

PODER TÓXICO COMPARADO DE LA DIGITOXINA DE MERCK



Museo Nacional de Medicina DE LA
DIGITALINA DE PETIT Y DE LAS HOJAS DE LA DIGITAL
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

POR

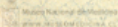


SABINO MUÑOZ LABBÉ
Ayudante de la clase de Farmacología y Terapéutica

TRABAJO DEL LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA
DEL PROF. LUIS ESPEJO V.

MEMORIA

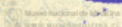
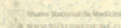
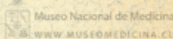
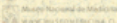
PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN LA FACULTAD Museo Nacional de Medicina
DE MEDICINA Y FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE WWW.MUSEOMEDICINA.CL



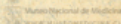
(Publicado en la REVISTA MÉDICA DE CHILE, 1899)

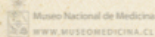


Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL





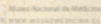
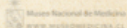
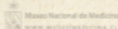
Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

A MI MAESTRO

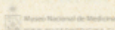
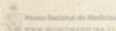
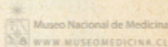
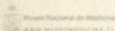
DOCTOR LUIS ESPEJO V.

BAJO CUYA DIRECCIÓN SE HA HECHO ESTE TRABAJO

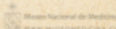
El Autor.

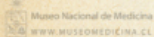


Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

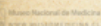
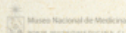
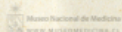


Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

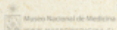
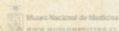
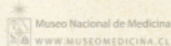
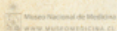




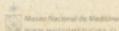
Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Publicado en la REVISTA MÉDICA de Chile

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

PODER TÓXICO COMPARADO

DE LA

DIGITOXINA DE MERCK, DE LA DIGILATINA DE PETIT
Y DE LAS HOJAS DE LA DIGITAL

POR

SABINO MUÑOZ LABBÉ

(Trabajo del Laboratorio de Farmacología y Terapéutica
del Prof. LUIS ESPEJO V.)

I

INTRODUCCIÓN

Descrita la Digital y bautizada con el nombre que actualmente lleva por L. FUCHS en 1535, no entró definitivamente en el dominio de la Terapéutica sino dos siglos más tarde, después que WITHERING y CULLEN dieron á conocer en 1785 sus propiedades antihidrópicas y sus efectos sobre el corazón y el pulso.

Desde este momento, numerosos trabajos se sucedieron, completando el conocimiento de su acción fisiológica; pero sus principios activos no comienzan á ser estudiados hasta 1841, en que los señores HOMOLLE y QUEVENNE presentan á la Sociedad de Farmacia de París, su primera muestra de Digitalina amorfa.

Este producto, á pesar de tener una actividad mucho mayor que la planta, no era, sin embargo, una substancia pura y susceptible de cristalizar.

Los señores HOMOLLE y QUEVENNE lo obtenían de la maceración acuosa de las hojas de Digital.



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

En 1866 M. NATIVELLE, tratando por el alcohol el residuo de esta maceración, descubrió la Digitalina cristalizada en unión con otros principios que también fueron aislados por él.

El trabajo de M. NATIVELLE, presentado á la Academia de Medicina de París el año 1872, mereció el premio ORFILA después de detenidas investigaciones de la comisión informante, en la cual figuraban GUBLER y VULPIAN.

La substancia descubierta por M. NATIVELLE tenía todas las apariencias de una substancia pura.

Completamente insoluble en el agua, lo era apenas en el éter y la bencina; pero se disolvía bien en el alcohol y sobre todo en el cloroformo. Examinada al microscopio se mostraba formada de pequeños cristales laminares y prismáticos.

El ácido clorhídrico le daba un bello color verde de esmeralda.

Sus efectos fisiológicos, más intensos que los de la Digitalina de HOMOLLE, reproducían exactamente las propiedades fundamentales de la planta.

Entretanto, en Alemania se daban á conocer también con el nombre de Digitalina, otros productos, extraídos de las semillas de la Digital y más ó menos semejantes en su composición.

Estas substancias eran solubles en el agua, y bajo este punto de vista se diferenciaban notablemente de las digitalinas francesas.

Tales eran las digitalinas de WHÖRLIN, de FELTEN, de KOSMANN y de MERCK.

A estos cuerpos se había concretado hasta entonces la experimentación y la observación clínica, cuando SCHMIEDEBERG, en 1874, comprendiendo que todos ellos no podían ser sino mezclas de diferentes substancias separadas por procedimientos distintos de la misma planta, sometió á un análisis más riguroso estas digitalinas comerciales, determinó los principios que las componían y dió así á las investigaciones fisiológicas y á las investigaciones químicas una base más segura sobre la cual han venido á descansar todos los trabajos que posteriormente se han hecho.

La memoria de SCHMIEDEBERG señala realmente una época en la historia de la Digital.

A los primeros estudios clínicos y experimentales de WITHE-

RING, de CULLEN, de TROUSSEAU, de GUBLER, de VULPIAN, de RABUTEAU y de tantos otros que sólo usaron en sus investigaciones las infusiones y maceraciones de la planta ó las digitalinas impuras conocidas en su tiempo, han venido á agregarse los trabajos más completos de BRUNTÓN, de OPENCHOWSKY, de COURTADE, de KAUFMANN, de BARDET, y sobre todo el extenso y profundo estudio de M. FRANÇOIS-FRANCK que ha llevado hasta sus últimos límites la experimentación fina y delicada.

Sin embargo, á pesar de estos numerosos trabajos, que nos permiten conocer hoy la mayor parte de los efectos fisiológicos de la Digital, el acuerdo no se ha establecido aún entre los farmacólogos con respecto á la naturaleza y actividad comparada de los principales productos de esta planta.

Es verdad que perfeccionado cada vez más el método de preparación de estos productos, ya toda la cuestión parece reducirse á una simple confusión de nombres ó á una cuestión de superioridad farmaco-dinámica entre las digitalinas cristalizadas que se fabrican en Francia y la Digitoxina de MERCK.

Unas y otras representan los principios más activos de la Digital, obran del mismo modo sobre el organismo y no se diferencian, si hemos de respetar, para entendernos, la nomenclatura de SCHMIEDEBERG, sino por la intensidad de su acción, que sólo supone un mayor ó menor grado en la pureza del producto.

Bajo dos puntos de vista han de estimarse, pues, las diferencias que separan la Digitalina cristalizada francesa de la Digitoxina alemana: sus propiedades químicas y su actividad fisiológica.

Por una serie de experiencias practicadas en ranas y en perros, hemos querido también nosotros contribuir á dilucidar esta cuestión interesante de Farmacología.

Este es el objeto de nuestro trabajo, y si no creemos haber obtenido resultados completamente satisfactorios, por lo menos hemos adquirido el convencimiento de que es una misma substancia la que da su actividad á estos diversos productos.

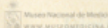
Nuestras investigaciones se han circunscrito á la Digitalina de PETIT y á la Digitoxina de MERCK.

La primera nos ha sido suministrada por los señores Bouey y Le-Beuffe y la segunda por el señor O. Jahnke.



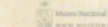
Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

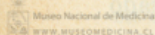


Museo Nacional de Medicina

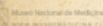
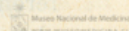
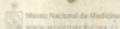
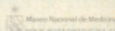
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Uno y otro nos han asegurado la legitimidad de estas substancias, mostrándonos las facturas correspondientes.

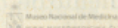
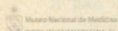
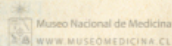
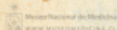
Además, hemos hecho algunas experiencias comparativas con infusión y maceración de hojas de Digital, a fin de determinar aproximativamente la relación tóxica que hay entre éstas y los principios activos que hemos estudiado.



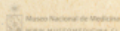
Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

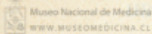


Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL





II

CONSIDERACIONES QUÍMICAS



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Mucho contribuye a enmarañar el estudio de la Digital la diversidad de nombres que se ha dado á las substancias extraídas de ella, ya sea por los fabricantes, ó ya por los mismos químicos que se han ocupado de esta materia.

