

brimientos de la química en los derivados de la brea de hulla, y que ha constituido uno de los grupos más importantes de la medicación antitérmica.

De la kairina.

Aplicada por primera vez por Filehne (de Erlangen), al que se deben los primeros estudios de gran número de estos cuerpos, la kairina, ó más bien el metiluro de oxiquinoleina, se administra en sellos medicamentosos de 50 centigramos. Filehne quiere que se tome así cada hora uno de estos sellos. Al cabo de cuatro horas, el descenso de la temperatura es de dos á tres grados; este descenso va precedido de un sudor abundante y de un verdadero calosfrío. Esta acción térmica es, por lo demás, muy pasajera, y para conseguir un descenso duradero hay que repetir á cada instante este medicamento. Además del inconveniente que resulta de este efecto pasajero y de los sudores que determina, la kairina tiene también una acción directa sobre la sangre. En sus experiencias en los animales, Hallopeau y Girat han encontrado siempre alterada la sangre, y Brouardel y Paul Loyer han demostrado que la kairina rebajaba la tempera-

pasa de 1 gramo por kilo del peso del cuerpo del animal. Brouardel y Paul Loyer han encontrado siempre methemoglobina en los animales á

los que se administraba la kairina. Esta, como la tallina, no tienen ningún efecto sobre las fermentaciones (a).

(a) Wilh. Filehne, *Weiteres ueber kairin und analoge Korper* (Woch., núm. 6, pág. 77, 5 de febrero de 1883); *Ueber den Unterschied der Wirkung zwischen dem Kairinmuriat* (Woch., núm. 16, pág. 238, 16 de abril de 1883).—Ewald, *Temperatur-Curven welche die Temperatur herabsetz. Wirkung des kairin zeigen* (Woch., núm. 24, pág. 387, junio de 1883).—Varaglia, *Nota sulla kairina* (Gaz. delle clin., XIX, núms. 24-25).—Knabe, *Note sur l'action antifebrile de la kairine* (Med. Wiest., núm. 22, 1883).—W. Jouk, *La kairine comme remède antifebrile* (Med. Wiest., núm. 28, 1883).—Hallopeau, *Sur un nouvel antipyrétique, le chlorhydrate de kairine* (Soc. Méd. des hôp., 23 de marzo de 1883, y Bull. de Thérap., tomo CIV, 1883, pág. 241).—V. Patella, *De quelques agents antiseptiques* (Gaz. med. ital. delle prov. Ven., 25 de abril de 1883).—Guttman, *Berliner klinische Wochenschrift*, núm. 31.—Gottlieb Merkel, *Deutsches Archiv für klinische Medicin*.—Girat, *Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique du chlorhydrate de kairine* Tesis de Paris, 1883, núm. 230.

tura disminuyendo el poder respiratorio de la sangre.

La tallina tiene muchos puntos de contacto con la kairina (1); pertenece como ella á la serie aromática, y su verdadero nombre químico sería el siguiente: la *tetrahidroparametiloxiquinolina*, y al tener en cuenta lo largo de este nombre, comprenderéis la ventaja de que le hayamos sustituido con la palabra tallina (*thallus*, ramo verde), que procede de la coloración verde esmeralda que toma esta sustancia en presencia del percloruro de hierro. No olvidéis, en efecto, que todos los derivados de la serie aromática toman un color especial con el percloruro de hierro; así es que la kairina da una coloración moreno-oscura, el ácido salicílico un color violáceo, la antipirina un color rojo brillante, y esta es una reacción que os permitirá siempre reconocer los indicios de estas sustancias en las orinas.

La tallina, como ha demostrado Jacksch (de Viena), rebaja la temperatura aun á la débil dosis de 0^{gr},25 á 0^{gr},50; os aconsejo no pasar de esta dosis en las veinticuatro horas, porque su poder antitérmico es considerable, y Jaccoud, con un gramo de esta sustancia, vió descender la temperatura de un tuber-

De la tallina.

(1) La tallina ha sido introducida en la terapéutica por Jacksch (de Viena). Se puede utilizar el sulfato ó el tartrato de tallina, siendo sobre todo el primero el más empleado. Se le administra en sellos medicamentosos á causa de su gusto desagradable, y cada sello contiene 25 centigramos de este cuerpo. Jaccoud ha dado á un tuberculoso hasta un gramo por dosis de 25 centigra-

mos, obteniendo un descenso de 5^o,6, de manera que la temperatura del enfermo bajó á 32^o,4; es, pues, un poderoso antitérmico, que hay que usar con cuidado, siendo necesario no pasar de 50 centigramos al día en dos tomas.

