

Chy

29/10/17

18506-43

ESTUDIO COMPARATIVO
DE LOS EFECTOS TÓXICOS

PRODUCIDOS

POR LOS COLIRIOS DE ATROPINA Y DUBOISINA.

POR

EMILIO ALVARADO

OCULISTA DE PALENCIA.

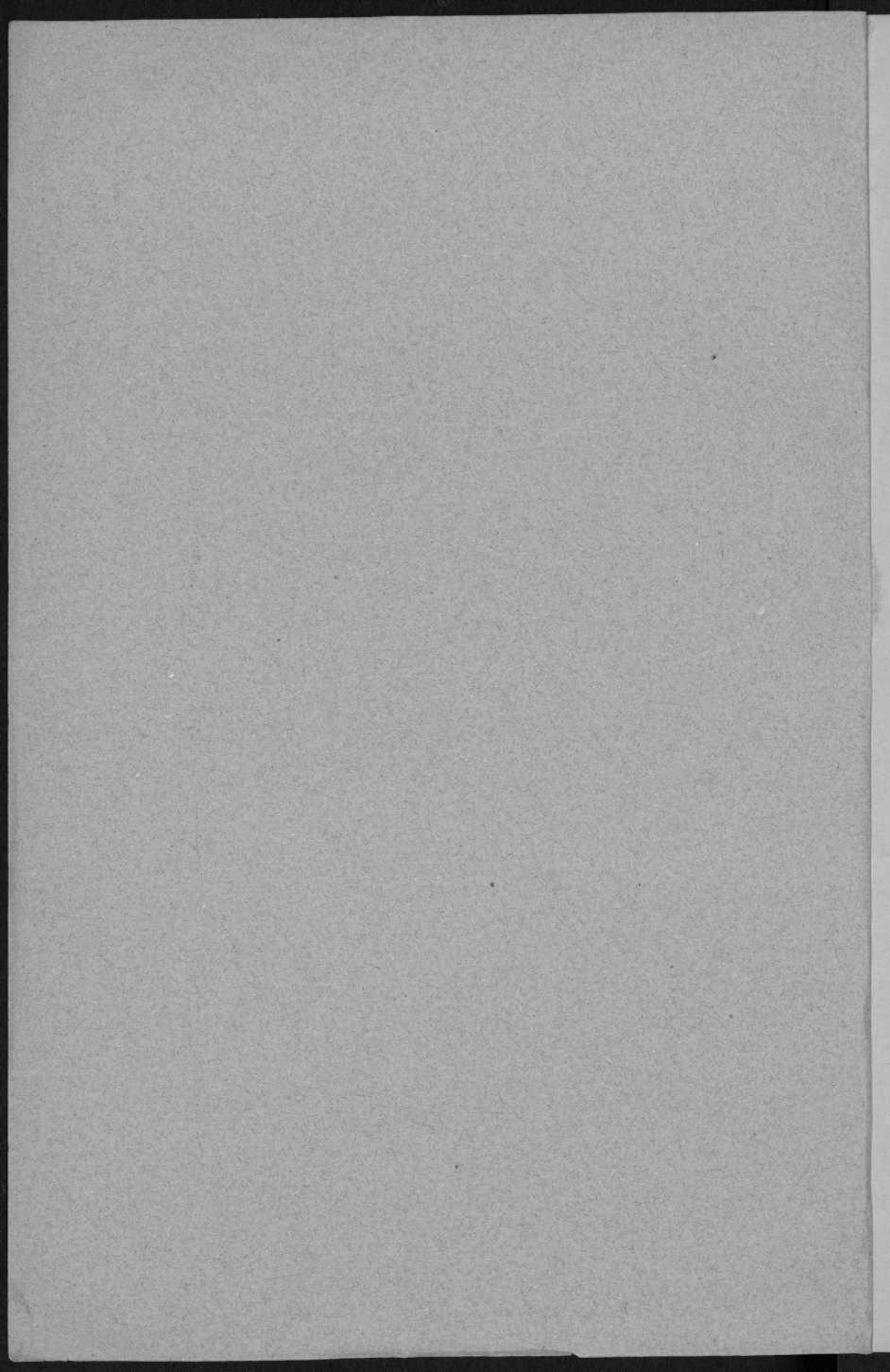


VALLADOLID:

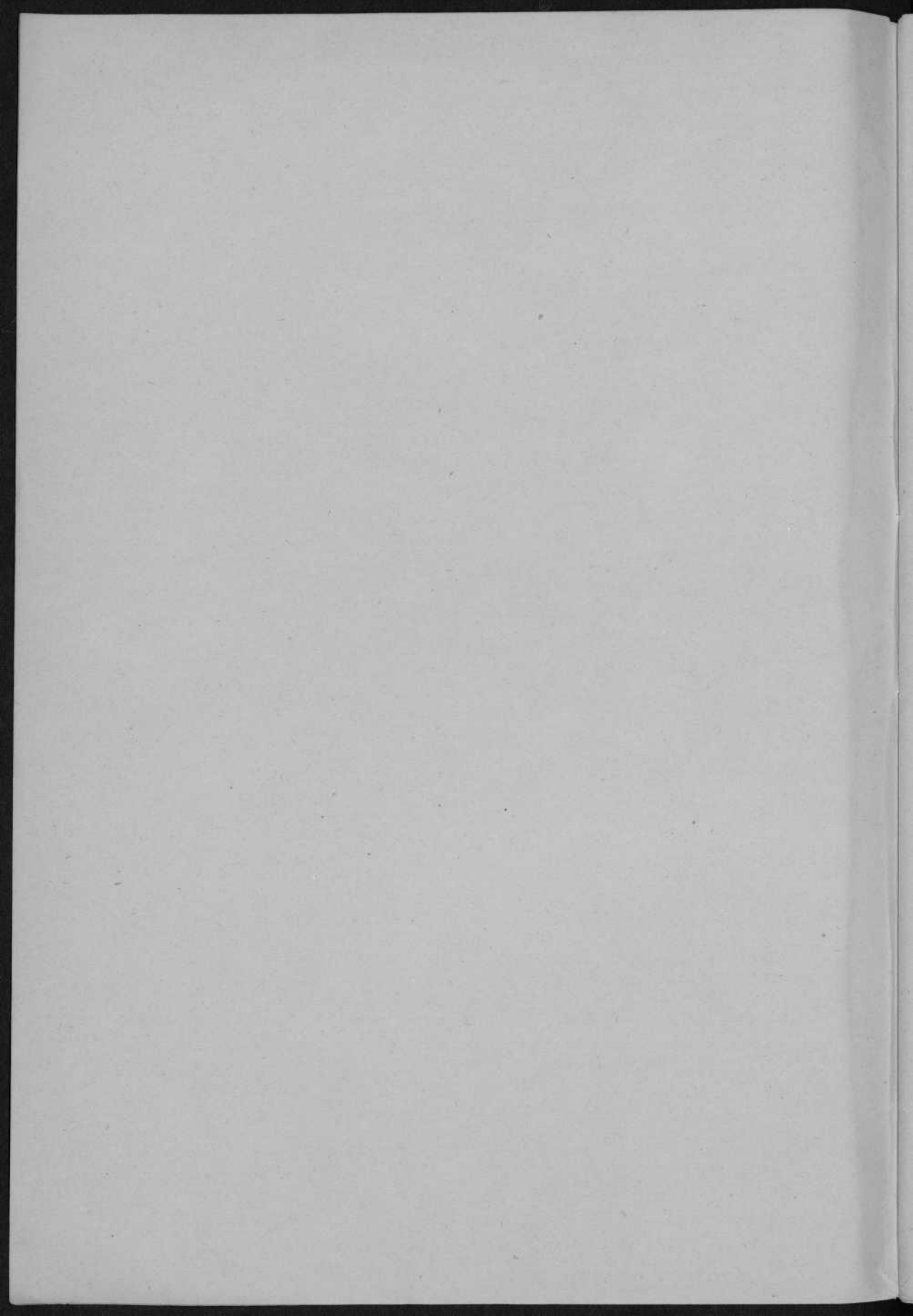
IMPRESA, LIT. Y LIBRERIA DE GAVIRIA,
IMPRESOR DEL ILUSTRE COLEGIO DE ABOGADOS.
ANGUSTIAS 1 = SAN BLAS J.

1881.

