. Wochens.*, 1876, págs. 617 y 647.—Lewinstein, *Berliner klin. Wochens.*, 1875, y *Bull. de Thér.*, tomo XC, página 348.—Calvet, Tesis de París, 1877.—Hirschberg, *Berl. klin. Wochens.*, 1877, pág. 175.—Lewinstein, *Berl. klin. Wochens.*, 1877, pág. 89, y *Die Morphiumsucht*, 1877; traducción francesa, París, 1878 (*la Morphomanía*).—Dalbaune, *Essai sur quelques accidents produits par la morphine* (Tesis de París, 1877).—Petit, *Des accidents qui peuvent survenir chez les morphomanes (Bulletin de Thérapeutique, 1879, febrero y marzo, tomo XCV)*.



Ciertos enfermos no pueden soportar la morfina, ora por disposición individual, ora porque las menores dosis determinen vómitos; en estos casos intentad asociar la morfina á la atropina.

Del antagonismo del opio y de la belladona.

Sé que muchos médicos, y de los más autorizados, han afirmado que existe entre estos dos alcaloides un antagonismo completo y absoluto (1); pero yo no puedo participar de esta opinión, y, sin entrar con vosotros en la discusión de esta importante cuestión de antidotismo, os diré, señores, que entre la morfina y la atropina no admito ni su anta-

(1) Los efectos opuestos producidos por el empleo del opio y de la belladona, el antagonismo entre estas dos sustancias, han sido objeto de numerosos trabajos. Desde 1570, Prosper Alpin ha publicado algunas observaciones, demostrando que el opio combinado con la belladona debilitaba la acción de esta última. Más tarde se efectuaron con el mismo objeto los trabajos de Giacomini, Graves, Corregais, Cazin y Anderson, que en 1854 afirman el antagonismo del opio y de la belladona; después los de B. Bell, Behier, Cl. Bernard, L. Blondeau, Dodeuil, Camus, C. Paul, etc.

En Francia el antagonismo entre las dos sustancias ha tenido sobre todo por campeón á Behier, que ha publicado con este motivo varias observaciones. En una de ellas (1863) insiste sobre la particularidad de que es preciso una fuerte dosis de opio para que haya antagonismo á una débil dosis de belladona. Trousseau y Pidoux, en su *Traité de thérapeutique*, sostienen también el antagonismo; admiten que la belladona hace cesar el narcotismo, y reciprocamente, que el opio hace cesar los síntomas de intoxicación por la belladona; admiten además que, á condición de que las dosis

no sean máximas, la economía permanece indiferente á la acción de una mezcla de atropina y de opio.

Este antagonismo entre las dos sustancias, admitido por muchos médicos, tiene también muchos adversarios: Camus (experiencias hechas en 1865), Brown-Sequard, Harley, Fraigniaud, etc.

En los *Commentaires du Codex medicamentarius*, el profesor Gubler coloca al opio entre las sustancias sinérgicas auxiliares de la belladona. «El opio, dice, aunque consiga este objeto por otras vías, añade su acción estupefaciente á la de la belladona.» Y más adelante, Gubler añade: «En efecto, aparte de toda especulación teórica, los efectos sedativos del opio y de la belladona se sobreponen y se completan á menudo, y las dosis tóxicas del uno no consiguen nunca neutralizar los síntomas dominantes de la otra».

Gubler admite que si la administración de la belladona no impide la muerte de un sujeto envenenado con el opio, depende de que las acciones opuestas de estos dos medicamentos no se equilibran siempre, dirigiendo éste su principal esfuerzo á un punto y aquélla á otro, y los resultados definitivos se unen

gonismo tóxico ni su antagonismo terapéutico, y lo hago por las razones siguientes:

Las experiencias de Fraser y de Bennet, hechas en nombre de la Asociación médica británica, y las más recientes de Knapstein (de Bonn) (1), permiten afirmar que, bajo el punto de vista del envene-

en parte en vez de anularse, como harían dos cantidades iguales, precedidas de signos de nombre contrario (a).