Con el objeto de evitar toda confusión, seguiremos nosotros invariablemente la nomenclatura adoptada por SCHMEIDEBERG en su memorable trabajo de 1874.

Este célebre profesor, analizando los productos comerciales entonces conocidos, encontró que tanto las digitalinas solubles de Alemania como la Digitalina de HOMOLLE y aun la Digitalina cristalizada de NATIVELLE eran mezclas de muchos principios contenidos en la planta y de otros á que la descomposición de éstos daba lugar durante la fabricación.

Las substancias puras aisladas por SCHMEIDEBERG con sus principales productos de descomposición, son las siguientes:

Substancias puras de la planta *Productos de descomposición*

- | | |
|------------------|--|
| Digitonina | } Digitoresina.
Digitoneína.
Digitogenina.
Para-digitogenina. |
| Digitalina | |
| Digitaleína..... | |
| Digitoxina | |
| Digitina..... | } Toxiresina. |
| | |

La Digitalina, la Digitaleína y la Digitoxina reproducen en el animal y en el hombre todos los efectos de la planta. La Digitonina se asemeja á la Saponina. La Digitina es inerte.



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Bajo el punto de vista de la actividad fisiológica, la Digíttoxina es incomparablemente más enérgica que todas las otras y ella predomina en la Digitalina cristalizada de NATIVELLE, donde se encuentra asociada á una cierta cantidad de Toxire-sina y de Para-Digitogenina.

La Digitalina es la substancia activa del producto de HOMOLLE y de las digitalinas solubles de Alemania, compuestas en su mayor parte de Digitonina.

Ninguna de estas substancias contiene ázoe y todas según SCHMEIDEBERG, con excepción de la Digíttoxina, pueden consi-derarse como glucosidos.

Los caracteres y las reacciones distintivas de estos cuerpos tales como se consignan en la memoria de este profesor y en la *Pharmaceutische Chemie* de E. SCHMIDT, que reproduce en gran parte las investigaciones de KILIANI, son los siguientes:

Digitonina.— $C^{51}H^{52}O^{17} - C^{27}H^{47}O^{14} + 5H^2O$. (?)—Es soluble en el agua. Es poco soluble en frío, en el alcohol absoluto; más en caliente y completamente insoluble en el cloroformo, el éter y el benzol.

Cristaliza en agujas incoloras ó forma granulaciones blancas.

El ácido clorhídrico concentrado produce una solución inco-lora que poco á poco se hace amarillenta, pudiendo tomar si se calienta una coloración granate ó rojo-violeta.

El ácido sulfúrico concentrado la disuelve también, dándole un color rojo que se acentúa por la agregación de una gota de agua bromada (*Reac. sulfo-brómica*).

Si en un tubo de ensaye se disuelve una pequeña cantidad en 3 ó 4 c. c. de ácido acético glacial, se le agrega algunas gotas de una solución de cloruro de fierro hasta que tome una coloración débilmente amarillenta y se vierte en seguida un volumen igual de ácido sulfúrico concentrado, se produce en la parte que queda en contacto con éste una zona de color ro-sado que palidece luego (*Reac. de KELLER*).

Digitalina.—(*Digitalinum verum de Kiliani*).— $C^5H^8O^2$.

Es fácilmente soluble en el alcohol y en una mezcla de clo-roformo y alcohol absoluto, poco en el agua fría (1 × 1000) y un poco más en el agua caliente. En el cloroformo y en el éter



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

es casi insoluble. El alcohol caliente al 90 por ciento disuelve grandes cantidades de esta substancia, que, al precipitar, toma una apariencia granulosa y cristalina.

Este precipitado, examinado al microscopio, se presenta bajo la forma de pequeños cuerpos claros, refringentes, regularmente esféricos ó verrugosos.

El ácido clorhídrico concentrado la disuelve, dándole un color amarillo de oro, que calentando, se transforma en granate. Según SCHMIEDEBERG la solución es casi incolora al principio; pero bajo la influencia del calor toma una intensa coloración amarilla ó amarillo-verdosa característica.

El ácido sulfúrico le da un color amarillo ó rojo anaranjado que, por la agregación de una gota de agua bromada, pasa al rojo cerezo y al púrpura.

El reactivo de KELLER forma entre el ácido sulfúrico y la solución acética de Digitalina una zona de color rojo-fuego.

Digitaleína.—Es una masa amorfa, amarillenta, soluble en el agua con formación de espuma como la digitonina, soluble también en el alcohol absoluto y muy poco soluble en el cloroforno.

Por la ebullición con el ácido clorhídrico concentrado toma un color amarillo menos intenso que el que da con el mismo reactivo la Digitalina.

En el ácido sulfúrico concentrado se disuelve con un color rojo moreno que por la adición de agua bromada ó bromuro de potasio pasa al rojo púrpura.

Digitoxina.— $C^{21}H^{82}O^7$ — $C^{31}H^{32}O^7$. (?)—Insoluble en el agua y en el benceno, poco soluble en el éter, es bastante soluble en el alcohol absoluto y el cloroforno.

Cristaliza en finas agujas microscópicas ó en delgadas placas de cuatro hojas que no se separan sino por fisuras irregulares.

El ácido clorhídrico la disuelve, dándole cuando se calienta una coloración verde ó verde azuleja (*verde esmeralda de algunos autores*).

Con el ácido sulfúrico concentrado toma un color verde sucio ó verde obscuro que no cambia por la agregación de agua bromada.

El reactivo de KELLER forma entre la capa de ácido sulfúrico y la solución acética de Digitoxina una zona de color verde sucio subido, la que muy luego se altera, tomando la parte que está en contacto con el ácido sulfúrico (*capa inferior*) una coloración rojo oscura y formándose en la parte superior una banda de color verde azulejo intenso que luego después se transforma en un azul-índigo. Esta reacción, según KELLER, es característica de esta substancia.

Nosotros, por nuestra parte, sin pretender invadir el terreno de la química y sólo con el propósito de determinar las condiciones experimentales que nos presentaban la Digitoxina de MERCK y la Digitalina de PETIT, nos hemos visto en el caso de comprobar las reacciones á que estas substancias dan lugar y de estudiar algunas de sus propiedades físicas que interesaban al objeto de este trabajo.

Después de muchos ensayos en que tratamos de fijar la menor cantidad de agua capaz de dar una solución perfectamente transparente con uno ú otro cuerpo, llegamos á la siguiente fórmula que hemos usado en la mayor parte de nuestras experiencias:

Digitalina / PETIT, Digitoxina MERCK.....	0.10 gr.
Agua alcoholizada al 2 por ciento.....	500.00 c. c.

Esta solución, al 1×5000 , la preparábamos con otra solución alcohólica bien titulada, al 1%, de la substancia activa. Así obteníamos en el acto, operando con agua fría, una disolución completa. No sucedía lo mismo con el agua caliente que dejaba ligeramente turbias las soluciones de digitoxina, las cuales en tales circunstancias perdían también mucho de su actividad.

Esto nos indujo á comprobar la acción del calor sobre nuestras soluciones, y vimos que, colocadas en un baño de maría cuya temperatura hacíamos subir lenta y gradualmente, las soluciones de Digitoxina principiaban á enturbiarse á los 40° y las de Digitalina PETIT á los 45° , aumentando el precipitado que se formaba hasta los 80° , en que alcanzaba su *máximum*.

Este precipitado no volvía á disolverse por la agregación de alcohol en proporciones de 5 y 10 %. Amorfo, á la simple vista, aparecía compuesto al microscopio de pequeños cristallitos en forma de agujas [finas agrupados en hacecillos ó en estrellas.

El precipitado á que daban lugar las soluciones de Digitalina PETIT era menos abundante que el de las soluciones de Digitoxina; pero sus cristales, idénticos en su forma, y en la manera de agruparse, eran, sin embargo, manifiestamente más grandes.