3



18806-13



THE UNIVERSITY OF CHICAGO

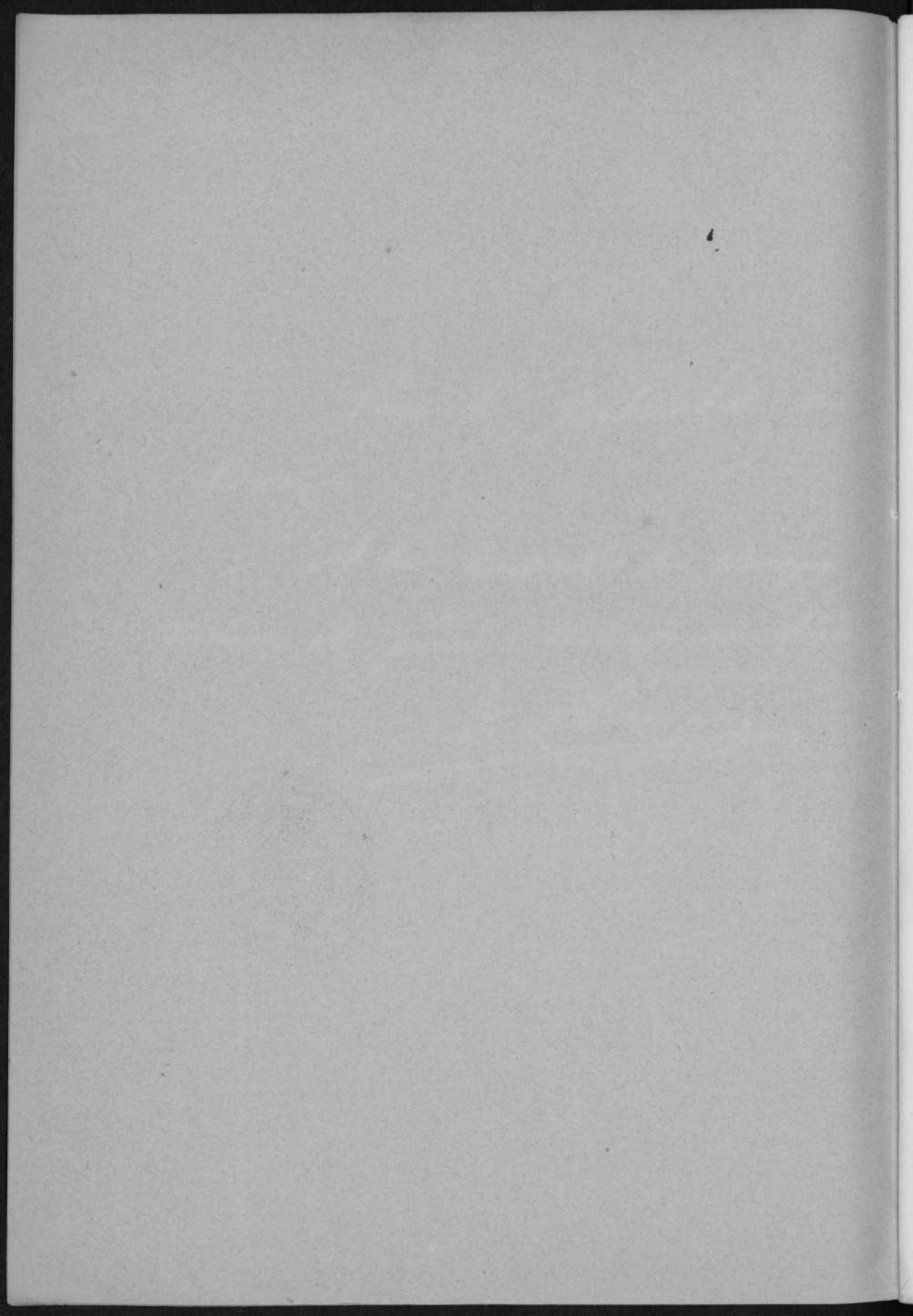
PHILIP H. THOMPSON

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

PHILIP H. THOMPSON

CHICAGO, ILLINOIS

CHICAGO, ILLINOIS



ESTUDIO COMPARATIVO
DE LOS EFECTOS TÓXICOS

PRODUCIDOS

POR LOS COLIRIOS DE ATROPINA Y DUBOISINA.

POR

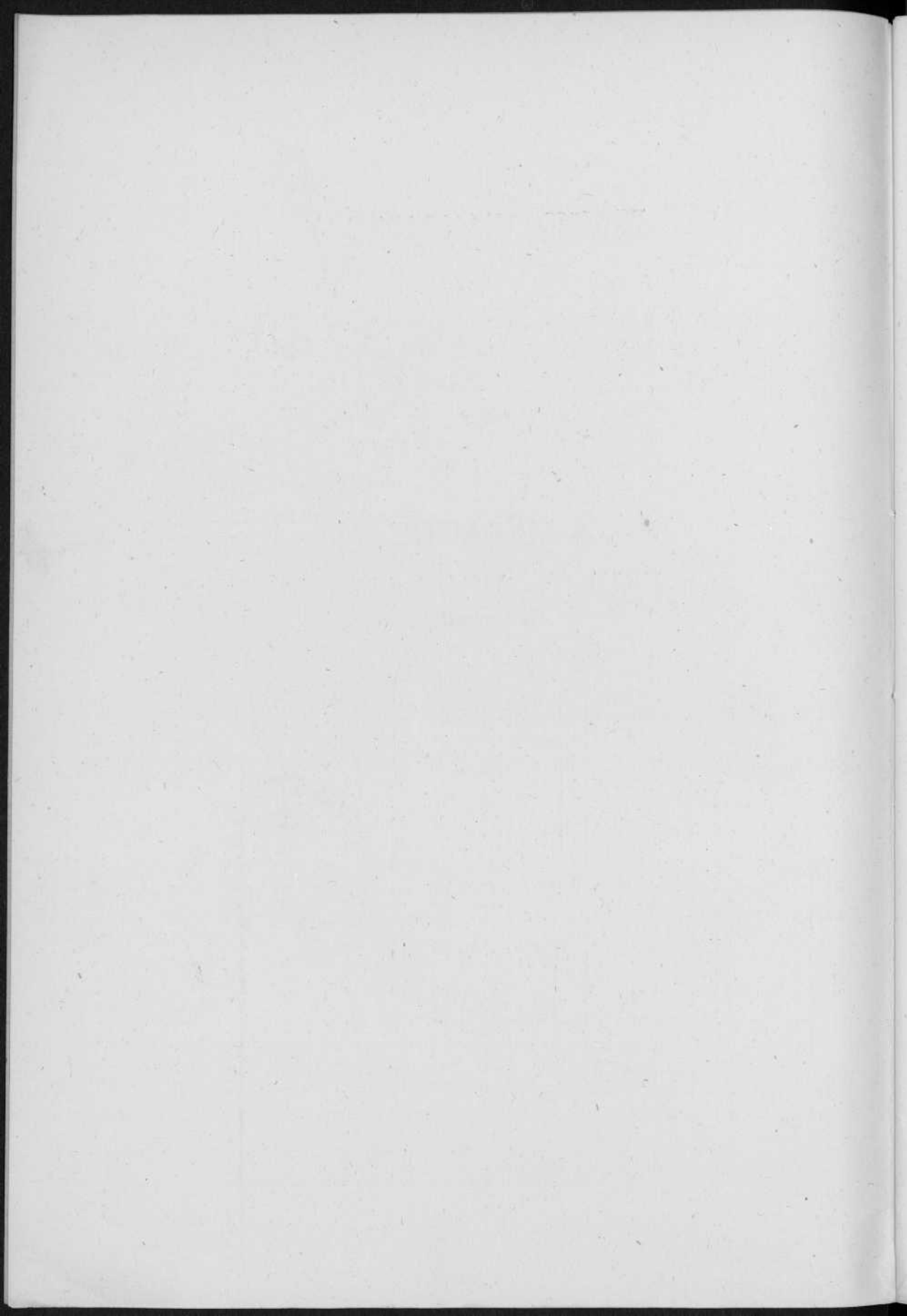
EMILIO ALVARADO

OCULISTA DE PALENCIA.



VALLADOLID:
IMPRESA, LIT. Y LIBRERIA DE GAVIRIA,
IMPRESOR DEL ILUSTRE COLEGIO DE ABOGADOS.
ANGUSTIAS 1 = SAN BLAS 7.

1881.



A MI PADRE.

— — — — —
Reuerdo.

Emilio.

Para la Biblioteca de
Burgos.

A la Ciudad de Burgos
dedica el primer trabajo su hijo

D. Alvarado

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS TÓXICOS

PRODUCIDOS

POR LOS COLIRIOS DE ATROPINA Y DUBOISINA.

No es mi objeto al emprender este trabajo rebajar en lo mas mínimo la importancia del alcaloide obtenido por Petit y Gerrard del extracto de las hojas de la *Duboisia mioporoides* pues reconozco de buen grado la utilidad que puede reportar al oftalmólogo, cuando este quiera obtener una pronta parálisis de la acomodación, ó cuando en vista de los accidentes que la atropina provoca, se vea imposibilitado de continuar empleando el mejor midriático conocido hasta el descubrimiento de la *Duboisia*, ni me propongo tampoco negar en absoluto que el alcaloide de la belladona, obra en algunos individuos por su idiosincrasia particular produciendo los peligrosos accidentes que voy á señalar, pues no hace mucho tiempo aun que despues de una sola instilación de tres ó cuatro gotas de una débil disolución de atropina tuve ocasion de observar los primeros efectos de la intoxicación por este alcaloide, en una niña de 11

años, á la que algunas horas antes habia practicado la discision de una catarata traumática. Lo que me propongo es demostrar, primero; que siendo la accion fisiológica de la *Duboisina* semejante sino idéntica á la de la atropina, y sus efectos mucho mas enérgicos (Sidney-Ringer (1), Gubler (2), Morris (3), pues que con pequeñas dósís de la primera pueden obtenerse los mismos resultados que con mayores dósís de la segunda, tiene necesariamente que producir las mismas complicaciones: y segundo, que si bien la atropina ha dado lugar á que Richet, Laurencó, Kühel, Schmid, H. Cohn y T. Corner (4), se ocupen de ella citando algun caso de intoxicacion atropínica, esta sobreviene muy excepcionalmente (5), y es tan fácil evitar y aun combatirla una vez que se haya presentado, que no es á mi juicio causa suficiente para olvidar una sustancia que tantos servicios ha venido prestando y prestará en lo sucesivo, y mucho menos se piense en sustituirla con otra, cuya accion fisiológica es mas enérgica y la cual si en muchas ocasiones puede ser muy útil, bajo el punto de vista que voy á estudiarla, es mas á menudo perjudicial que la atropina, como lo demostrarán los datos que mas tarde espondré.

Los fenómenos generales de intoxicacion que los colirios de atropina provocan algunas veces despues de su uso mas ó

(1) The lancet. Marzo de 1878.

(2) Journal de therapeutique, 10 Mayo de 1878.

(3) id. id. 10 Noviembre de 1880.

(4) Véase la coleccion de los Annales d'oculistique.

(5) Homberger, Soelberg Wells, Sones, mi padre y hermano, nunca han visto en su práctica ni un solo caso de intoxicacion por la atropina (empleada en colirio). Ferradas que como Homberger aplica en muchos casos la atropina en polvo sobre la conjuntiva, nunca ha visto sobrevenir complicacion alguna. Delgado Iugo que hacia mucho uso de los colirios de atropina, dice en su traduccion al Wecker, que en su clínica no ha visto la intoxicacion.

menos prolongado, están caracterizados por sequedad de boca y garganta, dificultad de hablar y deglutir, pérdida del gusto, náuseas, vómitos, aceleración del pulso, aumento de la temperatura, dilatación pupilar, erupción escarlatiniforme, delirio alegre ó furioso, tendencia al sueño, síncope, pérdida mas ó menos completa de la sensibilidad y motilidad, y varios otros. Localmente se le acusa de predisponer al glaucoma, agravar este cuando se hace uso de ella en un ojo glaucomatoso, producir trastornos visuales y por último alteraciones de la conjuntiva (*conjuntivitis foliculosa* (1), *granulosa*) (2) de las vías lagrimales (*lágrimeo inflamación del saco*) (3) y párpados (*chalaciones* (4), *erisipela* (5), *edema y eccema*) (6) que hacen insoportable el uso de esta sustancia.

Los fenómenos generales de intoxicación atropínica provocados casi siempre por la absorción del medicamento que mezclado con las lágrimas desciende por los puntos lagrimales á la faringe y de esta al estómago, son debidos á una idiosincrasia particular de los individuos sometidos á la acción de este alcaloide, ó al abuso de soluciones muy concentradas del mismo. Los accidentes glaucomatosos producidos por el aumento de la presión intraocular obedecen á una acción fisiológica especial que la belladona y sus preparados ejercen en los vasos y nervios que se distribuyen en las diferentes membranas del ojo, sobre todo en la coroides; los trastornos visuales tienen lugar, unos, á consecuencia de la parálisis de las fibras circulares

(1) Galezowski, Recueil d' ophthalmologie año 1875.

(2) Wecker, Tratado de enfermedades de los ojos.

(3) Galezowski, loc. cit.

(4) Seely, Annales d'oculistique año 1878.

(5) George Lauson, id. id. año 1871.