(1) Knapstein, médico agregado al hospital de San Juan de Bonn, había observado, en su clínica hospitalaria, que la atropina y la morfina administradas á los enfermos no se contrariaban en manera alguna; después, por estudios experimentales, llegó á indagar primero la cantidad que de cada uno de estos alcaloides era necesario emplear para producir la muerte de un perro, y obtuvo esta primera conclusión: que eran precisos 0,093 de atropina para conseguir este resultado, ó bien 0,053 de morfina por 100 gramos del peso del perro.

Luego repitió estas experiencias con la morfina y la atropina inyec-

tadas á la vez, y consiguió los resultados siguientes:

La dosis tóxica de cada veneno en las cuatro experiencias siguientes debió haber sido de:	La muerte sobrevino no á consecuencia de la inyección combinada de:
1. <sup>a</sup> Atropina . 7,0	3,0
Morfina . 4,5	2,0
2. <sup>a</sup> Atropina . 5,6	3,4
Morfina . 4,54	1,9
3. <sup>a</sup> Atropina . 1,855	4,3
Morfina . 2,75	2,2
4. <sup>a</sup> Atropina . 2,13	3,0
Morfina . 4,29	3,0

1. <sup>a</sup> Atropina . 7,0	3,0
Morfina . 4,5	2,0
2. <sup>a</sup> Atropina . 5,6	3,4
Morfina . 4,54	1,9
3. <sup>a</sup> Atropina . 1,855	4,3
Morfina . 2,75	2,2
4. <sup>a</sup> Atropina . 2,13	3,0
Morfina . 4,29	3,0

Las cifras de la primera y segunda experiencia prueban una acción acumulativa de los dos venenos: las de la tercera y cuarta dicen algo contra el antagonismo supuesto. (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 25 de noviembre de 1878.)

(a) Anderson, *Emploi de la belladone dans l'empoisonnement par l'opium* (*Union médicale*, 1856).—B. Bell, *The Therapeutic relations of Opium and Belladonna to each other* (*Edimb. Journ.*, 1858).—Behier, *De l'antagonisme réciproque de l'opium et de la belladone* (*Union médicale*, 1859).—Macnamara, *Poisoning with Belladonna successfully treated with opium* (*Dublin Journ.*, 1863).—Camus, *Etude sur l'antagonisme* (*Gaz. hebdomadaire*, París, 1865; *Archives de médecine*, 1865).—Bois (de Aurillac), *Gazette des hôpitaux*, 1865.—C. Paul, *De l'antagonisme en pathologie et en thérapeutique* (tesis de agregación, 1866).—J. Hughes Bennet, *Rapport of the Committee of British Medical Association to investigate the action of Medicines* (*British Med. Journ.*, 1874).—Hirtz, *Dict. de médecine et de chirurgie pratiques*.—Gubler, *Commentaires du Codex medicamentarius*.—Buignet, artículo ATROPINE (*Dict. de méd. et de chirurg. pratiques*).—Trousseau y Pidoux, *Traité de thérapeutique et de matière médicale*.—Fonssagrives, MORPHINE (*Dict. encyclopéd. des sciences médicales*).—Vulpian, *Leçons sur les vaso-moteurs*.—Cazin, *Plantes médicales indigènes*.—Becquerel, *Injectons sous-cutanées d'atropine* (*Union méd.*, 1859).—Blondeau (*Arch. de méd.* 1865).—Morrès y Lee, *Archives de médecine*, 1864.—Dodeuil, *Bulletin de Thérapeutique*.



namiento, la morfina y la atropina, lejos de contrarrestarse, reunen sus efectos; estas experiencias dan así completa satisfacción á las que ha hecho Bois (de Aurillac) en 1865 (1). Esto respecto al antagonismo tóxico.

Respecto al antagonismo terapéutico, no existe tampoco, y desde hace largo tiempo ya se han demostrado los felices efectos de la asociación de estos dos medicamentos. Gros (de Argel) y de Fourcault,

(1) He aquí las conclusiones de J. Hughes Bennet, basadas en 81 experiencias hechas con conejos y perros:

1.<sup>a</sup> El sulfato de atropina es, bajo el punto de vista fisiológico y en ciertos límites, el antagonista del meconato de morfina.