Sometidos, después de lavados con agua destilada, al reactivo sulfobromico y al reactivo de KELLER, presentaban netamente los caracteres de la Digitoxina de SCHMIEDEBERG. Con el segundo de estos reactivos, sin embargo, el precipitado obtenido de las soluciones de Digitalina PETIT, tal vez por encontrarse en menor cantidad, daba una reacción más débil.

Evaporada el agua madre de estas mismas soluciones y tratado el residuo por los reactivos indicados, se constataban las mismas reacciones anteriores.

Si al calor no ofrecían grandes diferencias de solubilidad estos productos, en cambio, á la temperatura ordinaria no se comportaban de igual modo.

Las soluciones al 1×5000 de Digitalina PETIT, en estas condiciones, no daban jamás lugar á precipitado alguno. Las hemos conservado más de tres y cuatro meses sin encontrar en ellas sino masas de aspergillum.

Las soluciones de Digitoxina de MERCK, por el contrario, al día siguiente ó subsiguiente, ya comenzaban á formar un precipitado cristalino compuesto de pequeñas agujas agrupadas en estrellas que se distinguían á la simple vista.

Este precipitado, que iba aumentando con el tiempo, lavado con agua destilada y tratado por los reactivos sulfobromico y el reactivo de KELLER ofrecía las reacciones características de la Digitoxina de SCHMIEDEBERG.

Evaporada el agua madre de estas mismas soluciones y sometido el residuo á la acción de los reactivos anteriores, se obtenía también un resultado idéntico. Sin embargo, en dos ocasiones, la reacción no fué bien típica con el ácido sulfúrico y el bromo.



Una vez, al agregarse el primero, se produjo una coloración roja que luego desapareció con el agua bromada para tomar el color verde característico. Otra vez el ácido sulfúrico, al caer sobre el residuo, lo tiñó de rojo; pero este color desapareció instantáneamente para dar lugar á un verde intenso que por el agua bromada volvió á tomar una coloración roja que pasó después al rojo vinoso y algunos instantes más tarde al verde sucio.

Tal vez estas reacciones inciertas se deben á la presencia de pequenísimas cantidades de otros glucosidos que, con la precipitación anterior de la Digitoxina quedaron preponderando en el agua madre.

Para comprobar las observaciones que dejamos apuntadas transcribimos á continuación el protocolo de algunas de estas experiencias cuyas reacciones químicas hemos verificado en el Laboratorio y con la ayuda del distinguido profesor, Fr. Servat.

Digitoxina de Merck

JUNIO 8 DE 1898

Solución al 1×5000.—Agua alcoholizada al 2%

Precipitado abundante pocos días después.

Filtrada la solución y evaporada el agua madre, se somete el residuo al reactivo sulfo-brómico.

Al caer el ácido sulfúrico se produce un color rojo que sólo dura un instante. El residuo continúa disolviéndose en el ácido con una coloración verde-intensa. Se agrega una gota de agua bromada y vuelve á producirse un color rojo que pasa al rojo vinoso y se transforma algunos minutos más tarde en verde sucio.

JUNIO 25 DE 1898

Solución al 1×5000.—Agua alcoholizada al 2%

Precipitado pocos días después.

JULIO 13 DE 1898

Solución al 1×5000.—Agua alcoholizada al 2%

Se distribuye esta solución en 4 tubos de ensaye: A, B, C i D, que se colocan á diferentes temperaturas.

El tubo A, colocado en agua á 70°, da un precipitado abundante después de $\frac{1}{2}$ de hora. Este precipitado es aparentemente amorfo.

El tubo B, colocado en agua á 50°, también da un precipitado aunque menos abundante.

El tubo C, colocado en agua á 40°, da solo un ligerísimo precipitado.

El tubo D, que se deja á la temperatura ordinaria, ofrece ya al día siguiente un precipitado cristalino en forma de agujas agrupadas en estrellas que se distinguen á

la simple vista. Este precipitado aumenta con el tiempo. El examen microscópico confirma la forma cristalina que indicamos.

El precipitado de los tubos A, B y C, amorfo en apariencia, se presentan al microscopio formado por pequeñas agujas que se agrupan en estrellas.

Lavado con agua destilada, y sometido al reactivo de KELLER ofrece las zonas, roja, verde y azul que caracterizan la Digitoxina de SCHMIEDEBERG.

El precipitado del tubo D da por este medio la misma reacción. Tratado por el ácido sulfúrico concentrado se disuelve con coloración verde-sucia, que no cambia por la agregación de agua bromada.

Los precipitados de los tubos sometidos al calor difieren del que se ha producido en el tubo D solo en que los cristales de éste son más grandes y se distinguen a la simple vista.

JULIO 17 DE 1898

Solución al 1×5000.—Agua alcoholizada al 2%

Dejada a la temperatura ordinaria, aparece tres días después, un precipitado cristalino en forma de agujas que se distribuyen en pequeñas estrellitas, perceptibles con el lente y aun a la simple vista.

JULIO 18 DE 1898

Solución al 1×5000.—Agua alcoholizada al 2%

Se divide en dos porciones que se separan en los tubos A y B.

El tubo A se coloca en un baño de maría cuya temperatura se aumenta lenta y gradualmente hasta 92°.

A los 45° el líquido se enturbia ligeramente. A los 50° se produce un precipitado bien neto que alcanza a su máximo entre los 75° y 80°.

El tubo B se deja a la temperatura ordinaria. En él aparece ya al día siguiente un precipitado en forma de pequeñas agujas.

El precipitado del tubo A, aparentemente amorfo, se presenta formado, al microscopio, de finas agujas agrupadas en estrellas.

El reactivo de KELLER da inmediatamente con él las bandas coloreadas que caracterizan la Digitoxina de SCHMIEDEBERG.

La misma reacción se produce con el precipitado cristalino del tubo B, dejado a la temperatura ordinaria.

AGOSTO 1.º DE 1898

Solución al 1×2500.—Agua alcoholizada al 4%

Perfectamente clara al principio, esta solución se enturbia una hora después. Al día siguiente se encuentra un abundante precipitado, aparentemente amorfo; pero compuesto en realidad de pequeñísimas agujas agrupadas en estrellas y visibles sólo bajo el lente.

AGOSTO 2 DE 1898

Solución al 1×2500.—Agua alcoholizada al 4%

Al día siguiente ya se nota un abundante precipitado cristalino, formado por pequeñas agujas agrupadas en estrellas. Este precipitado continúa aumentando en los días que siguen. Sometido al reactivo de KELLER, ofrece las bandas y los cambios de coloración propios de la Digitoxina de SCHMIEDEBERG.

Evaporado el resto de la solución madre, se trata el residuo por el ácido sulfúrico que lo disuelve, dándole un color rojo que por la agregación de agua bromada, pasa al amarillito verdoso y luego al verde sucio.

Sucede en este caso algo semejante a lo que se observó en la experiencia de 8 de Junio. La reacción no es de ningún modo típica, debiéndose quizás este resultado a

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

pequeñísimas cantidades de otros glucosidos que, después de la precipitación de la mayor parte de la Digitoxina, quedan en mayor proporción relativa en la solución madre.

Digitalina de Petit

JUNIO 8 DE 1898

Solución al 1×5000.—Agua alcoholizada al 2%

Se mantiene perfectamente clara.—El 6 de Noviembre, 5 meses después, no se ha formado aún precipitado alguno.

Sólo se distinguen ligeras masas de aspergillum que se han desarrollado en el fondo y en las paredes del frasco que contiene la solución.

JULIO 15 DE 1898

Solución al 1×5000.—Agua alcoholizada al 2%

Se divide en cuatro porciones que se distribuyen en los tubos A, B, C y D con el objeto de someterlos a diferentes temperaturas.