Brouardel y Loyer afirman que la tallina destruye la hemoglobina; además, este medicamento no es antifermentescible (a).

(a) Rudolf von Jacksch, *Thallin ein neues Antipyreticum* (Wr. med. Woch., núm. 18, 1884).—Huchard, *Sur un nouvel antipyrétique, la talline* (Union méd., núm. 2, 3 de enero de 1885, pág. 13).—Jaccoud, *Température fébrile et antipyrétique* (Gaz. des hôp., 25 de junio de 1885, pág. 597).—Dujardin-Baumetz, *Des nouveaux médicaments antithermiques* (Bull. de chir., 1885, tomo CIX).—Brouardel y Paul Loyer, *De la kairine et de la thalline* (Soc. de biol., 1885).

culoso hasta 32°4. Huchard, que fué el primero que la introdujo en Francia, ha obtenido los mismos efectos que el médico de Viena, y yo mismo he observado los efectos antitérmicos poderosos de esta sustancia; únicamente que, como la kairina, la tallina parece obrar sobre el líquido sanguíneo, y según Brouardel y Loye destruye la hemoglobina. Todos estos medicamentos que obran sobre la temperatura disminuyendo el poder respiratorio de la sangre deben desecharse de la terapéutica, porque aumentan más todavía las profundas modificaciones que determinan en el líquido sanguíneo las enfermedades infecciosas.

Del ácido fénico.

Al lado de estos medicamentos colocaré el ácido fénico, sobre el que insistiré más extensamente á propósito del tratamiento de la fiebre tifoidea; pero este ácido fénico es un medicamento que constituye un grupo intermedio entre los agentes antitérmicos que obran directamente sobre la sangre y los que, por el contrario, tienen una acción electiva sobre el eje cerebro-espal. El ácido fénico obra, en efecto, á la vez sobre el poder respiratorio de la sangre y sobre los centros nerviosos calorígenos, de tal suerte que su acción tóxica en los animales está caracterizada por alteraciones profundas de la sangre y por fenómenos convulsivos. El ácido fénico es un poderoso antitérmico, solamente que es peligroso, porque con el descenso enorme de la temperatura que produce determina también fenómenos de colapso y de congestiones viscerales que vienen á agravar en notables proporciones los síntomas de adinamia tan frecuentes en las fiebres infecciosas.

En el mismo grupo de medicamentos que obran á la vez sobre el sistema nervioso y sobre la sangre se debe colocar la acetanilida, de que os he hablado á propósito de los medicamentos analgésicos. Aplicada primeramente al tratamiento de las fiebres por Hepp

y Kahn (de Estrasburgo), lo que hizo dar á esta sustancia el nombre de antifebrina, este medicamento ha pasado rápidamente al grupo de los analgésicos, porque, como he demostrado, si la acetanilida es un poderoso antinervino y un antitérmico muy mediano, es á causa de su acción desigual.

Con el ácido fénico se coloca la resorcina, que forma también parte de los fenoles y de los oxifenoles. Esta sustancia, que hemos estudiado por primera vez en Francia Hipócrates Callias y yo (1), y que Andeer ha introducido en la terapéutica como un poderoso aséptico, ha sido también aplicada al tratamiento de las fiebres; pero su acción antitérmica es pasajera, y como han demostrado Desnos y su discípulo Peradón, es necesario llegar á 8 ó 10 gramos del medicamento en las veinticuatro horas para conseguir un descenso real de temperatura. Esta dosis es muy elevada comparada con los efectos tóxicos de esta sustancia, porque he demostrado por experiencias en los

De la resorcina.

(1) En Alemania se ha recomendado mucho el empleo de la resorcina, y Lichtheim afirma que, administrada á la dosis de 2 á 4 gramos, la resorcina produce un descenso muy notable de la temperatura en la fiebre tifoidea. Dujardin-Beaumont é Hipócrates Callias han obtenido poco efecto con ella en el reumatismo y en la fiebre tifoidea; es verdad que sólo la administraban á dosis débiles de 50 centigramos á 1 gramo.

Desnos y Peradón la han administrado en la fiebre tifoidea á la dosis masiva de 2 ó 3 gramos, renovada dos ó tres veces al día, á fin de

dar de 6 á 8 gramos de resorcina en las veinticuatro horas.