(6) Panas, Leçons sur les keratites.

del iris, y del músculo ciliar, y otros por la estupefacción (1) de la retina que ella provoca, y por último las alteraciones de las vias lagrimales, conjuntiva y párpados ya indicadas, tienen su origen en la irritación que la atropina produce sobre dichas partes cuando esta sustancia no es completamente pura, ó cuando, como muy bien dice M. Panas (2), sus disoluciones por hacer mucho tiempo que fueron preparadas se hayan descompuesto dando lugar á la formación de criptógamas microscópicas que dan al líquido una reacción ácida. Para evitar estos accidentes, algunos autores han aconsejado sustituir los colirios de atropina por los de duboisina que según ellos no producen nunca los efectos mencionados.

He dicho que es muy fácil evitar y aun combatir la intoxicación atropínica; lo mismo puedo decir respecto á los accidentes locales ú oculares, advirtiéndolo que me refiero exclusivamente en el tratamiento á los trastornos ocasionados por los colirios de atropina empleados localmente en las enfermedades de los ojos. Hablando de las causas que producen los fenómenos generales de intoxicación, decía que el medicamento mezclado con las lágrimas desciende por los puntos lagrimales á la faringe y de esta al estómago: nada más fácil para evitar estos accidentes que mantener los párpados separados del globo del ojo, haciendo después de algunos momentos que el líquido depositado con un pincel, en el fondo de saco conjuntival, se derrame por el ángulo externo (Sichel). Liebreich con este objeto hizo construir un aparatito *serre fines* al que no debe darse

(1) El Dr. Carreras Aragón cita en su notable obra de clínica oftalmológica un caso de amaurosis completa pasajera en un niño de 10 años que por equivocación se instiló unas gotas de un colirio que el Dr. Carreras había prescrito para una hermanita suya.

(2) Loc. cit.

importancia por no ofrecer ventaja alguna sobre el medio indicado y molestar á los enfermos á cada explicacion que de él se hace.

Las inyecciones hipodérmicas de morfina han conseguido la rápida cesacion de cuantos accidentes generales he visto consignados en las diferentes observaciones publicadas por los autores últimamente citados. En el único caso visto por mí, una pequeña dosis de morfina, bastó para calmar la agitacion y demás síntomas de que era presa la niña que he citado. El doctor Corona que ha hecho bastantes estudios experimentales sobre el particular, concluye diciendo en su trabajo del antagonismo entre la atropina y la morfina (1) que esta sustancia, es útil como antídoto en el envenenamiento por la atropina, pero que este alcaloide no puede nada contra el morfinismo. Ch. Olivier (2), cree existe verdadero antidotismo entre el opio y la belladona y apoya su opinion en 370 observaciones.

Entre la atropina y muscarina está fuera de duda que realmente existe antagonismo: Schmiedeberg, Koppe y Prevost (3) han probado por medio de numerosos experimentos que puede impedirse la muerte de un animal sometido á dosis tóxicas de atropina y viceversa.

La pilocarpina parece obrar de la misma manera. Purgesy (4) inyectó con feliz resultado un centígramo de pilocarpina dos veces en 20 minutos en un caso muy grave de intoxicacion por la atropina. Mis experimentos sobre el particular

(1) Dr. Corona. Journal de therapeutique 25 de Febrero de 1877.

(2) Charles Olivier id. id.

(3) Prevost. Archives de physiologie año de 1877. Memoria leida en el Congreso internacional de ciencias médicas de Génova, celebrado en Setiembre de 1877.

(4) Bibliografía de los Anales de Oculistica, correspondiente al primer semestre de 1880.

en varios animales no me han dado resultado alguno, si bien fueron en poco número y creo que algo incompletos en cuanto al procedimiento de experimentacion empleado.

El café obra tambien muy favorablemente. No cito otros medios de tratamiento, indicados solamente cuando la intoxicacion ha sido producida por la ingestion del veneno, pues en los casos de que me ocupo no ejerceria accion alguna.

Los accidentes locales pueden evitarse empleando el alcaloide químicamente puro y sustituyendo el agua por la vaselina con la que se obtiene una pomada que puede conservarse indefinidamente sin peligro de la menor alteracion. Además con el salicilato de atropina se llenan las mismas indicaciones sin ninguno de sus inconvenientes. La homatropina puede emplearse tambien con gran ventaja, pues aunque las dosis que se prescriban sean mayores que las de atropina es muy difícil provoque accidentes generales.

Se pueden además ensayar la daturina, hiosciamina y gelsemina que Jobert (1), Dor (2) y Sones (3) han empleado algunas veces con buen éxito, cuando á consecuencia de las irritaciones de que he hablado se veian obligados á suspender la atropina. Seely aconseja añadir á los colirios de atropina un ligero astringente.

Por último, si apesar de estas precauciones las irritaciones de la conjuntiva se repitiesen, debe abandonarse su aplicacion local sustituyéndolas por pomadas que se emplearán en fricciones alrededor de los párpados, y mejor con las inoculaciones de atropina aconsejadas por Henrí Peltier que se practican en

(1) Jobert, citado por Leblanc en su obra «Essai sur les modifications de la pupile.»

(2) Annales de' oculistique año 1875.

(3) Britich Medical Association. Agosto 8 de 1879.

la sien del lado correspondiente al ojo enfermo, del mismo modo que la vacunacion; este procedimiento ha dado muy buenos resultados en manos de M. Galezowski. Este autor, trata las conjuntivitis atropínicas por medio de las duchas de vapor, sirviéndose del vaporizador de Laurencó, y cauterizaciones con débiles soluciones de nitrato de plata (1).

Desde que en mi clínica empleo la *Duboisina* mas de la tercera parte de los enfermos sometidos á su accion han sido afectados de accidentes generales tan parecidos á los provocados por la atropina, que sería imposible distinguir en un caso de intoxicacion á cual de estas dos sustancias eran debidos. Casi siempre que he tenido ocasion de observarles, su intensidad y duracion ha sido proporcionada á la cantidad de alcaloide empleada; sin embargo, una misma disolucion á veces muy débil (de 25 miligramos á 5 centigramos en 30 gramos de agua) ha producido en algunos individuos síntomas de intensidad variable, mientras que para otros disoluciones muy concentradas (de 5 á 10 centigramos en 15 y 10 gramos de agua) han pasado completamente desapercibidas, lo que prueba que como para la atropina, existen idiosincrasias particulares que contraindican su uso.

Antes de entrar en mas detalles sobre los accidentes provocados por la *Duboisina*, creo conveniente hacer una reseña histórica de este alcaloide, dando además á conocer la parte de botánica y química, que me tomo la libertad de copiar al pie de la letra de un notable artículo del Dr. Fauqué, que vió la

(1) En muchos casos cuando sobrevengan accidentes glaucomatosos, puede suspenderse la atropina empleando en su lugar la eserina que se sabe disminuye la presión intraocular; si esto no fuera suficiente á detener los progresos del mal, puede practicarse una iridectomia aconsejada siempre en el glaucoma sobre todo en su principio.

luz pública en los números del *Recueil d'ophthalmologie de Galezowski*, correspondientes á los meses de Abril y Mayo de 1879.

HISTORIA (Fauque).

»Es en Australia donde se hicieron las primeras investigaciones acerca de este nuevo medicamento.

»En el año 1877 el Doctor Bancroff de Brisbanc, por instigacion del baron Von Mueller esperimentó sobre los animales las propiedades del extracto de la *Duboisia myoporoides*; tambien la empleó con éxito en el hombre, en algunos casos de afecciones oculares. Bancroff hizo conocer el resultado de sus investigaciones á la *Queensland philosophical Society*.

»El Dr. Fortescue, de Sidney, se entregó á experimentos análogos. Bajo la influencia de estas investigaciones, el empleo del extracto de *Duboisia* no tardó en generalizarse en Australia, hasta tal punto, que en Sidney y en Brisbanc la prefieren á la atropina.

»Gracias á un envio del Dr Fortescue en la primera quincena de Diciembre de 1877, el profesor Sidney-Ringer y el Dr. Tweedy, de Lóndres, pudieron estudiar el primero, los efectos fisiológicos del extracto de la *Duboisia*, mientras que el segundo en el servicio del *London Royal ophthalmic hospital*, procuraba determinar la influencia de esta planta sobre el órgano de la vision (1).

»Mr. Galezowski fué el primero que en Francia empleó el nuevo mi-driático y señaló los resultados obtenidos, en una comunicacion leída en la Sociedad de biologia (Sesion del 30 de Marzo de 1878) (2).

»M. A. Pettitt, ha aislado el alcaloide de *Duboisia* en el mes de Marzo de 1878 y descrito sus caracteres en la sesion de la Sociedad de Farmacia de París el 3 de Abril. El 3 de Abril igualmente, Mr. Gerrard presentó á la Sociedad de Farmacia de Lóndres, el alcaloide que acababa de aislar. Ambos químicos le llamaron *Duboisina*.

»El profesor Gubler experimentábale inmediatamente en su servicio y

(1) The Lancet, 2 de Marzo de 1878. Ringer, of *Duboisia Myoporoides* and its general physiological action.—Tweedy, on the mydriatic properties of *Duboisia*.

(2) *Gazzett des hopilaux*, 4 Abril 1878 et *Recueil d' ophthalmologie* 2^e fasc.

»reasumió las observaciones que habia recogido, ante la Sociedad de terapéutica (1).

»Por su parte los botánicos no olvidaron el estudio de la duboisina. Holmes por su parte dió ciertos detalles acerca de esta planta en la reunion solemne de la Sociedad de Farmacia de la Gran Bretaña, y por otra parte »Mr. de Lanesan ha descrito muy bien sus caracteres (2).

Hasta aquí lo dicho por Mr. Fauque, por lo que á mi toca, diré que cuando hacia el mes de Enero ó primeros dias de Febrero leia en el Journal de therapeutique la comunicacion leida de Mr. Galezowski sobre *Los peligros de los colirios de atropina*, ya habia observado en mi clínica algunos casos ligeros de intoxicacion por la *Duboisina*, y al ver asegurar en dicha comunicacion que los colirios de esta sustancia no producian nunca los peligrosos accidentes que los de atropina, me creí obligado á dar á conocer por la prensa el resultado de mis observaciones. Con este objeto y para asegurarme de si realmente los fenómenos observados en mi clínica en los enfermos sometidos á la accion del nuevo alcaloide eran debidos á él, me proporcioné alguna cantidad mas de *Duboisina* (que la casa Mialhe de París suministró á un droguero de Valladolid) con la cual empecé mis investigaciones á fines del año 1878 ayudado casi constantemente por el médico D. Faustino Diez, alumno interno entonces del hospital y las cuales presencié algunos dias el Profesor clínico de la Escuela de Valladolid Dr. D. Galo Zapatero. Circunstancias especiales ajenas á mi voluntad retardaron su publicacion que debió tener lugar en el mes de Marzo de 1879.