El tubo A, colocado en agua a la temperatura de 70°, da al fin de media hora un ligerísimo precipitado, que, aunque aparece amorfo a la simple vista, examinado al microscopio se presenta compuesto de pequeñísimos cristallitos en forma de agujas agrupadas en estrellas. Este precipitado es menos abundante que el que se produce a la temperatura de 50° y de 70° en las soluciones de digitoxina de MERCK; pero sus cristales, aunque resisten la misma forma, son un poco más grandes. (V. Exp. de Julio 13.—Digitoxina).

Los tubos B y C, colocados a 50° y a 40° no dan precipitado alguno durante media hora; pero en los días siguientes se forma un precipitado semejante al del tubo A.

El tubo D dejado a la temperatura ordinaria, no ofrece, después de tres meses sino algunas masas de aspergillum.

El precipitado de los tubos A, B y C, lavado convenientemente con agua destilada, y sometido a la reacción de KELLER, presenta las zonas características de la de Digitoxina de SCHMIEDEBERG.

Evaporada el agua madre de estos mismos tubos, se trata el residuo por el reactivo de KELLER, y por el reactivo sulfo-brómico.

Con el primero se obtiene la misma reacción anterior i, aunque las zonas coloreadas no ofrecen una nitidez perfecta al principio, la reacción se acentúa después de algunos minutos.

El ácido sulfúrico concentrado disuelve este residuo con color verde sucio que no cambia por la agregación de agua bromada.

JULIO 20 DE 1898

Solución al 1×5000.—Agua alcoholizada al 2%

Se distribuye en dos tubos A y B.

El tubo A se coloca en un baño de maría, cuya temperatura se aumenta gradualmente hasta 92°.

Esta solución principia a enturbiarse ligeramente a los 45°. A los 55° el precipitado es bien manifiesto y aumenta hasta los 80° en que alcanza su maximum, presentando grumos grandes que se acumulan en el fondo del tubo.

Este precipitado está compuesto de pequeños cristallitos en forma de agujas agrupadas en estrella y bien perceptibles bajo el lente.

Tratado por el reactivo de KELLER ofrece los caracteres distintivos de la Digitoxina de SCHMIEDEBERG.

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Evaporada el agua madre de este tubo y sometido el residuo al mismo reactivo de KELLER, se produce entre el ácido sulfúrico y la solución acética, la banda verde oscura característica que pasa al color azul indigo en su parte superior; pero que, en vez de presentar una zona de color rojo-oscuro en su parte inferior, toma un tinte intermedio entre el rojo y el moreno. Tal vez, como lo hemos advertido en casos análogos á propósito de la Digitoxina de MERCK, se deben estas pequeñas variaciones de la reacción á ligeras impurezas del producto que se hacen más sensibles en el agua madre después que la mayor parte de la Digitoxina ha sido precipitada.

El tubo B, dejado á la temperatura ordinaria y examinado tres meses después, no presenta precipitado alguno.

AGOSTO 2 DE 1898

Solución al 1×2500.—Agua alcoholizada al 4%

Perfectamente clara el primer día, precipita desde el día siguiente en capas amorfas que, examinadas al microscópico, aparecen constituidas por pequeñísimas granulecitas transparentes.

Convenientemente lavado este precipitado que es, por lo demás, poco abundante y sometido á la reacción de KELLER, da una banda de color verde sucio que después toma un color azul en la capa superior y sólo un ligerísimo tinte rosado en la capa inferior.

Evaporada el agua madre de esta misma solución y tratado el residuo por el ácido sulfúrico concentrado, toma un color verde sucio que por la agregación de agua bromada se acentúa aún más.

Del mismo modo hemos sometido á los reactivos anteriores los productos de PETIT y de MERCK, tales como se encuentran en el comercio, obteniendo reacciones muy semejantes, si no idénticas.

La única diferencia que hemos notado es que con el reactivo de KELLER la capa inferior, que se produce en contacto del ácido sulfúrico y que es bien roja cuando se trata de la Digitoxina de MERCK, toma un tinte franco y acentuado con la Digitalina de PETIT, entre el rojo y el café.

Por lo demás, con una y otra substancia el ácido sulfúrico al caer las primeras gotas, suele producir una coloración roja que desaparece instantáneamente para convertirse en la coloración verde-sucia característica, que la agregación de agua bromada no altera absolutamente.

El ácido clorhídrico concentrado disuelve incoloramente la Digitalina PETIT. Después esta solución toma un tinte amarillizo que pasa al verde calentándola.

Estos mismos productos, disueltos en alcohol absoluto y dejando evaporar la solución sobre una lámina de vidrio, se depositan en una capa uniforme que, al microscopio, aparece

compuesta de finísimas granulaciones transparentes. Lo mismo se observa cuando estas substancias precipitan de soluciones relativamente concentradas. (*V. Exp. de 2 de Agosto. Digitalina*).

Creemos, pues, en vista de esta reacción, que no existe ninguna diferencia cualitativa fundamental entre la Digitalina de PETIT y la Digitoxina de MERCK. Ambos productos, ya sea que hayamos analizado separadamente el precipitado que se forma en sus soluciones y el agua madre que ha quedado en ellas, ó ya sea que los hayamos sometido directamente y sin solución previa, á la acción de los reactivos, nos han dado siempre el mismo resultado, es decir, las reacciones propias de la Digitoxina de SCHMIEDEBERG.

Cuando hemos obtenido una coloración roja por el ácido sulfúrico, ella ha sido instantánea, dando luego lugar á la coloración verde característica que no se cambia con el agua de bromo.

Sin embargo, estas ligeras variantes de coloración manifiestan también que deben existir en estos productos pequeñas cantidades de otros glucosidos, como la Digitonina, qua vienen á alterar en algunos casos la reacción normal.

Además, estos productos cristalizan en la misma forma y de idéntica manera.

Todo autoriza, por consiguiente, para considerar los compuestos en su mayor parte de una misma substancia activa, la Digitoxina de SCHMIEDEBERG. Pero no por esto podríamos asegurar que son iguales.

La Digitalina de PETIT produce reacciones menos intensas que la Digitoxina de MERCK, es más soluble y no precipita como ésta, á la temperatura ordinaria de sus soluciones al 1×5000 . Tal vez hay en ella menor cantidad de digitoxina pura ó mayor cantidad de otros glucosidos que aumentan su solubilidad.

M. BARDET, sin embargo, en su informe de 1894 á la Sociedad de Terapéutica, llega á conclusiones distintas á este respecto, y sostiene que la Digitoxina fabricada actualmente por la casa de MERCK, produce con el ácido sulfúrico una coloración roja persistente, diferente también, por otra parte, de la que producía algunos años antes.



III

ACCIÓN TÓXICA COMPARADA



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Si no están de acuerdo los farmacólogos cuando se trata de definir químicamente los productos de la Digital, tampoco lo están, como es fácil suponerlo, cuando se trata de comparar su actividad fisiológica.

Así, sin tomar en cuenta las antiguas observaciones que tal vez no corresponden á las digitalinas actuales obtenidas por métodos más perfeccionados, vemos que M. BARDET, en experiencias emprendidas por él desde 1885 á 1888, encuentra que tanto la Digitoxina de MERCK como las digitalinas clorofórmicas francesas (amorfás ó cristalizadas) tenían un mismo poder tóxico en los mamíferos, equivalente á 2 ó 3½ miligramos por kilogramo.

M. LAFON, en 1886, considera seis veces menos activa la Digitalina clorofórmica del Codex, y por último, M. FRANÇOIS FRANCK y el mismo BARDET reconocen que actualmente la Digitoxina de MERCK es tres veces superior en actividad á las digitalinas cristalizadas de Francia.

A un resultado semejante han llegado también MASSIUS, CORIN, VAN-AUBEL y WENZEL, que preconizan la igualdad de acción y la superioridad clínica y fisiológica de esta substancia.