Han obtenido así en la fiebre tifoidea un descenso real de la temperatura, pero esta acción es poco durable.

Dujardin-Beaumont y Callias han demostrado que la resorcina era tóxica en el perro á la dosis de 30 centigramos por kilogramo del peso del cuerpo; pero el hombre parece mucho más susceptible que los animales á la acción de la resorcina. Murrel ha observado, en efecto, un caso en el que 2^{gr},50 de resorcina determinaron accidentes de suma gravedad (a).

(a) Dujardin-Beaumont y Callias, *Bull. de Thérap.*, junio y julio de 1885.—Murrel, *A case of Poisoning by resorcine (Med. Times and Gazette*, octubre de 1881, pág. 486) — Peradón, *Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique de la résorcine*. Tesis de París, 1882, pág. 217.

animales que en el perro, á la dosis de 30 centigramos por kilogramo del peso del cuerpo, se observan accidentes convulsivos y la muerte si la dosis llega á 90 centigramos. La resorcina parece obrar, sobre todo, sobre los centros nerviosos calorígenos; pertenece á un grupo de medicamentos antitérmicos que tienen una acción electiva sobre el sistema nervioso, cuyos tipos completos son la quinina, el ácido salicílico y la antipirina.

De la quinina.

La quinina, cuya historia me propongo trazar por completo á propósito de la fiebre intermitente, es muy inferior, como no puede menos de reconocerse, como antitérmica á los medicamentos de la serie aromática, pero no por eso deja de tener una acción real sobre la temperatura. Para obtener esta acción se ha tratado de elevar la dosis, y entonces sobrevienen síntomas cerebrales que caracterizan la acción fisiológica y tóxica de este alcaloide.

Del ácido salicílico.

Estos mismos efectos cerebrales los encontramos con el ácido salicílico, que también pertenece á la serie aromática y es un poderoso agente antitérmico, del que os hablaré con más extensión cuando me ocupe en la próxima lección del tratamiento de la fiebre tifoidea.

De la antipirina.

La antipirina es de reciente descubrimiento (1). Introducida en la terapéutica por Filehne (de Erlangen), al que ya debemos la kairina, la antipirina ha

(1) La antipirina ha sido descubierta por Knorr en 1884 mezclando la fenilhidrosina y el éter acetilacético.

Se obtiene así, pues, la metiloxiquinina, que tiene por fórmula $C^{10}H^{10}Az^2O$, y calentando una mezcla á partes iguales de esta sustancia con el alcohol metílico se obtiene entonces la dimetiloxiquinina, que es la antipirina.

Se presenta bajo la forma de un polvo blanco que amarillea rápidamente al aire. Este polvo es inodoro, tiene un sabor un poco amargo y aromático. Cuando se hace reaccionar el percloruro de hierro, y en seguida el ácido sulfúrico sobre los diferentes antitérmicos, se obtienen las reacciones siguientes, como ha demostrado bien Bardet operando como sigue.

sido descubierta en 1884 por un químico de Munich, Ludwig Knorr. Su nombre verdadero, bajo el punto de vista químico, es el de *dimetiloxiquinina*. Este cuerpo se presenta bajo la forma de un polvo blanco soluble en el agua, lo que permite administrarlo en inyecciones subcutáneas ó en enemas. Constituye el más poderoso antitérmico conocido, siendo á la vez el menos peligroso, porque es menos tóxico que todos sus congéneres de la serie aromática, y, por ejemplo, es necesario llegar á 1^{er},50 por kilogramo del peso del cuerpo, como han demostrado las expe-

A 2 centímetros cúbicos de una solución al milésimo añade una gota de percloruro de hierro, en seguida otra gota de ácido sulfúrico concentrado, y he aquí las coloraciones que se obtienen:

	Percloruro de hierro.		Acido sulfúrico.
Acido fénico	Azul,	vuelve á	Amarillo.
Acido salicílico	Azul violeta		Nada.
Kairina	Moreno claro,	vuelve á	Rojo púrpura.
Antipirina	Rojo oscuro		Nada.
Quinina	Nada		Nada.

Huchard ha sido el primero que ha estudiado en Francia la acción fisiológica y terapéutica de la antipirina. Filehne administraba la antipirina de la manera siguiente: daba dos gramos; después, al cabo de cuatro horas, administraba una nueva dosis de otros dos gramos, y en fin, á las cuatro horas otra dosis de un gramo, y obtenía así un descenso de la temperatura que duraba veinticuatro y hasta cuarenta y ocho horas.

