

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DISCURSO

PARA LA

SOLEMNE APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO DE 1935 A 1936

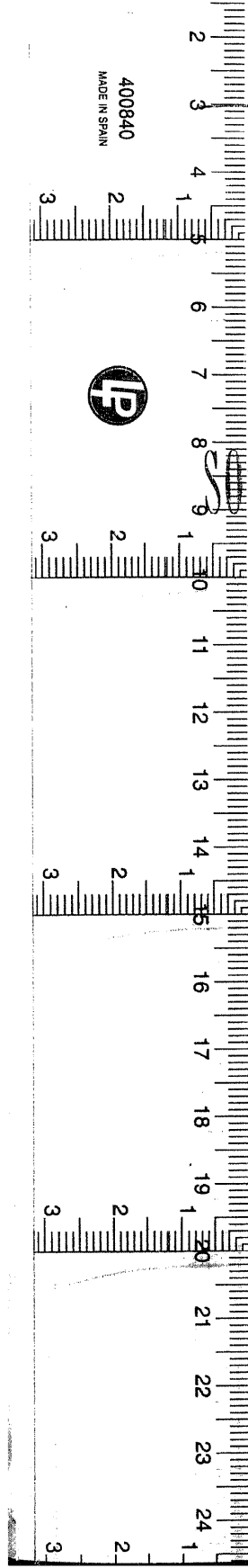
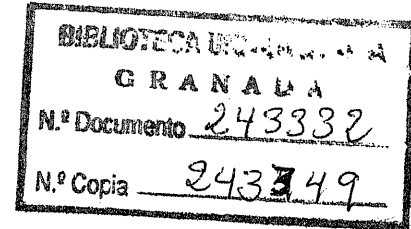
POR EL

Dr. D. José García Vélez

Catedrático de la Facultad de Farmacia.

GRANADA

TIP. LIT. PAULINO V. TRAVESET
Mesones núm. 52



R. 31045

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DISCURSO

PARA LA

SOLEMNE APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO

DE 1935 A 1936

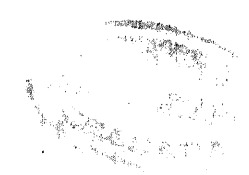
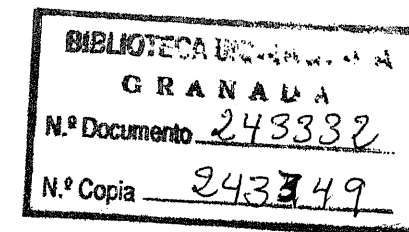
POR EL

Dr. D. José García Vélez

Catedrático de la Facultad de Farmacia.

GRANADA

TIP. LIT. PAULINO V. TRAVESET
Mesones núm. 52



EXCMO. SEÑOR, SEÑORAS Y SEÑORES:

Solo por un deber de acatamiento y disciplina a los preceptos reglamentarios he de ser yo, —el más modesto de los claustrales de esta gloriosa Universidad— quien ocupe este cátedra en el solemne día de hoy en que de nuevo se reanudan las tareas universitarias.

Bien persuadido estoy de la insignificancia de mis merecimientos y por tanto de mi incapacidad para conseguir que fijéis siquiera la atención en el tema elegido; por otra parte, las arideces de la química no sintonizan con los floreos de la oratoria. Carezco de la facilidad de *polarización cerebral o atención crónica*, e independencia de juicio, que el insigne Cajal considera indispensable para la indagación original, aunque no pueda negarme a mi mismo la tercera condición, esto es: el amor a la ciencia y el culto a sus hombres. Persuadidos de la evidencia de mis sinceras manifestaciones, estoy seguro de que vuestra generosidad sabrá otorgarme con creces la benevolencia que necesito.

Permitirme que antes de exponer "*algunos de los aspectos que presenta el problema de la valoración biológica de los medicamentos complejos*", cuestión de la que me voy a ocupar, dedique unas palabras plenas de emocionada devoción, al recuerdo de los que fueron profesores doctísimos de nuestra Universidad, Sres. Don José Martos de la Fuente, D. Antonio Díaz Domínguez y D. José Pareja Garrido, los tres jubilados desde hacía algunos años por precepto inexorable de la Ley al cumplir la edad reglamentaria.