El coeficiente letal determinado por M. BARDET para las digitalinas francesas y la Digitoxina de MERCK, en su informe de 1894 á la Sociedad de Terapéutica, es el siguiente:

Digitalina clorofórmica (amorfa ó cristalizada).....	0,002 ó 0,0035 por K.
Digitoxina de MERCK.....	0,001 ó 0,0012 » »

2



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

M. FRANÇOIS-FRANCK, por su parte, apoyado en 217 experiencias, estima que para paralizar el corazón de un perro de 10 kilogramos se necesita 1 gramo de hojas de Digital, 5 ó 6 miligramos de Digitalina, 2 miligramos de Digitoxina de MERCK, ó 15 miligramos de Digitalina amorfa.

Establece, por lo tanto, las siguientes dosis tóxicas por kilogramo de substancia viva.

	Gramos	
Hojas de digital.....	0.10	por K.
Digitalina amorfa.....	0.0015	»
» cristalizada.....	0.0006	»
Digitoxina de MERCK.....	0.0002	»

De estos datos hemos partido nosotros al iniciar nuestras investigaciones; pero, como lo advierte M. CORIN, luego hemos comprendido las dificultades que ofrece á la experimentación comparativa la insolubilidad de estas substancias.

Si usábamos soluciones muy diluidas, al $1 \times 10,000$, por ejemplo, nos exponíamos á inyectar en nuestras ranas, que son menos sensibles que los mamíferos á la acción de la Digital, cantidades considerables de agua, que bastaban por sí solas para modificar la presión intracardíaca y perturbar los fenómenos mismos que tratábamos de estudiar.

Si con el objeto de concentrar estas soluciones, las alcoholizábamos hasta un 10 ó un 20 %, debilitábamos extraordinariamente la excitabilidad del corazón que necesitaba entonces dosis mucho más grandes de las que en circunstancias normales bastan para tetanizarlo. Estos efectos aparecen bien manifiestos en muchas de nuestras primeras experiencias practicadas en las ranas, y de ellos ha dado también exacta cuenta FRANÇOIS FRANCK en lo que respecta á la cocaína y al cloral.

Por este mismo motivo hemos evitado todo anestésico en nuestros animales, usando sólo en las operaciones preparatorias de los mamíferos una inyección intradérmica de un centígramo de cocaína en solución al 1 %.

Así, rara vez hemos pasado de la dosis de 1 ó 2 miligramos por kilogramo, dosis incapaz de producir una acción inhibitoria sobre los efectos de la Digital.



Del mismo modo vimos, que, precipitando fácilmente como antes lo hemos dicho, las soluciones de Digitalina y de Digitoxina hechas en caliente, y aun á la temperatura ordinaria las de Digitoxina, debíamos usar soluciones recientemente preparadas, inyectándolas á una temperatura que no pasara de 30° en los mamíferos y á la temperatura ambiente en las ranas.

Después de algunos ensayos llegamos á uniformar nuestros procedimientos, empleando la solución al 1 x 5000, con 2% de alcohol, que en otra parte hemos indicado.

Como vía de administración hemos elegido en las ranas la vena abdominal y en los perros las venas femorales.

En las primeras, que tienen un corazón bastante poderoso, recogíamos los movimientos de este órgano por medio de un miógrafo de transmisión. En los perros manteníamos constantemente, durante toda la duración de la experiencia, la arteria femoral en comunicación con un sphymóscopo simple que nos bastaba para grabar en el cilindro inscriptor el momento preciso de la muerte, las oscilaciones relativas de la presión sanguínea y las modificaciones del ritmo cardíaco y del pulso. El propósito de estas investigaciones, limitado á una pura cuestión de toxicología comparada, no exigía mayor complicación operatoria.

Nuestras experiencias, practicadas en las condiciones que hemos indicado, ascienden á 38 y se distribuyen como sigue:

Digitoxina de MERCK.....	15
Digitalina de PETIT.....	13
Infusión de hojas de Digital.....	7
Maceración de hojas de Digital.....	3
<hr/>	
TOTAL.....	38

Inútil nos parece reproducir el detalle de todas estas experiencias.

Los cuadros que á continuación insertamos dan una idea exacta de ellas, indicando las condiciones que más directamente interesan al objeto de nuestro estudio.



DIGITOXINA DE MERCK

Número de la experiencia	Fecha 1898	Animal	Vía de administración	Forma farmacéutica	Antigüedad de la solución	Dosis de sustancia activa por kilo	Dosis de agua por kilo	Dosis de alcohol por kilo	Anestésico	Resultado
1. ^a	I/24	Rana	Inyec. peritoneal	Solución 1 x 10000	Reciente	0.00028	2.24	0.56	M.
2. ^a	I/29	»	» y auric.	»	5 días	0.00269	21.52	5.38	S. V.
3. ^a	III/23	»	» intravenosa	1 x 4000	Reciente	0.00166	6.33	0.33	»
4. ^a	III/30	»	»	»	»	0.00769	29.25	1.53	M.
5. ^a	IV/1	»	»	»	»	0.01058	38.76	2.04	(*)
6. ^a	IV/20	»	»	1 x 5000	»	0.02123	84.00	4.20	M.
7. ^a	IV/27	»	»	»	7 días	0.02962	148.00	7.40	»
8. ^a	V/4	»	»	»	12 »	0.02882	144.00	7.20	»
9. ^a	V/9	»	»	»	Reciente	0.06571	328.00	16.40	»
10. ^a	VI/24	Perro	»	»	»	0.00475	23.75	1.18	Coca 0.03	»
11. ^a	VII/8	»	»	»	»	0.00307	15.35	0.30	» 0.01	»
12. ^a	VII/17	»	»	»	»	0.00133	6.66	0.13	»	»
13. ^a	VII/18	»	»	»	»	0.00133	6.66	0.13	»	»
14. ^a	VIII/1	»	»	1 x 2500	»	0.00086	2.17	0.04	»	(*)
15. ^a	VIII/2	»	»	»	»	0.00123	3.07	0.06	»	M.

M.)—Muerte.—S. V.)—Sobrevivida.—(*) El animal muere en la noche.

PRODUCTOS DE LA DIGITAL

DIGITALINA DE PETIT

Número de la experiencia	Fecha 1898	Animal	Vía de Administración	Forma Farmacéutica	Antigüedad de la Solución	Dosis de sustancia activa por kilo	Dosis de agua por kilo	Dosis de alcohol por kilo	Anestésico	Resultado
1. ^a	I/17	Rana	Inyec. perit. y auric.	Solución 1 x 10000	Reciente 9 días	0.00363	29.10	7.26	M.
2. ^a	I/26	»	»	»	»	0.00134	10.72	2.68	S. V.
3. ^a	IV/6	»	intravenosa	» 1 x 5000	Reciente	0.00712	33.82	1.78	M.
4. ^a	IV/12	»	intrav. y auric.	» 1 x 4000	»	0.01206	45.79	2.41	S. V.
5. ^a	V/13	»	intravenosa	» 1 x 5000	»	0.03328	135.00	3.90	M.
6. ^a	V/19	»	»	»	»	0.03750	187.50	3.75	»
7. ^a	VI/21	Perro	»	»	»	0.00133	6.60	0.13	Coca 0 01	»
8. ^a	VI/29	»	»	»	8 días	0.00200	10.00	0.20	»	»
9. ^a	VII/4	»	»	»	Reciente	0.00100	5.60	0.10	»	»
10. ^a	VII/17	»	»	»	»	0.00114	5.71	0.11	»	»
11. ^a	VIII/2	»	»	»	»	0.00150	3.75	0.07	»	»
12. ^a	VIII/5	Rana	saco linfático	» 1 x 2500	»	0.02127	53.19	2.12	(*)
13. ^a	VIII/5	»	intravenosa	»	»	0.01503	37.59	1.59	S. V.

M.)—Muerte.—S. V.)—Sobrevivida.
(*) El animal muere en la noche.