La Fraternidad médica de Valladolid, publicó parte de este trabajo el 16 de Diciembre de 1879.

El 26 de Febrero de 1879, Mr. Fauque presenta y sostiene

(1) Journal de therapeutique, 10 Marzo de 1878.

(2) Bulletin de therapeutique 30 de Abril de 1878.

su notable tesis de la *Duboisina* ante la Facultad de Medicina de Paris, y en ella cita dos observaciones recogidas en la clínica del Dr. Galezowski, de intoxicación por el alcaloide.

M. Swanzy, Netteleship, Story, Morris y Carl, citan también en diferentes publicaciones algunos casos de intoxicación.

Risley, Jones, Buffum, Landesberg y Wecker han escrito algunos trabajos en los que se ocupan de la acción de la *Duboisina* en las enfermedades de los ojos.

Por último en España han visto la luz pública varios artículos sobre el particular en los periódicos de Farmacia y Medicina, si bien han sido incompletos y traducidos de revistas extranjeras.

Los datos bibliográficos que colocaré al final completarán el estudio histórico de la *Duboisina mioporoides*.

BOTÁNICA (Fauque).

»La *Duboisia mioporoides*, R. Brown, es un arbusto de 4 á 5 metros de altura, derecho, que crece en Australia, en la Nueva Caledonia y en la nueva Guinea.

»El tronco y los ramos gruesos están recubiertos de una capa tuberosa, espesa, y resquebrajada. Los ramitos son rectos y están terminados por racimos cónicos de cimas unipares con flores blancas ó lilas, pequeñas y que persisten mucho tiempo. Las hojas son alternas, un poco recurrentes, sencillas, lisas, elípticas, lanceoladas y sin estípulos; su longitud es de 10 á 13 centímetros y su anchura en la parte media de $1\frac{1}{2}$ á 2 centímetros. El limbo es delgado firme, liso y amarillento; el nervio medio poco saliente, y los secundarios alternos y finos. Al nivel de las inflorescencias, las hojas pasan á bracteas cada vez mas cortas. Las flores son hermafroditas con receptáculo cóncavo.

»El cáliz es gamosépalo, regular, dividido en 5 dientes triangulares iguales. La corola es gamosépala tubulosa ligeramente bilabiada. El órgano masculino se compone de 4 estambres cuyos filetes es tánsoldados en el cuarto inferior del tubo de la corola. Son didínamos, el quinto no existe. Endlicher ha

figurado en su lugar un estaminoide reducido á una corta lengüeta. M. de Lessertour no ha encontrado este rudimento. El estambre está formado por un filete plano y una antera arriñonada dehiscente con una hendidura. El órgano femenino se compone de un ovario superior bilocular con estilo cilíndrico terminado por un estigma casi entero. Cada celda contiene una docena de óvalos anátropos insertados sobre la bóveda. El fruto es una baya bilocular negra, redondeada y del grueso de un guisante pequeño. Bajo los tegumentos duros y quebradizos, la semilla contiene un albúmen bastante abundante que encierra el embrión.

Segun estos caracteres la *Duboisia mioporoides* ha sido colocada por unos entre las escrofulariáceas y por los otros entre las solanáceas. En realidad esta planta constituye el punto de union entre ambas familias (Lessertour).

QUÍMICA (Fauque).

M. A. Petit, el honorable director de la Farmacia Mialhe, ha tenido la extremada cortesía de remitirme una nota que contiene numerosos datos bajo el punto de vista químico; el alcaloide sacado del extracto de hojas de *Duboisia mioporoides* ha sido obtenido al mismo tiempo por M. Petit en París y M. Gerrard en Lóndres. M. A. Petit disuelve el extracto en una pequeña cantidad de agua, añade un ligero exceso de bicarbonato de potasa y despues agita la mezcla con éter. Agitando el éter con agua á la cual se añade gota á gota ácido sulfúrico diluido y titulado, la *Duboisina* pasa al líquido acuoso y satura el ácido sulfúrico, formando sulfato neutro de *Duboisina*. Para obtener un producto mas puro, conviene tratar de nuevo el sulfato de *Duboisina* por el bicarbonato de potasa y el éter. El éter destilado abandona la *Duboisina* bajo la forma de una masa siruposa débilmente coloreada de amarillo con reaccion alcalina muy pronunciada.

M. Gerrard ha disuelto 65 gramos de extracto en 65 centímetros cúbicos de agua destilada y la disolucion ha sido adicionada con alcohol concentrado mientras este líquido ha producido precipitado. Este ha sido lavado con el alcohol y la solucion alcohólica destilada ha suministrado un nuevo extracto que se ha redisuelto en agua agitándole con amoniaco y cloroformo. Evaporando este, se ha obtenido un producto fuertemente alcalino con

»el aspecto de barniz. Es soluble en alcohol, eter, cloroformo, benzol, sulfuro, de carbono y agua.

»La *Duboisina* presenta algunas reacciones análogas á las de la atropina de las que difiere por los caracteres siguientes:

»1.º La solubilidad en el agua es dos veces mayor que la de la atropina (Petit, Gerrard).

»2.º Todos los esfuerzos hechos hasta ahora para obtenerla cristalizada han sido infructuosos (Petit).

»3.º Desvia á la izquierda el plano de polarizacion de la luz (Petit).

»4.º Satura los ácidos mejor que la atropina (Gerrard).

»5.º El ácido nítrico que no altera á la atropina da coloracion parda á la *Duboisina* (Gerrard).

»6.º Sometida á la accion del ácido sulfúrico concentrado, la atropina cambia de color; en caliente desprende un olor agradable y el líquido se enturbia. En igual caso la *Duboisina* toma un color pardo rojizo y en caliente se desprende un olor de ácido butírico: si se añade bicromato de potasa no forma óxido verde de cromo como la atropina y se desprenden vapores ácidos (Petit, Gerrard).

»7.º Cuando se les hace hervir ambos alcaloides con la varita la atropina da olor de esencia de gualteria y la *Duboisina* un olor desagradable (Gerrard) (1).

»Las sales de *Duboisina* son muy solubles en el éter. M. Gerrard ha preparado pequeñas cantidades de sulfato, clorhidrato, nitrato, fosfato, acetato, bromhidrato y tartrato. El sulfato y el bromhidrato son los únicos que han parecido cristalizables.

»Por el contrario M. Petit ha obtenido hermosos cristales de cloruro doble de oro y *Duboisina*, preparando grandes cantidades de sulfato de *Duboisina*, obtiene facilmente esta sal bajo la forma de masas cristalinas compuestas de agujas finas (Petit).

Despues de la tesis del Dr. Fauque se han hecho muchos trabajos en todo lo que se refiere á la *Duboisina* así que hoy dentro del estudio químico puedo añadir que el Dr. Duquesnel (2)

(1) Gerrard, in *Pharmaceutical Journal*, Marzo y Abril de 1878. Resumido por Mehu Farmacéutico en jefe de el Hospital de Neker, en el *Bulletin general de therapeutique*, Abril de 1878.

(2) Duquesnel *Journal de therapeutique* 10 de Diciembre de 1880.

ha obtenido cristalizado el alcaloide de la *Duboisia mioporoides*. Este alcaloide en estado de pureza, cristaliza en finas agujas incoloras agrupadas alrededor de un punto central, es mucho menos soluble en el agua que el producto amorfo, forma con el ácido sulfúrico una sal neutra fácilmente cristizable, deliquescente y dotada de propiedades midriáticas muy enérgicas.

ACCIDENTES PROVOCADOS POR LA DUBOISINA.

Accidentes locales.

En algunos individuos las instilaciones de colirios de este alcaloide ejercen sobre la conjuntiva una accion irritante que se caracteriza por un ligero escozor acompañado de mayor lagrimeo y mayor bascularizacion de dicha membrana.

Tambien se presenta el edema del párpado como he tenido ocasion de ver en la enferma que cito en la observacion 5.^a: siempre que he observado estos accidentes su desaparicion ha coincidido con la supresion del colirio.

Accidentes generales.

Los primeros síntomas de intoxicacion, que se presentan generalmente á los 8 ó 10 minutos de la instilacion de algunas gotas de las disoluciones ya citadas, pero con mayor frecuencia, como es natural, si se emplean las mas concentradas, son sequedad de boca y garganta, cefalalgia comunmente muy ligera

y tendencia al sueño; no es raro sin embargo que á estos síntomas preceda como primera manifestacion un estado de debilidad general que muchas veces mis enfermos han atribuido á la falta de alimentos con los que creian poder combatirla. En los casos mas graves la sequedad de boca y garganta cuya mucosa adquiere una aridez y rubicundez extrema, se acentúa en tales términos, que la deglucion se hace difícil; el enfermo apenas puede hablar costándole gran trabajo responder á las preguntas que se le dirigen; no percibe el sabor de los alimentos y llega hasta perder el apetito. El número de pulsaciones que casi siempre aumenta desde el principio, en algunos individuos disminuye en los primeros momentos para aumentar despues, reduciéndose de nuevo y volviendo á su estado normal á las 20 ó 24 horas que cesan por completo todos los fenómenos de excitacion y depresion. Con el estado del pulso coincide el de la respiracion si bien ésta se afecta poco, notándose con mas frecuencia una ligera aceleracion. La piel que unas veces se ha visto pálida y otras encendida se cubrió en dos individuos de una erupcion particular, exactamente igual á la descrita por algunos autores que han tratado de la intoxicacion por la belladona.

En cuanto á los síntomas de intoxicacion que el sistema nervioso suministra son muy variados y numerosos; la primera manifestacion que de ellos tiene lugar y que unida á las demás que voy á describir indica una perturbacion mas ó menos profunda en el ejercicio de sus funciones, es una debilidad muscular muy notable; los enfermos experimentan vaidos; creen que cuantos objetos tienen á la vista se mueven á su alrededor y cuando se les hace mover de un sitio para otro, su marcha es insegura y vacilante como la de un hombre ébrio. La sensibilidad lo mismo que las facultades intelectuales se debilitan; uno de mis enfermos dejaba caer cuantas cosas cogía

con sus manos y al día siguiente del accidente no recordaba nada de cuanto el anterior le había sucedido. Otras veces la cefalalgia que he dicho es comunmente muy ligera, se presenta con cierta intensidad, el paciente es presa de un delirio especial, se agita, mueve sus brazos y piernas sin cesar, busca en el aire objetos que ve volar, trata de cogerlos y después de una penosa agitación cae en una especie de sopor que dura algunas horas.

Observación 1.^a

Timoteo Lajo, de 24 años de edad, natural de Simancas y residente en uno de los lugares próximos al puente de hierro de Valladolid, hacía mucho tiempo que asistía á mi clínica, sometido á un tratamiento cuyo agente principal era un colirio de atropina del que se le instilaban 3 ó 4 gotas todos los días: él fué el primer enfermo á quien prescribí la *Duboisina* haciendo uso de la siguiente fórmula:

Sulfato neutro de duboisina.. . . . 5 centigramos.
Agua destilada... 20 gramos.