Fué D. José Martos durante muchos años Catedrático de esta Facultad de Derecho, enseñando con maestría inigualada Derecho Civil a numerosas generaciones de abogados: Su competencia, su afabilidad y su caballerosidad sin tacha, le granjearon simpatía y estimación generales que determinaron su elección de Senador por este Distrito Universitario, representación que desempeñó con toda dignidad en las Cortes que precedieron al golpe de Estado de 1923.

Otra pérdida no menos sensible, ha sido la experimentada por la Universidad con el fallecimiento del que fué Catedrático de Derecho Mercantil, D. Antonio Díaz Domínguez. Médico primero, abogado después, ingresó bien pronto en el Cuerpo de Abogados del Estado; más tarde Profesor Auxiliar de esta Facultad de Derecho, obtuvo en edad ya avanzada tras brillantísimas y reñidas oposiciones, la Cátedra que desempeñó hasta su jubilación. Dotado de entendimiento fino, palabra clara y fácil e intención aguda, fué Díaz Domínguez Profesor meritísimo y notable publicista.

Finalmente, ¿qué os he de decir en homenaje a la memoria del sabio y venerable Maestro D. José Pareja Garrido, que no perdure imborrablemente en el recuerdo de los que tuvimos el honor de convivir con él en este Claustro o que no conozcáis por multitud de artículos aparecidos en la Prensa y en revistas profesionales a raíz de su fallecimiento?

Fué D. José Pareja alumno sobresaliente de esta Facultad de Medicina, obteniendo el Grado de Licenciado ¡a los 18 años! Un año después ingresaba tras brillantes ejercicios de oposición en el Cuerpo de Sanidad Militar, pasando seguidamente a prestar sus servicios al Norte de la Península que por entonces ardía en plena guerra civil: La dulzura del carácter de D. José y su bondad sin límites, mal podían armonizar con la inflexible rigidez de la disciplina militar, incompatible a veces con los impulsos magnánimos de su generoso corazón, y quizás debido a esta circunstancia y al deseo irresistible de volar al lado de los suyos, D. José Pareja renunció al servicio de la patria por medio de las armas, para servirla con mayores entusiasmos y vocación entregándose de lleno al sacerdocio del Profesorado en la Facultad de Medicina de su Granada, en la que hasta su muerte, prestó tan sobresalientes y dilatados servicios.

En la Universidad granadina D. José Pareja lo fué todo; Ayu-

dante del Museo Anatómico, Profesor Auxiliar, Profesor Clínico y por último Catedrático numerario de Clínica Quirúrgica primero, y de Dermatología y Sifiliografía después, Cátedra esta, que desempeñó hasta el día de su jubilación.

Su fervoroso entusiasmo por la enseñanza, su profundo conocimiento de la Medicina, la claridad y concisión de su método expositivo y su depurada técnica como cirujano, hicieron de él un verdadero Maestro, con escuela propia en el sentido filosófico de la palabra; en esta, se forjaron numerosas generaciones de médicos ilustres que supieron hermanar la solidez de su prestigio profesional con la ética y la moral más exquisitas, porque la Escuela de D. José Pareja era también y en el más alto grado espejo de ciudadanía.

Sus grandes merecimientos de todo orden le llevaron a ocupar los cargos de Decano de la Facultad de Medicina, Vicerrector y Rector de la Universidad, siendo elegido para la última dignidad, el 15 de enero de 1926 por el voto unánime del Claustro, conforme al Decreto de Autonomía Universitaria puesto en vigor unos meses antes por el Ministro Sr. Silió.

De la fe, del optimismo y del entusiasmo que D. José puso como Rector al servicio de la causa de la Autonomía Universitaria, fuí testigo, porque me cupo el honor de formar parte de la Comisión encargada de redactar el proyecto de Estatuto por el que había de regirse nuestra Universidad. Y era tanto más singular la fe y el entusiasmo del ilustre Maestro, —ya en la declinación de su vida oficial— cuanto que contrastaba visiblemente con la desilusión y hasta con la indiferencia de otros Profesores contemporáneos suyos, que influídos por el derrotismo de los tiempos y desilusionados quizá por la esterilidad de tantos esfuerzos inútiles ante un Estado que no les aprecia, unos discípulos que no les estiman y una masa social indiferente e incomprensiva, optaban por el pacífico quietismo abrazándose al tipo de Sancho, tan frecuente en nuestra época. El espíritu siempre juvenil de Don José no se resignaba a esto; creía firmemente que el resurgimiento de la Universidad española, no tenía otros cauces que los que le brindaba el proyecto de autonomía, y tan pronto fué este derogado, —precisamente por un Ministro universitario— juzgó que su misión había terminado, y haciendo inmediata renuncia de su cargo de Rector, se reintegró al retiro de su Cátedra esperando tranquilo y resignado el día que había de extinguirse su vida oficial.