INFUSIÓN DE DIGITAL

Número de la experiencia	Fecha 1898	Animal	Vía de administración	Forma farmacéutica	Antigüedad de la solución	Dosis de hojas por kilo	Dosis de agua por kilo	Dosis de alcohol por kilo	Anestésico	Resultado
1. ^a	VII/24	Perro	Iny. intravenosa	Hojas.—Inf. 10 × 150 (1 h.)	Reciente	0.22222	3.33	—	Coc. 0.01	M.
2. ^a	VII/27	»	»	» (½ h.)	»	0.26666	4.00	—	»	»
3. ^a	VII/29	»	»	» ()	»	0.26666	4.00	—	»	»
4. ^a	VII/31	»	»	» (¼ h.)	»	0.28566	4.28	—	»	»
5. ^a	VIII/3	»	»	» (½ h.)	»	0.25925	3.88	—	»	»
6. ^a	VIII/3	»	»	Misma infusión anterior filtrada sobre carbón.	»	0.16666	2.50	—	»	»
7. ^a	VIII/5	»	»	»	2 días	0.39213	2.88	—	»	S. V.

M.)—Muerte.—S. V.)—Sobrevivida

PRODUCTOS DE LA DIGITAL

MACERACIÓN DE DIGITAL

Número de la experiencia	Fecha	Animal	Vía de administración	Forma Farmacéutica	Antigüedad de la solución	Dosis de hojas por kilo	Dosis de agua por kilo	Dosis de alcohol por kilo	Anestésico	Resultado
1. ^a	VII/22	Perro	Iny. intravenosa	Hojas. — Mac. 10 x 150 (12 l.)	Reciente	0.33333	5.00	—	Coca. 0.1	M.
2. ^a	VII/24	»	»	»	»	0.22222	3.33	—	»	»
3. ^a	VII/31	»	»	»	»	0.33333	5.00	—	»	»

M.)—Muerte.—S. V.)—Sobrevivida.



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Todas estas experiencias han sido hechas con el objeto de determinar la *dosis tóxica experimental*, es decir, la cantidad de substancia activa que es necesaria inyectar al animal en dosis fraccionadas y sucesivas hasta producir la parálisis del corazón.

La *dosis tóxica verdadera*, la que mata al animal en un tiempo más ó menos largo dentro de 24 horas, es muchísimo menor como se observa en las experiencias 5.^a y 14.^a relativas á la Digitoxina y en la experiencia 12.^a practicada con Digitalina.

Tomando ahora en consideración los cuadros anteriores, se nota desde luego que en nuestras *ranas* (*Calyptocephalus Gayi*) de 200 á 1000 gramos de peso, la dosis tóxica experimental ha variado considerablemente desde Enero á Mayo, lo que no permite fijarla ni siquiera aproximativamente.

Tal variación ha dependido, sin duda, del descenso gradual de la temperatura ambiente, que ha ido haciendo más y más refractarios estos animales á la acción de la Digital.

Así en los meses de Enero, Febrero y Marzo, el coeficiente letal medio ha sido de 0,00398 grs. para la Digitoxina de MERCK y de 0,00363 grs. para la Digitalina de PETIT, mientras que durante los meses de Abril y Mayo, él se ha elevado á 0,03119 grs. para la primera y á 0,02796 grs. para la segunda.

Si con el simple propósito de establecer una relación entre la actividad de ambas substancias, calculamos la dosis tóxica que del conjunto de nuestras experiencias sobre las ranas se desprende, obtenemos el siguiente resultado, que bajo este punto de vista puede servir de término de comparación, ya que una y otra serie de experiencias se han verificado en las mismas condiciones de temperatura.

Digitoxina de MERCK	0,02341 grs. por kilogramo.
Digitalina de PETIT.....	0,02188 » »

La diferencia en favor del poder tóxico de la Digitalina de PETIT (0,00153 grs.) es insignificante con respecto á las enormes dosis quilogramáticas indicadas.

En los *perros*, por el contrario, las dosis tóxicas se han mostrado más regularmente uniformes. Ya cuando comenzamos nuestras observaciones en ellos, habíamos fijado también mejor



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina
WWW.MUSEOMEDICINA.CL

las circunstancias que nos permitían obtener una solución perfecta.

Eliminando solamente la 10.^a de las experiencias hechas con Digitoxina de MERCK, en la cual inyectamos al animal una dosis de 0,03 grs. de cocaína, que indudablemente influyó en el resultado, podemos establecer las siguientes cifras, como coeficiente letal para el perro en cada una de las series correspondientes á los cuadros anteriores:

Digitoxina de MERCK.....	0,00156	grs.	por	kilógramo
Digitalina de PETIT.....	0,00139	>	>	>
Hojas en infusión.....	0,24450	>	>	>
Id. en maceración.....	0,29629	>	>	>
Id. (Término medio).....	0,27039	>	>	>

Tomando como unidad la Digitoxina de MERCK, resulta la siguiente equivalencia de acción:

Digitoxina de MERCK.....	0,00100
Digitalina de PETIT.....	0,00089
Hojas en infusión.....	0,15673
Id. en maceración.....	0,18993
Id. (Término medio).....	0,17333

Estas cifras son sensiblemente superiores á las que se deducen de las experiencias de M. FRANÇOIS-FRANCK.

No sabemos si los cálculos de este distinguido fisiologista se refieran á la dosis tóxica verdadera que es siempre mucho más pequeña que la dosis tóxica experimental, única que nosotros hemos tomado como punto de comparación.

De todos modos una diferencia más grave nos separa. La Digitoxina de MERCK, que se ha manifestado tres veces más enérgica que las digitalinas cristalizadas francesas en las experiencias de M. FRANÇOIS-FRANCK, aparece en las muestras con un poder tóxico más ó menos igual al de la Digitalina de PETIT, y este resultado es el mismo que hemos obtenido en las ranas y el mismo que nos daban derecho á esperar las reacciones químicas á que hemos sometido ambas substancias.

Por el contrario, si la comparación del poder tóxico de los productos de MERCK y de PETIT nos aparta de M. FRANÇOIS-FRANCK, la comparación entre la actividad de este último y la

de las hojas de la Digital nos acerca tanto que casi llegamos á las mismas cifras.

En efecto, si para mayor claridad, relacionamos con un gramo de hojas las dosis tóxicas que se desprenden de nuestras experiencias y que hemos apuntado anteriormente, tenemos las siguientes cifras proporcionales:

Hojas de digital.....	1,00000 grs.
Digitoxina de MERCK.....	0,00576 »
Digitalina de PETIT	0,00514 »

M. FRANCOIS FRANCK ha encontrado, por su parte, que á un gramo de hojas equivalen 5 ó 6 miligramos de Digitalina cristalizada clorofórmica.

Nuestras cifras guardan más conformidad con las de M. LAFON, que atribuye una actividad igual á la Digitoxina alemana y á las digitalinas cristalizadas de Francia, y con las últimas investigaciones de M. BARDET, que estima en 0,00120 gramos el coeficiente letal de la primera.

No corresponde á nuestro propósito hacer el estudio comparativo de los demás efectos á que estas sustancias dan lugar; pero, sí, debemos llamar la atención á dos órdenes de fenómenos que constantemente han determinado la Digitoxina y la Digitalina de PETIT en nuestras experiencias y que no se observan de ordinario en las intoxicaciones producidas con infusiones y maceraciones de hojas de Digital.

Estos fenómenos son [las convulsiones y las contracciones fibrilares de los músculos, que en un período avanzado de la intoxicación aparecen en la rana, y un estado particular de agitación, de desesperación y de locura que sobreviene, por accesos en los perros y que termina á veces con la muerte del animal.

Por lo demás, nos bastará reproducir las cuatro experiencias que siguen con los trazados sphygmoscópicos correspondientes para dar una idea de la marcha general de los fenómenos que en estos diferentes casos se producen.

Sólo advertiremos que la Digitalina, en la observación que copiamos, no dió lugar, como en las otras experiencias, á una



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

elevación manifiesta de la presión sanguínea por las fuertes dosis con que se inició la intoxicación.