2.<sup>a</sup> El meconato de morfina es perjudicial después de una fuerte dosis de sulfato de atropina; porque, en estos casos, si se administra la morfina, la muerte vendría con más rapidez que si se hubiera dado una fuerte dosis de una ú otra de estas sustancias aisladas.

3.<sup>a</sup> El meconato de morfina no es el antagonista específico de la acción del sulfato de atropina sobre los nervios vasomotores del corazón.

4.<sup>a</sup> La acción favorable del sulfato de atropina, después de la administración de fuertes dosis de meconato de morfina, es probablemente debida á la acción que el sulfato de atropina ejerce sobre los vasos sanguíneos. Produce su contracción y disminuye así el peligro de muerte causado por la congestión cerebral y espinal; congestión que sobreviene, como es sabido, después de la introducción en la economía de dosis tóxicas de meconato de morfina. Se puede, por consecuencia, obrar (hasta cierto punto que estas experiencias no indican de una manera precisa) estimulando

la acción del corazón por el nervio simpático, y oponiéndose á esa tendencia á morir, causada por la falta de respiración observada después de las fuertes dosis de morfina.

Según estas conclusiones, se puede ver cómo el opio no es ya, como se ha creído por mucho tiempo, el antagonista de la belladona, y ésta no se opone sino muy poco (*with in limited area*) á la acción nociva del opio administrado á dosis tóxicas. M. Gubler es el primero que en Francia ha hecho constar este hecho; los trabajos ingleses no hicieron más que confirmar lo que enseñó hace ya muchos años. (*Bull. de Thér.*, 1875, tomo LXXXVIII).—*British Medical Journ.*, octubre y diciembre, 1874; enero, 1875).

Por su parte, el doctor Heaton ha publicado, en el *Medical Times* de 1875, la observación de un carretero que envenenado con el láudano debió su curación á inyecciones de atropina. Teóricamente, el doctor Heaton concluye que el opio no ha dejado de ser el antídoto de la belladona, en tanto que se sigue tomando á dosis máximas. Admite que el delirio causado por la belladona puede calmarse con el opio; pero si la atropina ha llegado al periodo de estupor, los efectos del opio se unirán á los efectos de la belladona y no harán sino aumentar el coma.

en Francia, y Oliver (*a*), en Inglaterra, han hecho ver cuán ventajoso era en ciertos casos servirse de inyecciones hipodérmicas de una mezcla de atropina y de morfina. Yo uso, pues, estos dos alcaloides, y he aquí la fórmula que aconsejo:

Clorhidrato de morfina. . . . .	10 centigramos.
Sulfato neutro de atropina. . . . .	1 —
Agua de laurel-cerezo. . . . .	20 gramos.

Un gramo de esta solución contiene medio centigramo de morfina y medio miligramo de atropina. Inyectaréis la totalidad de la jeringa y obtendréis á menudo, gracias á esta provechosa asociación, resultados más activos que con la morfina usada sola, y esto en los enfermos más susceptibles á este alcaloide.

Cuando no os sirváis de la morfina en inyecciones subcutáneas, emplead las preparaciones opiáceas al interior; todas podrán daros favorables resultados: láudano de Rousseau ó de Sydenham, jarabe de opio, etc.; pero sobre todo dad, ora las píldoras de extracto tebaico (1) de 1 á 5 centigramos, ora las gotas negras inglesas. Este vinagre de opio, excelente preparación, se prescribirá á la dosis de 2, 3 ó 4 gotas en el agua azucarada ó tisana de valeriana (2).

Como veis, contra la disnea y la anemia cerebral,

(1) Extracto tebaico, extracto de opio, extracto gomoso, extracto acuoso (Códex francés):

Opio de Esmirna cortado ( <i>papáver somniferum</i> ) . . . . .	1
Agua destilada. . . . .	12

Se administra en píldoras (0,05 á 0,10) ó en poción; en aplicaciones

externas (emplastos, pomadas, glicerolados).

El extracto de opio contiene morfina y codeína, al estado de meconatos; pero está privado en parte de la narcéina, meconina narcotina, tebaina y materia grasa y resinosa.

(2) Gotas negras inglesas (Black-drops):

(a) Gros (C.), *Alger médical*, 1875.—De Fourcault, *Mouvement médical*, 1875.—Oliver, *The Practitioner*, 1876.