Inspirémonos en la vida austera y ejemplar de tan eximio Maestro, y rindamos culto imperecedero a su memoria, seguros que él nos tenderá su mano paternal en momentos de flaqueza, estimulándonos con el recuerdo de sus virtudes, desde otra vida más feliz, a que le hizo acreedor su conducta inmaculada.

Los medicamentos de composición compleja o medicamentos galénicos, llamados así en razón a la complejidad de sus fórmulas y en recuerdo del célebre médico y filósofo de Pérgamo que figura entre los más entusiastas partidarios de este tipo de medicación, sabemos que se caracterizan por su composición compleja y variable en estrecha interdependencia con el procedimiento seguido en su preparación: De aquí se deduce la necesidad de prepararlos siguiendo fielmente las indicaciones del Código oficial.

¿A qué es debida la inconstancia en la composición de los medicamentos complejos? En primer término a la distinta composición de las drogas o materiales farmacéuticos de donde toman origen. Esta distinta composición está influenciada, no solo por la especie o variedad de la planta que se considera, sino por circunstancias al parecer accesorias, tales como la naturaleza del terreno, grado de humedad, cantidad de luz, edad de la planta, época de la recolección y modo de efectuarla, manera de desecarla, estado de conservación, etc.

Es realmente excepcional encontrar en el comercio partidas distintas de drogas que aún presentando idénticos caracteres y siendo cuidadosamente seleccionadas, ofrezcan análoga composición cuantitativa. El análisis químico demuestra con frecuencia la gran variabilidad en la cantidad de principios activos contenidos en numerosas drogas de uso frecuente.

La cantidad de cocaína contenida en las hojas de coca, varía de 0,35 a 0,98 gramos por %. La de colchicina contenida en las semillas de colchico, varía entre 0,32 y 0,80 grs. por %. La de brucina y estriquina de las semillas de nuez vómica, oscila entre 2 y 3,5 grs. p. %. La de alcaloides totales de la corteza de quina roja, está comprendida entre 4. 2 y 9 grs. p. %. La de hidrastina en el rizoma de hidratis, varía de 1,6 a 3,15 grs. p. %, y finalmente, la ergotamina contenida en el cornezuelo de centeno, lo está entre los límites de 0,01 a 0,20 grs. p. %.

Esta variable riqueza en principios inmediatos activos de las drogas o materiales farmacéuticos, se traduce inevitablemente

en variaciones análogas, en la composición y por consiguiente en la intensidad de la acción farmacodinámica de los medicamentos complejos con ellas preparados, aún cuando en su preparación se sigan escrupulosamente las indicaciones de la Farmacopea, tanto en la fórmula cualitativa, como en la técnica a seguir y en la cantidad del medicamento obtenido en relación con el peso de la droga de que procede.

Puede suceder —y de hecho se demuestra a diario— que una dosis determinada de un extracto líquido que según el primitivo tipo de valoración debe contener los principios inmediatos activos correspondientes a un peso igual de la droga seca de donde procede, contenga dos veces más principio activo, que otro extracto líquido de la misma especie, obtenido de modo idéntico, pero procedente de otro lote distinto, con el grave inconveniente para el médico, de aumentar al doble o disminuir a la mitad el efecto terapéutico de una determinada dosis. De aquí que las modernas Farmacopeas de acuerdo con las conclusiones adoptadas en los Congresos Internacionales referentes a la preparación y valoración de los medicamentos complejos, prescindan del antiguo tipo de valoración en los extractos líquidos preparados a partir de drogas de acción heroica, cuyos principios activos son susceptibles de valorarse con exactitud. En las nuevas fórmulas de este grupo de medicamentos complejos, es por completo accesorio su equivalencia de peso a peso en relación con el material de donde proceden, estando por consiguiente subordinada la cantidad de extracto que ha de obtenerse, a la riqueza en principios activos del material de donde toma origen.

Los extractos líquidos oficiales a que nos referimos, han de contener un tanto por ciento fijo y determinado para cada uno de principios activos, cantidad que especifica el Código oficial. Procediendo de este modo, su actividad farmacodinámica será siempre constante y uniforme supuesta igual la dosis administrada.