A los 8 ó 10 minutos poco mas ó menos experimentaba sequedad y calor en la boca y garganta, náuseas, ligera cefalalgia y sueño. Estos accidentes se repetían cuantas veces se instilaba el colirio con el cual continué sin embargo, porque apenas le molestaba y su duración era poca, pero un día me dijo que el cuerpo se le había cubierto de unas manchitas rojizas y en efecto, la piel era asiento de una erupción escarlatíniforme perfectamente bien caracterizada, por lo que suspendí el colirio cesando entonces todos los accidentes. Al cabo de algun tiempo, disoluciones mas concentradas no le producían efecto alguno.

Observacion 2.^a

Matias Diez, de 25 años de edad, natural de Villalfeire (Leon) y de oficio labrador, se presentó á mi clínica el 12 de Febrero de 1879. Habia padecido hacia 8 meses una írido-coroiditis traumática á consecuencia de la cual existian exudaciones en todo el campo pupilar y por consiguiente una atresia completa de la pupila. Con objeto de ver si se obtenia la dilatacion de esta por algun punto, le instilé tres veces en media hora algunas gotas de la disolucion de

Sulfato neutro de duboisina. 10 centigramos.

Agua destilada. 20 gramos.

Al poco tiempo de la última instilacion, el enfermo se quejaba de calor y sequedad en la garganta; algunos momentos despues me manifestó sentia un ligero dolor y pesadez en la cabeza; el pulso era pequeño pero muy frecuente; á mis preguntas respondió con dificultad. Cuando le mandé que pasara á la habitacion donde practico los reconocimientos oftalmos-cópicos á duras penas pudo lewantarse, decia que se le iba la cabeza y que si permanecia un momento mas en pie caeria al suelo.

Por la tarde volví á verle y me dijo que habia comido con poco apetito; que los alimentos le parecian insípidos y le costaba gran trabajo poderles pasar. Todos los accidentes observados por la mañana habian desaparecido excepto la sequedad de boca y garganta que persistió hasta pasadas 24 horas.

Observacion 3.^a

Gerónimo Quintan, de 42 años de edad, residente en Grijo-ta (Palencia) y de oficio traginero, se presentó á la clínica el

30 de Diciembre de 1879. Hacía algun tiempo que habia padecido una iritis; cuando yo le ví existia una atresia completa de la pupila en el ojo izquierdo y casi completa en el derecho; le instilé en cada ojo tres gotas de la disolucion de

Sulfato neutro de duboisina. 5 centígramos.

Agua destilada. 15 gramos.

Al dia siguiente cuando volvió á la consulta me dijo que al poco rato de salir de la clínica habia experimentado una especie de desmayo y debilidad en las piernas, que habia comido poco y tenia mucha sed: otros fenómenos observó y como no se explicase bien me dijo, en fin, me parecia que estaba borracho (son sus mismas palabras).

Observacion 4.^a

Luciana Ruiz, de 42 años de edad, residente en Palencia y de oficio vendedora de cacharros, tenia en la córnea del ojo derecho un pequeño absceso inter-laminar periférico que la producía grandes dolores; como la atropina no se les calmaba y el iris no obedecia á su accion, la instilé dos ó tres gotas de la disolucion de

Sulfato neutro de duboisina. 10 centígramos.

Agua destilada. 10 gramos.

A los 8 minutos tenia la garganta, boca y labios extremadamente secos; se quejaba de dolor de cabeza y parecia quedarse dormida. En mas de 40 minutos no se movió de la silla en que estaba sentada: aquel dia comió muy poco y los alimentos la parecían insípidos. Cuantas veces se repetían las instilaciones se observaban los mismos fenómenos. La pupila del ojo izquierdo no sufría ninguna modificacion. La eserina y las inyecciones hipodérmicas de morfina curaron á la enferma en pocos dias.

Observacion 5.^a

Doña Cármen Górgolas, de 72 años de edad, natural de Palencia y de muy buena constitucion, padecía una queratitis supurativa en ambos ojos. El tratamiento le constituia entre otras cosas un colirio de atropina del que se le hacían tres instilaciones diarias. La inflamacion se propagó al iris y como este no obedeciera á la accion de la atropina sustituí á este colirio por el de

Sulfato neutro de duboisina. 5 centigramos

Agua destilada. 30 gramos

la instilé por la mañana dos ó tres gotas de esta disolucion y ordené hicieran lo mismo por la tarde. A la mañana siguiente un hijo de la enferma, pues ella no recordaba nada de lo que hacia pocas horas habia pasado, me hizo una minuciosa descripcion de los accidentes que él presenció y atribuia al tufo de un brasero que habia en la habitacion de la que la enferma no salia en todo el dia; el primer síntoma que se manifestó fué la sequedad de boca y garganta acompañado de mucha sed, poco despues sobrevino un estado de debilidad personal que no la permitia permanecer en pie; mas tarde se quejaba de cefalalgia intensa, tenia delirio y gran agitacion; no cesaba de mover las piernas y brazos; cuando se quedaba mas tranquila buscaba en el aire objetos que se movian y queria coger; pronunciaba palabras que no entendian los que la rodeaban y parecia quedarse dormida. Este reposo duraba muy poco tiempo, pues á los pocos momentos volvia de nuevo la agitacion. Tres ó cuatro horas duró este estado, al cabo de ellas, viendo la familia que la enferma estaba completamente tranquila aun cuando muy postrada, la sirvieron un chocolate que ella por

sí sola no pudo tomar, porque se la caían cuantos objetos cogía con sus manos.

En los párpados observé un ligero edema que desapareció á los dos ó tres días de haber suspendido el colirio.

Algunos días después volví á hacer uso de la misma disolución, y los mismos accidentes ya descritos se presentaron. Un hijo político de la enferma, D. Francisco Escudero, médico en Grijota, me hizo presentes algunos síntomas que la primera vez no fueron observados; el pulso era pequeño pero muy frecuente y en la respiración existía una ligera aceleración. Nuevamente se presentó el edema del párpado. En vista de estos accidentes suspendí definitivamente el uso de la *Duboisina*, empleando exclusivamente la atropina. La misma intolerancia existía para la eserina: una vez que se la instilaron algunas gotas de una disolución de 5 centigramos en 20 gramos de agua, observé alguno de los síntomas del envenenamiento por este alcaloide.

Observación 6.^a

Patrocinio Casen Acitores, de 7 años de edad, de temperamento linfático, hija de un profesor de instrucción pública de Palencia, se presentó á mi clínica el 4 de Abril de 1879. Pedecía una queratitis supurativa. Como tratamiento la dispuse un colirio de eserina del que se instilaba en su casa algunas gotas por mañana y tarde; en la clínica se hacía uso del colirio siguiente:

Sulfato neutro de duboisina. 25 miligramos.
Agua destilada. 20 gramos.

Después de instilarla tres ó cuatro gotas de esta disolución experimentaba fiebre, la cara se la ponía muy encendida, y la

boca como en todos los enfermos estaba muy seca. Algunos dias tuvo vómitos, otras hacía esfuerzos para vomitar sin conseguir nada; la madre atribuía estos fenómenos á un cólico. Tan pronto como se suspendió este colirio todos los accidentes cesaron.

Mayor número de observaciones podría citar, pero como los accidentes observados son exactamente iguales á los descritos en las precedentes observaciones no quiero incurrir en repeticiones que sobre no aclarar mas la cuestion molestarían la atención de mis lectores: Mas como uno de los objetos que me propongo es demostrar, como ya he dicho, que existe como para la atropina en ciertos individuos una idiosincracia particular que contraíndica el uso de la *Duboisina*, citaré algunos casos en que disoluciones muy concentradas de este alcaloide no produjeron efecto alguno en el estado general.

Con objeto de estudiar la acción local del nuevo midriático, instilé á mi criado unas gotas de una disolución muy débil de *Duboisina*: pasados los 6 ó 7 dias que duró la dilatación pupilar consiguiente á su uso, le hice una nueva instilación (de una gota) empleando entonces una disolución muy concentrada; 10 centigramos en 5 gramos de agua: ningún accidente sobrevino; lo mismo hice en algunos otros y en mi mismo y ninguno observamos ni la mas ligera alteración de nuestro estado general. Lo mismo sucedió despues de haber empleado una nueva disolución que en igual cantidad de líquido contenía doble del alcaloide. Sólo ví aparte de los fenómenos subsiguientes á la parálisis de la acomodación, en un todo idénticos á los producidos por los colirios de atropina, ligera inyección de la conjuntiva y aumento de 5 á 8 décimas de la temperatura local que tomé con *el termómetro ocular* colocado entre el párpado inferior y el globo del ojo.

No siendo suficientes los datos expuestos hasta aquí para

demostrar la identidad de accion fisiológica que existe entre las dos sustancias que estudio y faltando algunos muy importantes que solo el empleo de dósis tóxicas han podido descubrir, daré á conocer el resultado de mis experiencias hechas en varios animales.

Esperiencia 1.^a

A las 4 menos 15 minutos de la tarde inyecté á un perro pequeño diez miligramos de *Duboisina*. A las 4 menos 8 empezó á manifestarse la dilatacion pupilar; el número de pulsaciones habia aumentado considerablemente. A las 4 la boca la tiene muy seca y árida, el animal mete en ella sus manos como para desembarazarse de algo que le molesta, la dilatacion pupilar alcanza su máximun; continúa la aceleracion del pulso, tiene náuseas pero no vomita, se agita, corre de un punto para otro, tropieza en todas partes, se tiene mal en pie, cae sentado muchas veces para levantarse enseguida, (estos dos últimos síntomas se observaron á los 30 minutos de la inyeccion). A las 5 y 30 se retira á un rincon, ahulla de vez en cuando y parece quedarse dormido, á los pocos momentos se levanta de nuevo permanece de pié 4 ó 6 minutos, y se echa; á las 6 y 30 duerme. A las 10 de la mañana siguiente: observé que el animal no habia orinado ni hecho deposicion alguna; todos los síntomas del dia anterior habian desaparecido excepto la dilatacion pupilar que no empezó á descender hasta las 48 horas, reduciéndose á su estado normal á los 7 dias de la experiencia.