A estas dosis la antipirina produce sudores abundantes y una depresión general de las fuerzas.

Daremberg da dosis mucho más considerables y administra hasta 6 gramos al día de antipirina á los tuberculosos, que hace tomar sobre todo durante los períodos de apirexia.

Dujardin-Beaumetz y Huchard dan dosis mucho menores, de 50 centigramos á 1 gramo.

La dosis tóxica de la antipirina es muy elevada, y en el conejo hay que llegar á 1g,50 por kilogramo del peso del cuerpo para obtener accidentes tóxicos mortales, como han demostrado las experiencias de Huchard, Arduin y Ballacey (a).

(a) Dujardin-Beaumetz, *De l'antipyrine* (*Soc. de Thérap.*, 24 de diciembre de 1884).—Huchard, *De l'antipyrine* (*Union méd.*, 169, 172, 1884).—Arduin, *De l'antipyrine*. Tesis de París, 1885, núm. 50, y *Bull de Thérap.*, 1885, tomo CVIII, pág. 241.—Ballacey, *Etude sur l'antipyrine*. Tesis de Montpellier, 1885.—Daremberg, *De l'antipyrine chez les tuberculeux* (*Bull. de ther.*, 1885, tomo CIX, 30 de julio de 1885).

riencias de Huchard y de Arduin en el conejo, para obtener fenómenos tóxicos caracterizados por síntomas convulsivos y paralíticos. En el hombre se puede administrar la antipirina hasta 6 gramos en las veinticuatro horas; pero dosis mucho menores bastan para rebajar la temperatura, y se puede así, dando de 50 centigramos á 1 gramo cada seis horas, ver descender la temperatura á la cifra normal en las pirexias más violentas.

En vez de cerrarse esta larga lista de los antitérmicos la vemos aumentarse cada día, pues se ha propuesto la antitermina que no sería sino el anhidrido del ácido *fenilhidrasino levúlico*; también se han propuesto las fenacetinas ó acetfenetidinas en número de tres: la ortoacetfenetidina, la metacetfenetidina y la paracetfenetidina. Todos estos medicamentos tienen propiedades antitérmicas evidentes, y obran todos dirigiendo su acción sobre el eje cerebro-espinal y sobre los centros térmicos. Son necesarias investigaciones ulteriores para establecer el lugar que deben ocupar definitivamente estos nuevos antitérmicos en nuestro arsenal terapéutico.

Todos estos medicamentos antipiréticos que pertenecen á la serie aromática son, excepto la kairina y la tallina, sustancias antifermentescibles, lo que viene á apoyar hasta cierto punto la hipótesis de los fisiólogos, que han comparado el proceso febril con un proceso de fermentación.

Estamos, pues, hoy en posesión de medicamentos que sin producir desórdenes graves de la economía nos permiten hacer descender á la normal las temperaturas más elevadas. ¿Qué ventajas obtendremos de estos nuevos antitérmicos?

Solamente el porvenir podrá responder á esta cuestión; pero lo que importa saber es que haciendo desaparecer la fiebre no hacemos desaparecer la enfer-

medad. Es un grande y profundo error el cometido por los pretendidos renovadores de la terapéutica, que han sostenido que haciendo desaparecer la fiebre se yugulaba la enfermedad: no hay nada de eso; podemos en la fiebre tifoidea, como en la pneumonía, hacer que verifiquen su evolución estas dos enfermedades con una temperatura inferior á la normal; pero no por eso nuestros enfermos dejarán de tener una fiebre tifoidea y una pulmonía, ni dejarán tampoco de estar expuestos á las graves consecuencias de estas dos afecciones.

Los medicamentos antitérmicos, en una palabra, pertenecerán en adelante á la medicación de los síntomas, y así como tratamos el delirio, la adinamia y los demás síntomas de la fiebre, combatiremos también la exageración de la temperatura, de tal suerte que no hay, propiamente hablando, medicación antitérmica, sino una medicación antihipertérmica, como ha dicho perfectamente Huchard.

Tales son, señores, las consideraciones que quería presentaros sobre la fiebre, considerada bajo el punto de vista terapéutico. En las lecciones que sigan vamos á hacer numerosas y prácticas aplicaciones de los hechos que de este examen general se deducen, y veréis entonces la importancia de las consideraciones en que acabo de entrar.