Digitoxina. Exp. 13.^a Fig. 1

Inyección intravenosa de 8 miligramos de Digitoxina de Merck en solución de 1×5000 de agua alcoholizada al 2%.—Perro.—0,00133 grs. X. K.—Muerte.

JULIO 18 DE 1898

Peso del animal: 6 kilogramos.

Se descubre la arteria y vena femoral del lado derecho. Se introduce una cánula con llave en la vena para practicar las inyecciones intravenosas, y se pone en comunicación la arteria con un sphymoscopo simple.

2 h. 20' Se toma un trazado sphymoscópico normal A.

Respiraciones: 20 por minuto.

2 h. 25' 1.^a Inyección de 2 miligramos de Digitoxina de MERCK.

2 h. 30' Trazado sphymoscópico B.—Elevación de la presión sanguínea.

Ligero retardo del pulso.

2 h. 31' 2.^a Inyección de 2 miligramos de Digitoxina.

2 h. 36' Trazado sphymoscópico C.—El retardo del pulso se acentúa.

2 h. 37' 3.^a Inyección de 2 miligramos de Digitoxina (total 6 miligramos).

2 h. 47' Trazado sphymoscópico D.—Resp: 16 por minuto.

Expiración prologada y laboriosa.

2 h. 48' Trazado E.

2 h. 50' 4.^a Inyección de 2 miligramos de Digitoxina (total 8 miligramos).

2 h. 52' Dispnea. Agitación del animal que grita, trata de morder y hace esfuerzos violentos por desprenderse.

2 h. 53' Trazado F que termina con la parálisis cardíaca y el descenso de la presión sanguínea.

Continúan algunas respiraciones agónicas que cesan definitivamente 2' después.

Digitalina de Petit Exp. 11. Fig. 2

Inyección intravenosa de 12 miligramos de Digitalina de Petit en solución de 1×2500 de agua alcoholizada al 4%.—Perro.—0,00150×K.—Muerte.

AGOSTO 2 DE 1898

Peso del animal: 8 kilogramos.

Se descubre la arteria y vena femoral derecha. Se pone la primera en comunicación con un sphymoscopo y se coloca en la segunda una cánula para inyección venosa.

2 h. 30' Trazado sphymoscópico normal A.—Resp. 16 por minuto.

3 h. 31' 1.^a Inyección de 4 miligramos de Digitalina.

3 h. 36' Trazado sphymoscópico B.

3 h. 37' 2.^a Inyección de 4 miligramos de Digitalina.

Resp: 24 por minuto.

3 h. 40' Vómitos.

3 h. 42' Trazado sphymoscópico C.—Ligera agitación del animal.

3 h. 43' Dispnea.—Resp: 40 por minuto.—Gran agitación del animal.

Gritos, acceso de locura y desesperación. Emisión de orina.

3 h. 50' Trazado sphymoscópico D.—Resp. 42 por minuto. Pulso retardado.

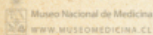
3 h. 51' 3.^a Inyección igual á las anteriores.

Poco después segundo acceso de locura del animal. Emisión de orina.

4 h. Trazado sphymoscópico E.—Arritinia A.—Resp. 24 por minuto. Temblor en algunos músculos y sobre todo en los músculos abdominales durante la inspiración.

4 h. 03' Trazado sphymoscópico F.

Tres minutos después sobreviene la parálisis cardíaca definitiva en medio de un tercer acceso de locura y 2' más tarde la parálisis respiratoria y la muerte.



Infusión de Digital.—Exp. 3.^a—Fig. 3

Inyección venosa de 20 c. cúbicos de infusión de hojas de Digital al $\frac{1}{10} \times 150$.—Infusión de $\frac{1}{2}$ hora.—Perro.—0,26666 grs. de hojas \times K.—Muerte.



Museo Nacional de Medicina

JULIO 29 DE 1898

Peso del animal: 5 kilogramos.

Se descubre la arteria y vena femoral del lado izquierdo.

Se pone la primera en comunicación con un sphymoscopo, y se coloca en la segunda una cánula para inyecciones intravenosas.

3 h. 30'. Trazado sphymoscópico normal A.—Resp. 11 por minuto.

3 h. 33'. 1.^a inyección de 10 c. c. de infusión.

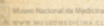
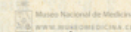
3 h. 40'. Trazado sphymoscópico B.—Aumento de la presión sanguínea. Retardo del pulso.

3 h. 41'. 2.^a inyección de 10 c. c. de infusión.

3 h. 44'. Dispnea.—Expiración laboriosa y espasmódica.

3 h. 45'. Trazados sphymoscópicos sucesivos C—D y E. Este último termina con la parálisis definitiva del corazón.

Continúan durante un minuto algunas respiraciones débiles y agónicas.



Maceración de Digital.—Exp. 3.^a—Fig. 4

Inyección intravenosa de 30 c. cúbicos de maceración de hojas de Digital $\frac{1}{10} \times 150$.
Maceración de 12 horas.—Perro.—0,33333 grs. de hojas por K.—Muerte



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

JULIO 31 DE 1898

Peso del animal: 6 kilogramos.

Se descubre la arteria y vena femoral derecha. Se pone la primera en comunicación con un sphymoscopo y se coloca en la segunda una cánula para inyecciones venosas.

1 h. 55'. Trazado sphymoscópico normal A.

1 h. 56'. 1.^a inyección intravenosa de 10 c. c. de maceración.

2 h. 01'. Trazado sphymoscópico B.—La presión se eleva y el pulso se retarda.

2 h. 02'. 2.^a inyección igual á la primera.—Resp. 24 por minuto.

2 h. 07'. Resp. 40 por minuto.—Expiración prolongada y laboriosa.

2 h. 12'. Trazado sphymoscópico C.

2 h. 15'. 3.^a inyección de 10 c. c. de maceración.

2 h. 19'. Trazado sphymoscópico D.—Expiración prolongada y laboriosa.

2 h. 21'. Trazado sphymoscópico E.—Al detener el cilindro sobreviene la parálisis cardíaca. (+)

Continúan durante 2 minutos algunas respiraciones superficiales.



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

En resumen, tanto de las reacciones químicas á que hemos sometido los productos de MERCK y de PETIT que hemos tenido á nuestra disposición, como de su modo de cristalizar y del poder tóxico que han mostrado en nuestras experiencias fisiológicas, se desprende que una misma substancia activa predomina en ellos en proporción más ó menos semejante.

Las reacciones químicas á que dichos productos han dado lugar permiten suponer que esta substancia es la Digitoxina de SCHMIEDEBERG.

Bajo el punto de vista práctico debemos notar también que tanto la Digitalina de PETIT como la Digitoxina de MERCK precipitan fácilmente á una temperatura superior á 40°, y por lo tanto es prudente recomendar la preparación de sus soluciones con agua fría ó ligeramente calentada.

Del mismo modo ha de tenerse presente, al administrar esta última substancia que aún á la temperatura ordinaria precipita de sus soluciones, las cuales, por este motivo, pierden con el tiempo una gran parte de su actividad.



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL

Museo Nacional de Medicina

WWW.MUSEOMEDICINA.CL



BIBLIOGRAFÍA

TROUSSEAU ET PIDOUX.—Traité de Thérapeutique. 1877.

RABUTEAU (A.)—Elements de Thérapeutique. 1877.

NOTHNAGEL ET ROSSBACH.—Nouveaux éléments de Matière médicale et de Thérapeutique. 1889.

LAUDER BRUNTON.—Traité de Pharmacologie. 1889.

HAYEM (G.)—Leçons de Thérapeutique. 1891.

POTAIN.—Clinique médicale de la Charité. 1894.

FRANÇOIS-FRANCK.—Analyse expérimentale de l'action de la Digitaline sur la fréquence, le rythme et l'énergie du cœur.—(In. Potain: Clinique médicale de la Charité. 1894.

FRANÇOIS FRANCK.—Recherches expérimentales et critiques sur l'action cardiaque de la digitale et des digitalines. (*Les Nouveaux Remèdes*). 1895.