Esperiencia 2.^a

Perro pequeño; inyeccion de 25 miligramos de *Duboisina*, á las 4 y 20 minutos de la tarde; 8 minutos despues empieza la dilatacion pupilar, á las 4 y 30 no puede contarse el número de pulsaciones; el animal orina mucho y con gran frecuencia, vomita dos veces, no puede apenas andar y como el anterior se cae repetidas veces. Cuando tropieza en algun obstáculo se obstina en pasar como si tal obstáculo no existiera, si se le llama vuelve la cabeza, pero si se le pisa no lo siente mientras no se apriete demasiado con el pié. A las 5 y 20 el animal se retira á un rincon, cierra los ojos y al parecer se queda dormido, al poco rato se levanta, tropieza como antes en todas partes y cuando se encuentra con alguno de los otros animales sometidos á experimentacion les ladra y quiere morder. A las 10 de la noche se le llevá agua y comida, no quiere ni lo uno ni lo otro; continúa tranquilamente echado, el número de pulsaciones ha disminuido; hay ligera aceleracion de la respiracion. A la mañana siguiente habian desaparecido todos los síntomas excepto la dilatacion pupilar.

Esperiencia 3.^a

Perro grande; el termómetro aplicado en el recto por espacio de 15 minutos marca 39 grados; el número de pulsaciones es de 70 por minuto. A las 6 y 15 se le inyectan 50 miligramos de *Duboisina*; á las 6 y 30 el número de pulsaciones es de 126 y una nueva aplicacion del termómetro acusa un aumento en

la temperatura de 8 décimas; las pupilas están considerablemente dilatadas y la vision casi completamente abolida; la sensibilidad general muy disminuida. A los 40 minutos empiezan los vómitos. En las 11 ó 12 horas que duraron estos fenómenos el animal orinó con mucha frecuencia (1). Los demás síntomas fueron iguales á los observados en la 2.^a esperiencia.

Esperiencia 4.^a

Perro grande, temperatura tomada en el recto, 38 grados, 70 pulsaciones por minuto. Inyeccion de 75 miligramos de *Duboisina*, á los 10 minutos la dilatacion pupilar es completa, la temperatura ha aumentado algunas décimas y el pulso es muy frecuente, no hay vómitos, orina mucho, parece que no ve, colocada una luz intensa delante de sus ojos, el animal sigue su marcha, tropieza en ella y no se retira hasta que siente el calor. Se le somete á varias pruebas y estas acusan disminucion muy notable en la sensibilidad. Despues de una agitacion mucho mas exagerada que la observada en los anteriores, el animal se echa, quiere levantarse y si alguna vez lo consigue no puede tenerse en pié, se le doblan las patas y cae sentado, tiembla mucho y la respiracion es acelerada. No quiere comer ni beber; 7 horas despues de la inyeccion le encontré profundamente dormido. Como en las demás al dia siguiente no se observaba mas que la dilatacion pupilar. Este animal á quien envuelto

(1) Algunas tentativas hechas para comprobar si la orina contenia *Duboisina*, dieron un resultado negativo, si bien su exámen fué imperfecto por carecer en aquel momento de medios para hacer debidamente su estudio.

en un poco de pan le habia dado 20 miligramos del alcaloide, no habia experimentado alteracion alguna.

Los gatos son mas sensibles que los perros á la accion de la *Duboisina*.

En los conejos sometidos á experimentacion, apesar de haberles llegado á inyectar mayores cantidades que á ningun otro animal, no observé mas que la dilatacion pupilar en la mayor parte y mucha diarrea en algunos.

Los mismos experimentos hechos con la *Duboisina* hacia á la vez con la atropina, procurando emplear siempre para la experimentacion, animales de la misma clase, talla, peso y aun de edad próximamente igual. Las cantidades de que hacia uso para las inyecciones de estos alcaloides eran iguales para ambos, y apesar de los minuciosos cuidados con que llevaba adelante mis trabajos, no fué posible á los que algunas veces presenciaron los experimentos, ni á mí, encontrar diferencia alguna en los fenómenos provocados por estos alcaloides. Si algunas veces eran mas exagerados los accidentes debidos á la *Duboisina*, otras sucedia lo contrario, si bien es verdad que la mayor intensidad de los síntomas correspondia mas frecuentemente á los animales sometidos á la accion de la *Duboisina*.

En vista de cuanto acabo de decir y considerando que mis lectores conocen perfectamente la accion fisiológica de la atropina, creo inútil entrar en mas detalles sobre la accion fisiológica de la *Duboisina* y hablar del mecanismo de la intoxicacion por ella, puesto que como ya he indicado, el exámen sintomatológico nos prueba la identidad de accion de ambos alcaloides y la dificultad por lo tanto de establecer un diagnóstico diferencial del envenenamiento por la *Duboisia mioporoides* y la atropa belladona. Sidney-Ringer Gubler, Morris, y varios otros se expresan poco mas ó menos de la misma manera, estando conformes todos ellos en que para obtener con ambas sustancias

los mismos efectos, es necesario que la atropina se emplee á dosis mas elevadas.

El tratamiento nada variará del expuesto para la intoxicacion por la atropina, aún cuando hasta hoy no están suficientemente aclarados ciertos puntos. La pilocarpina, eserina y muscarina parecen obrar como antídotos, al menos sobre algunos aparatos. Mis experiencias hechas con la morfina me inclinan á creer que en un caso de intoxicacion duboisínica la inyeccion de algunos miligramos de dicha sustancia aliviaría mucho á los pacientes. En algunos animales he observado que despues de haber presentado los fenómenos que he descrito, consecutivamente á una inyeccion de *Duboisina*, la morfina les ha calmado la agitacion, les ha producido sueño á los pocos momentos y todos los síntomas provocados por aquella, además de haber sido menos intensos, han durado mucho menos tiempo.

BIBLIOGRAFÍA.

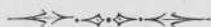
Iweedy, On the midriatic properties of Duboisia (*The Lancet*, 2 marzo 1879). Ringer, Of Duboisia Myoporoides, and ist general physiological action, (*The Lancet* 2 marzo de 1878.) Marché La duboisia myoporoides come mydriatico (*Annali di ottalmologia, Direti dal Prof Quaglino* año 1878 pag. 138). Galezowski, Communication sur les proprietés mydriatiques de la Duboisia myoporoides (*Gazzette des Hopitoux* 4 de Abril de 1878 et *Recueil d' ophthalmologie*, Abril de 1878). Holmes y Gerrard, Le duboisia myoporoides et son elcaloïde (sa composition) (*Pharmaceutical Journal* 9 Marzo y 6 de Abril de 1878 *Bulletin general de therapeutique* pag. 360 año de 1878) (1). La-

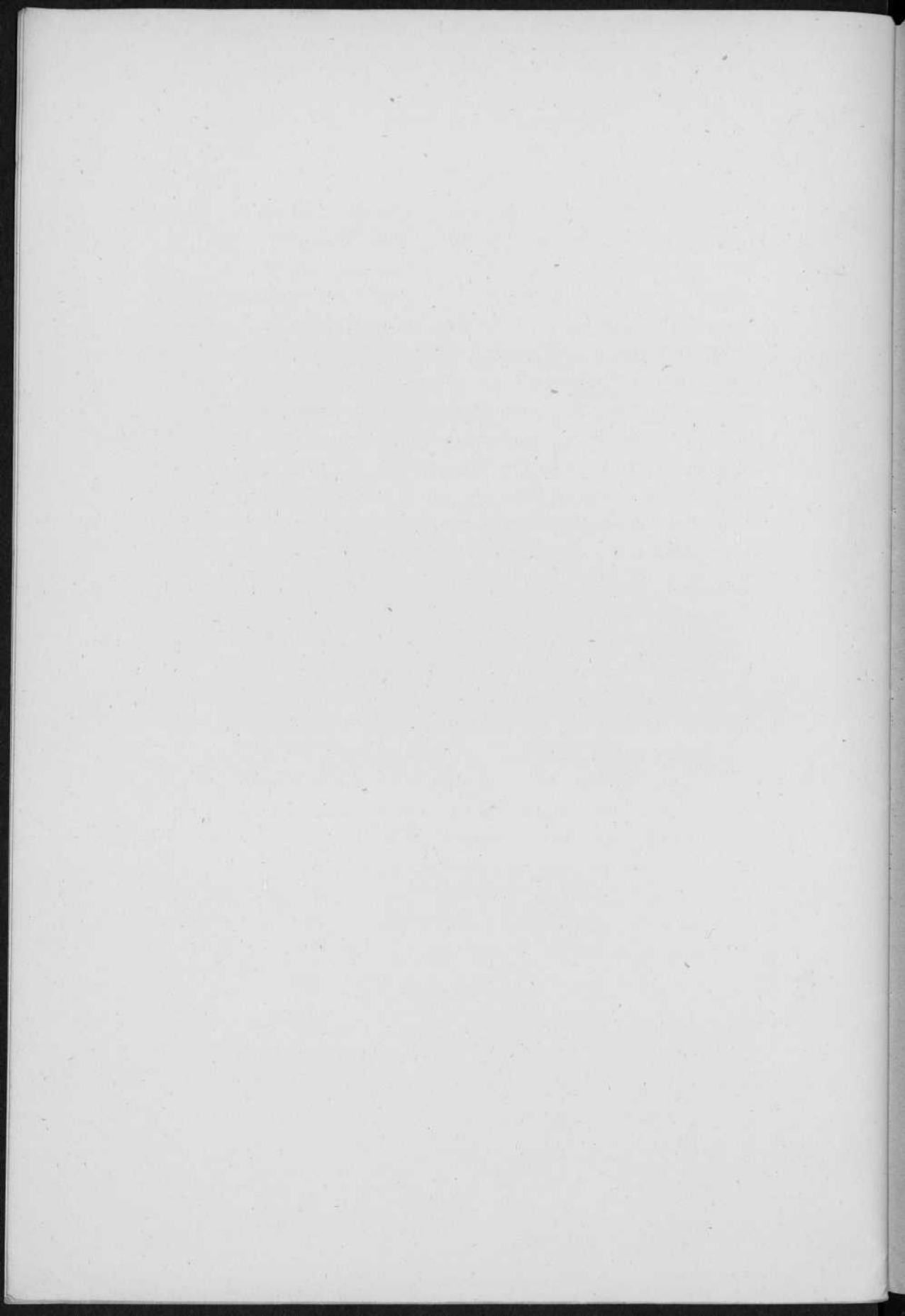
(1) Y *Semanario farmacéutico* pag. 334 año de 1878.)

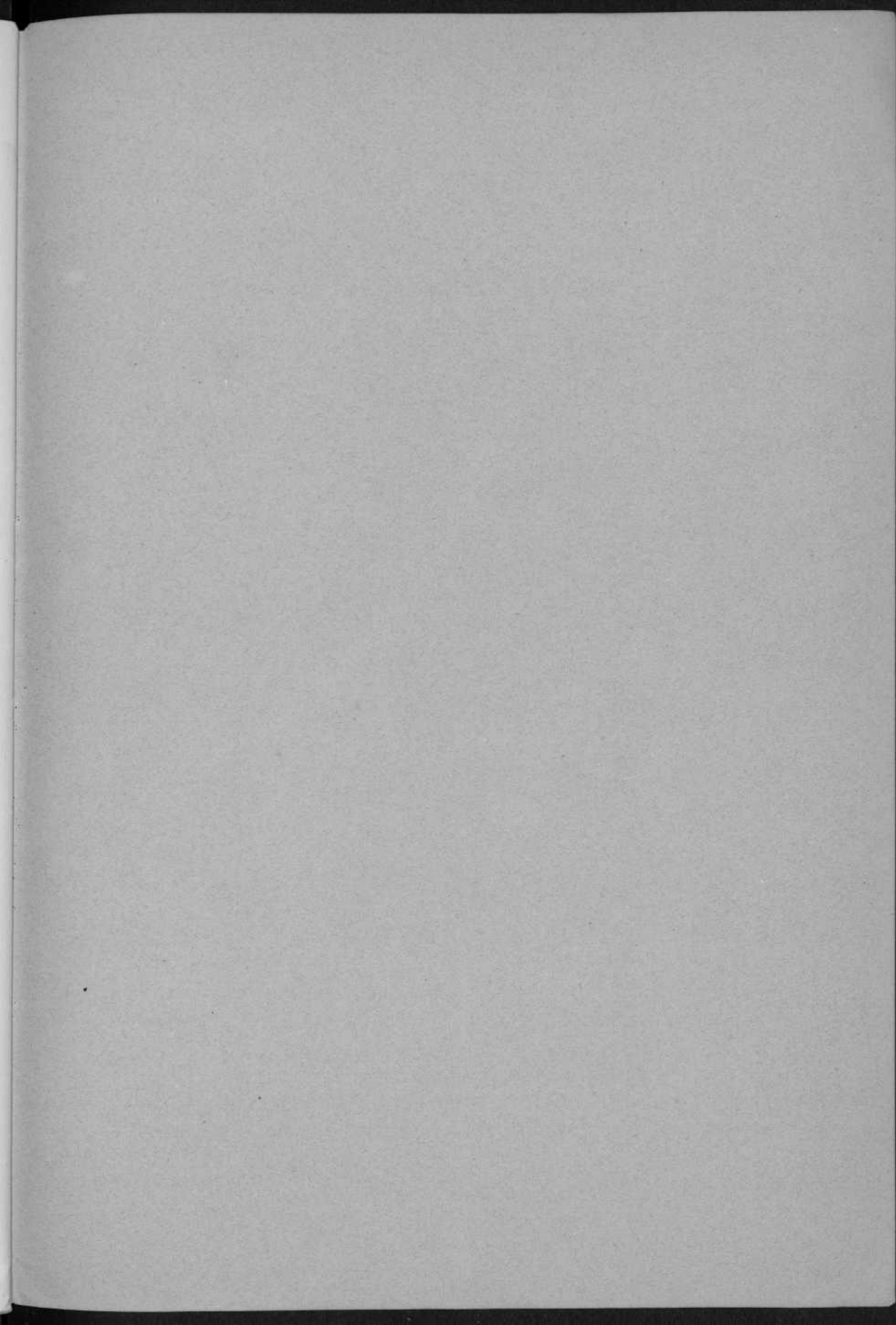
nessan. Des caractères botaniques du *Duboisia myoporoides* (*Bulletin general de therapeutique* pag. 362 año de 1878). Wecker, De l'emploi-comparée de l'eserine, de l'atropine et de la duboisine en therapeutique oculaire (*Bulletin general de therapeutique* pag. 337 año 1878). G. N. Alexandroff, Les proprietes mydriatiques de la *duboisia myoporoides* (*Journal de therapeutique* pag. 256 año de 1878). Gubles, Quelques proprietés therapeutique de la Duboisine (*Journal de therapeutique* pag. 351 año de 1878). Galezowski, Sur les dangers des collyres à l'atropine (*Journal de therapeutique* 25 de Enero de 1879) Fauque. De la duboisine (*These pour le doctorat en Medicine* 26 de Febrero de 1879 y *Recueil d'ophthalmologie* año 1879). Sones, Swanzy y Nettleship (*Asociacion médica-inglesa sub-seccion de oftalmologia, Sesion del 8 de Agosto de 1879* y *Journal de therapeutique* pag. 876 año de 1879) Fiedler de la Duboisine, (*L'Union pharmaceutique* pag. 212 año 1879) (1) Sanchez Ocaña, *Duboisia mioporoides* y su alcaloide la duboisina (*Anuario de medicina y cirugia, año 1878*) Morris. Action therapeutique de la duboisine (*The. amer. J. of. med sciences* Abril 1879 y *Journal de therapeutique* 10 de Noviembre de 1880). Ladenburg, Sur les alcaloïdes naturels et mydriatiques de la belladone, du datura de la jusquiame et de la duboisie (*Academie de sciences, seance du 12 Abril 1880* y *Journal de therapeutique* 10 de Mayo de 1880). Duquesnel, La duboisine (química) (*Academie de medicine seance de 16 de Noviembre de 1880, Journal de therapeutique* 10 Diciembre de 1880) *Duboisia mioporoides* (Véase la bibliografía de los *Anales de oculística correspondiente al 1.º y 2.º semestre de 1880*).

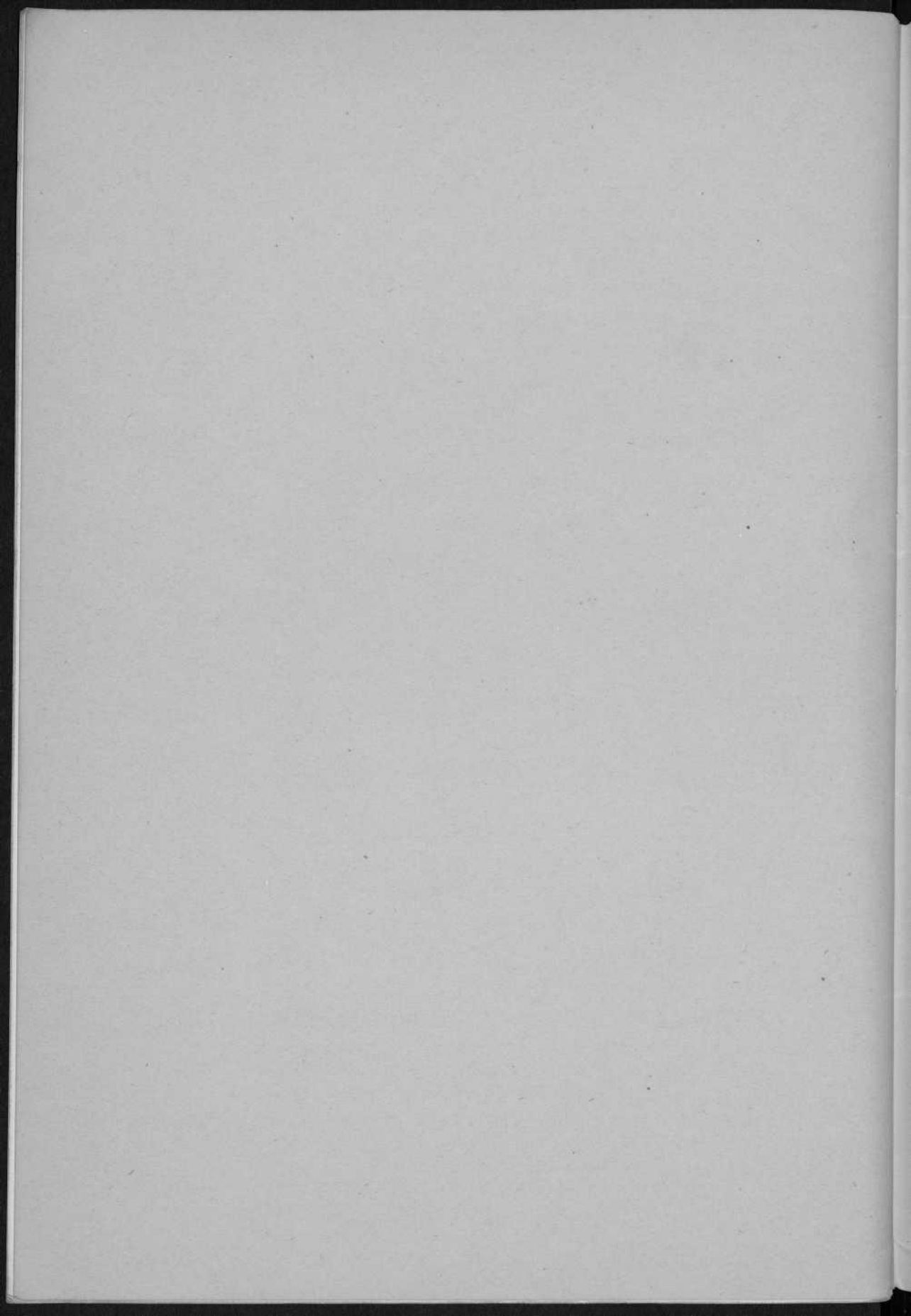
(1) E. Alvarado, Estudio comparativo de los efectos tóxicos producidos por la atropina y duboisina. (*Fraternidad médica de Valladolid* 16 de Diciembre de 1879).