SCHMIEDEBERG (O.)—Recherches concernant les éléments pharmaceutiques actifs de la digitale pourprée. 1874.—(*Les Nouveaux Remèdes*). 1895.

BARDET (G.)—Activité comparée de la digitaline cristallisée (française) et de la digitoxine (allemande). (*Les Nouveaux Remèdes*). 1895.

BARDET.—Digitaline et digitoxine.—(*Les Nouveaux Remèdes*). 1895.

CORIN (G.)—De la digitoxine.—(*Les Nouveaux Remèdes*). 1895.

KILIANI (H.)—Sur la digitaline allemande pure pulvérisée (digitalinum pur. pulv. germanicum) et la préparation de la digitaline vraie (digitalinum verum).—(*Les Nouveaux Remèdes*). 1895.

SCHMIDT (E.)—Pharmaceutische Chemie. 1898.



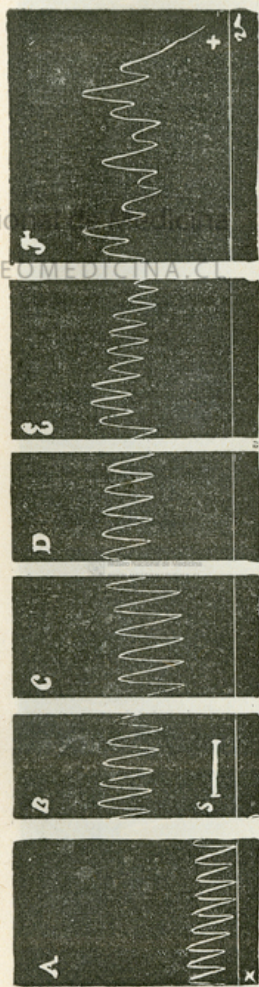


Fig. 1

Intoxicación por la Digitoxina de Merck.—Perro 0,00133 X K.—Trazado sphygmoscópico

A)—Curva normal antes de la experiencia.—B)—5 minutos después de una inyección venosa de 2 miligramos de Digitoxina.—C)—5 minutos después de una segunda inyección de 2 miligramos.—D)—10 minutos después de una tercera inyección igual a la anterior.—E)—2 minutos más tarde.—F)—5 minutos después del trazado anterior y 2 minutos después de una cuarta inyección de 2 miligramos de Digitoxina.—Esta curva termina con la parálisis cardíaca y el des-ensio final de la presión sanguínea.

X—v)—Abscises.—S)—Un segundo.—+)—Muerte.



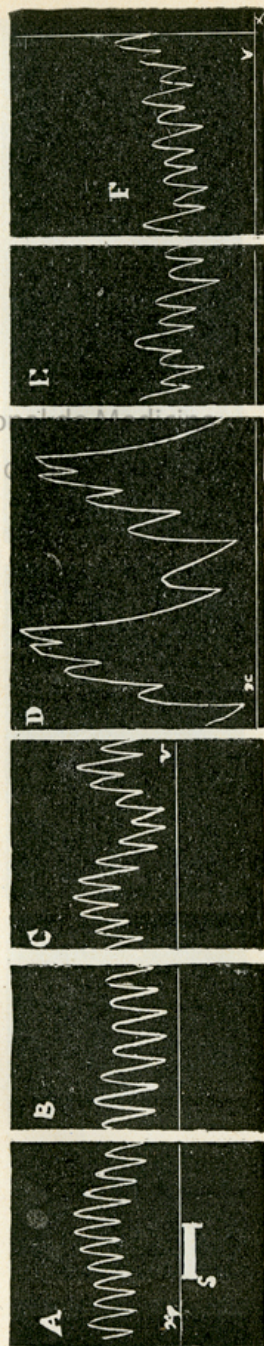


Fig. 2

Intoxicación por la Digitalina de Petit. — Perro — 0,00150 X K. — Trazado sphygmoscópico

A) — Curva y presión antes de la experiencia. — B) — 5 minutos después de una inyección venosa de 4 miligramos de Digitalina. — C) — 5 minutos después de una segunda inyección de igual cantidad. — D) — 13 minutos después de esta última dosis. — E) — 9 minutos después de una tercera inyección de 4 miligramos (total 12 miligramos). — F) — 12 minutos después de esta dosis. — X — V) — Abscises. — S) — Un segundo. — †) — Punto mínimum de la presión sanguínea en el momento de la parálisis cardíaca final.



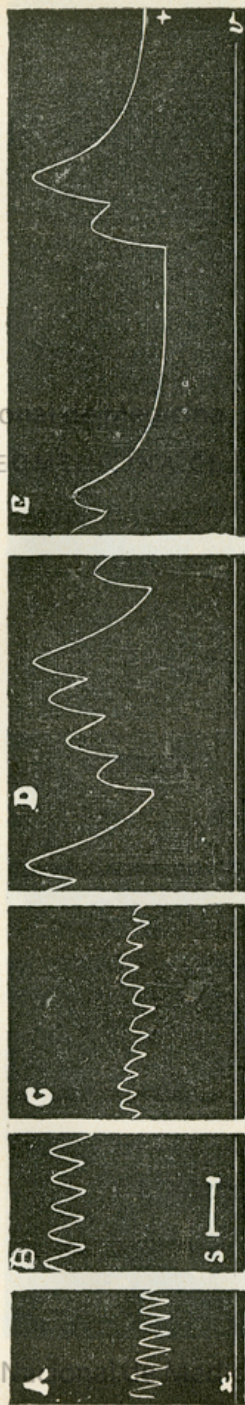


Fig. 3

Intoxicación por la infusión de hojas de Digital.—Perro.—0.26666 grs. de hojas por K.—Trazado sphygmoscópico

A) —Oncenia normal antes de la oxperienca.—B: 7 minutos después de una inyección venosa de 10 c. c. de infusión al 10X150.—C, D y E)—Trazados sucesivos tomados 4, 7 y 9 minutos después de una segunda inyección igual á la primera. El último termina con la parálisis cardíaca definitiva (++)
X—V)—Abscises.—S)—Un segundo.



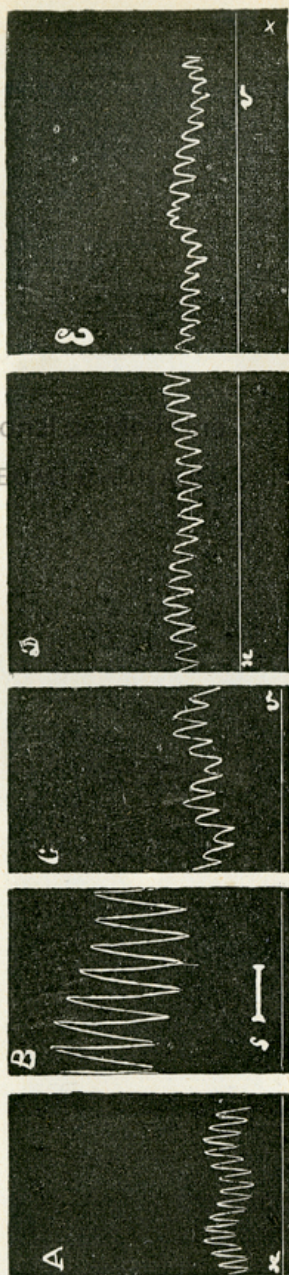


Fig. 4

Intoxicación por la maceración de Digital.—Perro.—0.39383 grs. de hojas por K.—Trazado sphygmoscópico

A)—Curva normal antes de la experiencia. —B)—5 minutos después de una inyección venosa de 10 c. c. de maceración.—La presión sanguínea se eleva y el pulso se retarda.—C)—10 minutos después de una segunda inyección igual á la primera.—D)—4 minutos después de una tercera inyección de 10 c. c. (total 30 c. c.).—E)—6 minutos después de esta última inyección. Al detener el cilindro Inscritor sobreviene la parálisis cardíaca (+).
X—V)—Abscises.—S)—Un segundo.