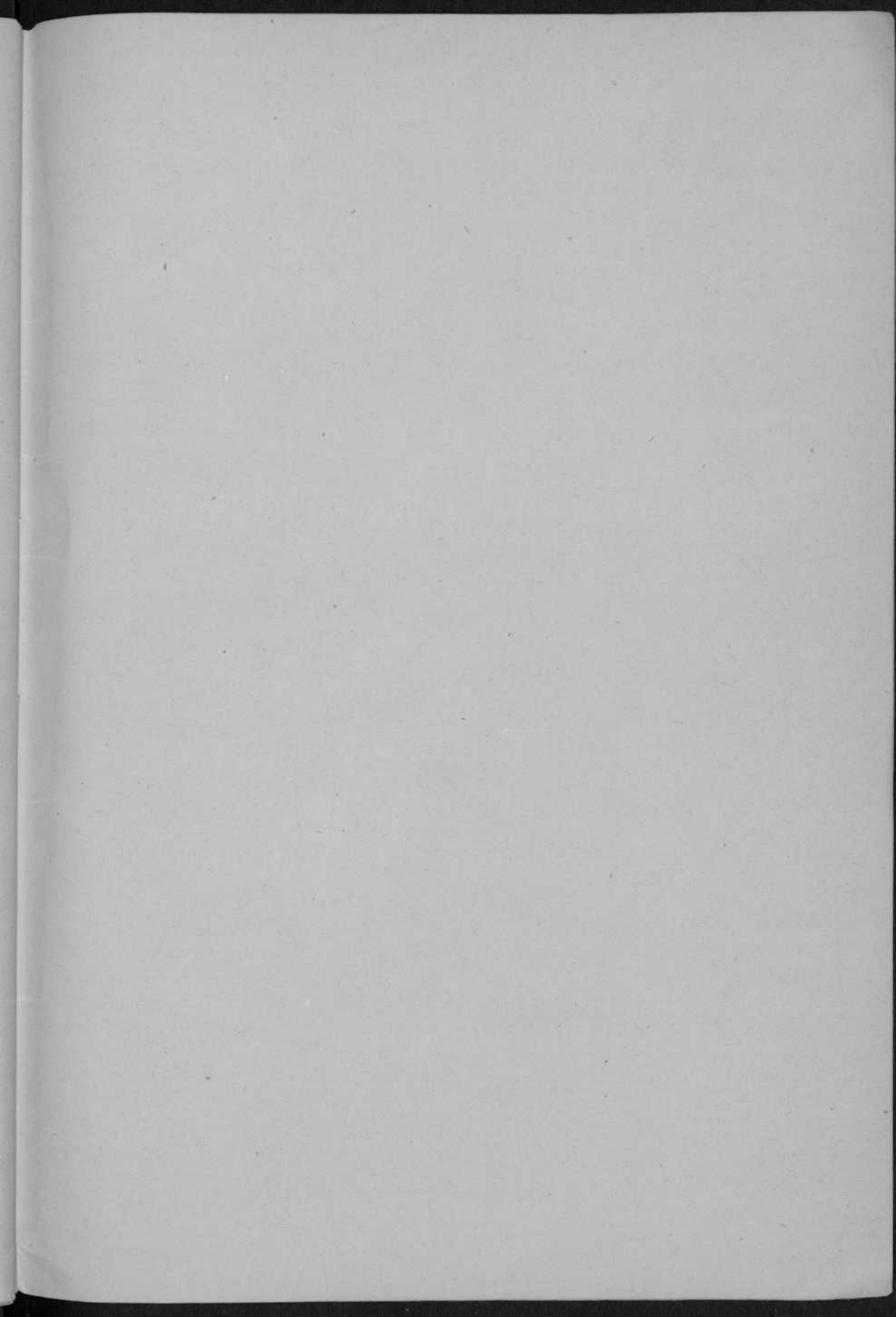
Atropina. Trousseau, Rabuteau, Husseman, Gubler, y Paulier (*Tratados de terapéutica*). Henri Peltier. Des accidents consecutip á l' emploi de l' atropine (*Thèse pour le Doctorat en Médecine, Paris 1877.*) Galezowski, Des accidents consecutip a l' usage de l' atropine (*Recueil d' optalmologie pag. 158 año 1875*). Prevest, Antagonisme y antidotisme de l' atropine pour la muscarine (*Archives de physiologie pag. 811 año 1877*). Rabuteau, Efectos tóxicos de la belladona (*Elementos de toxicología traducidos al castellano 1876*). Panas, De l' atropine *Leçons sur les keratites pag. 49*) Ferradas (*Lecciones clínicas de oftalmologia*) Toro (*Tratado de enfermedades de los ojos, 2.^a edición*) Soellberg Wells (*Traité des maladies de yeux pag. 166*). Véase la coleccion de los Anales d' oculistique especialmente los años 1865. 68, 1871, 75 y 78.

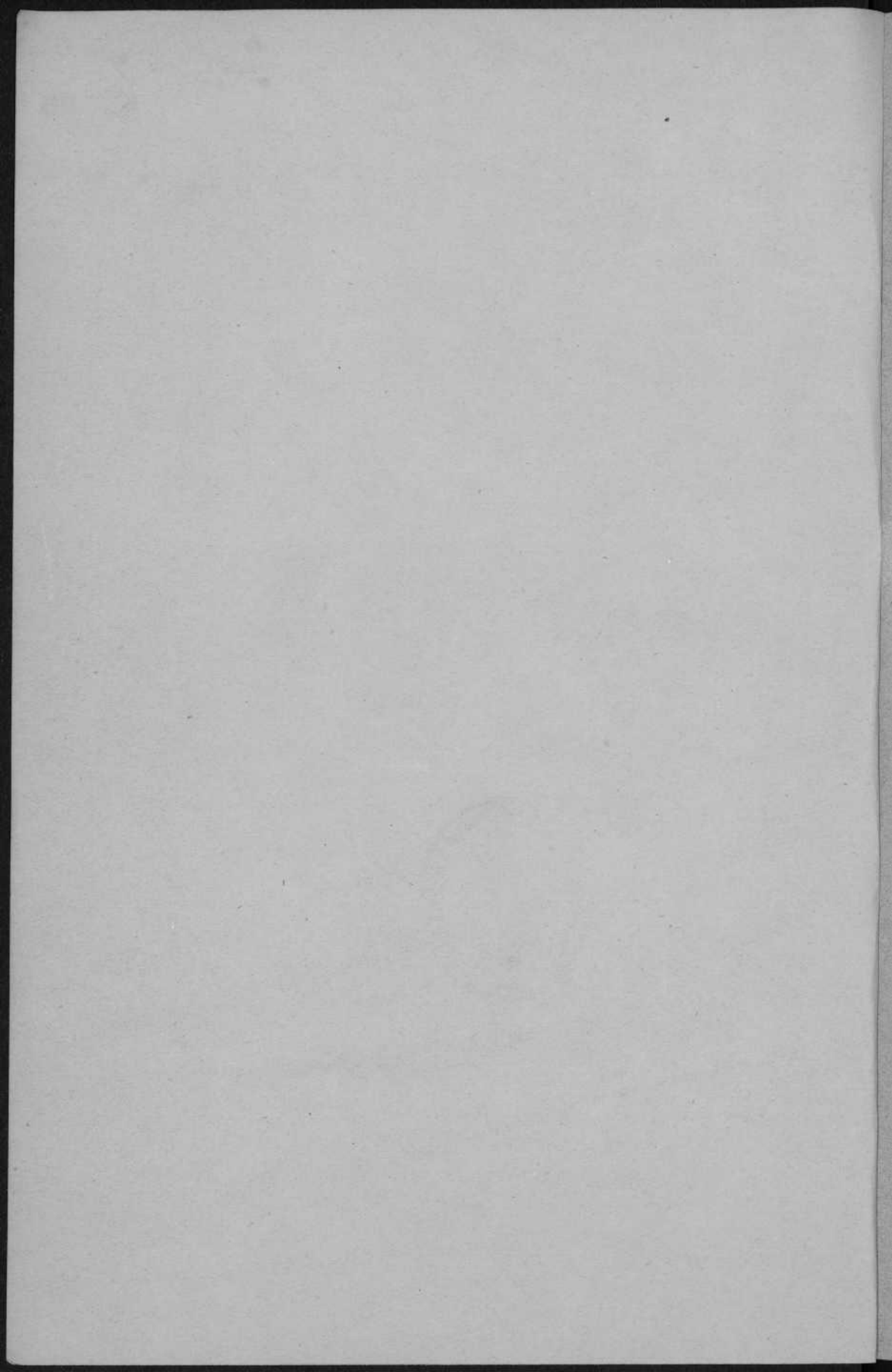


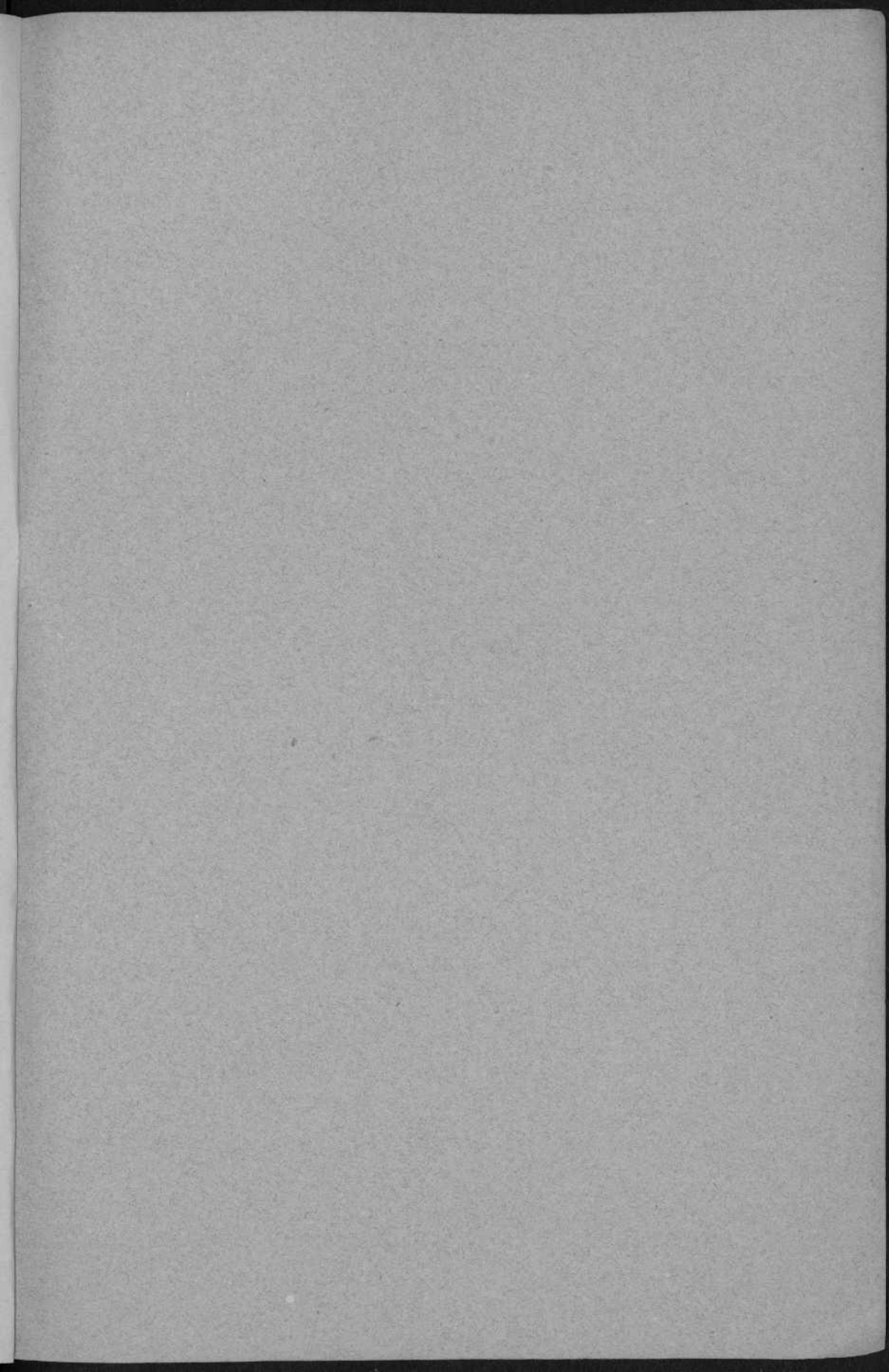














18.506-