Las consideraciones expuestas son en un todo aplicables a los extractos ordinarios, tinturas, infusiones, etc., y en general a todos los medicamentos galénicos preparados a partir de drogas o materiales farmacéuticos.

Para llenar dicha finalidad, no hay problema cuando se tratá de valorar medicamentos complejos cuyos principios inmediatos activos son susceptibles de dosificarse con exactitud; el farma-

céutico tiene el deber inexcusable de practicar dichas valoraciones y sus conocimientos de química analítica, le permiten resolver con todo acierto los problemas que a tal fin conducen.

Pero en numerosos casos, la valoración química de los medicamentos complejos no permite deducir enseñanzas ciertas respecto a su probable energía terapéutica; tal sucede, cuando en el medicamento en cuestión coexisten con el considerado como principio activo dominante en la droga, único que se valora, otros principios inmediatos cuya acción farmacodinámica es unas veces sinérgica a la de aquel y otras de acción opuesta.

Sucede también a veces, que las acciones físico-químicas conducentes al aislamiento y purificación del principio activo que se valora, producen sobre estas acciones descomponentes que desintegran su molécula en compuestos más sencillos, cuya acción farmacodinámica es distinta de la que poseían sus generadores.

A veces se dosifican en bloque principios activos de acción sinérgica, cuya acción farmacodinámica aunque ejercida en un mismo sentido, es cuantitativamente muy distinta de la que poseen cada uno de aquellos considerado aisladamente.

Finalmente, puede suceder que el principio o principios activos contenidos en una droga, no puedan aislarse al necesario estado de pureza para efectuar su dosificación exacta, o carezcan de reacciones precisas para efectuar su valoración por los métodos analíticos usuales.

En los casos citados no es posible su valoración química, y se recurre a la valoración biológica como único procedimiento susceptible de determinar el potencial terapéutico de los medicamentos que se manejan. No es infrecuente que algunas de las causas indicadas concurren simultáneamente en un mismo medicamento, tal sucede por ejemplo, con los preparados de cornezuelo.

PREPARADOS DE CORNEZUELO

La composición química de esta droga, ha sido durante casi una centuria, objeto de múltiples y minuciosas investigaciones conducentes a precisar su estructura química, al objeto de aislar los principios activos a los que debe la acción farmacodinámica tan singular que le es propia.

A su estudio se dedicaron Bonjean y Bombellon, quienes en 1840 prepararon los primeros extractos acuosos de cornezuelo de centeno que siguen preparándose en la actualidad con pequeñas variaciones en su técnica. Casi simultáneamente, Wencell, Wernich y Dragendorff polarizaron sus investigaciones en el sentido de pretender aislar de dicha droga sustancias de naturaleza alcaloídica, influenciados seguramente por los brillantes resultados obtenidos durante el primer tercio del siglo XIX, en el que se aislaron y caracterizaron perfectamente numerosas bases nitrogenadas de origen vegetal, considerándolas como principios activos de algunas drogas de acción heroica.

No acompañó ciertamente la mejor fortuna a los citados investigadores, porque los supuestos alcaloides aislados por ellos y designados con los nombres de *ergotina*, *cornutina* y *ecbolina*, resultaron ser, mejor examinados, mezclas complejas de alcaloides amorfos, siempre impurificados por materias colorantes, amins diversas, etc.

Tanret, prosiguiendo en el mismo sentido las investigaciones de sus predecesores, aisló en el año 1875 el primer alcaloide bien caracterizado del cornezuelo de centeno, al que denominó *ergotamina*, diferenciada en dos individualidades químicas, una amorfa y activa sobre el útero, y otra cristalizada e inactiva, y ambas entre sí, con estrechas relaciones de origen y composición, puesto que la última, es el anhídrido de la *ergotamina amorfa*, llamada por Carr *ergotoxina*.

Como consecuencia de los anteriores descubrimientos, se supuso lógicamente que a los citados alcaloides debían su acción específica tanto el cornezuelo de centeno, como sus preparados galénicos; pero siendo esto así quedaba sin explicación el hecho repetidamente comprobado, de que preparados de cornezuelo casi exentos de *ergotoxina*, se mostraban sin embargo poderosamente activos sobre la musculatura uterina, sin que existiera forzosamente en muchos casos una relación directa y proporcional entre la energía terapéutica de la droga y su riqueza en alcaloides.

Este hecho al parecer paradójico, queda suficientemente explicado en la actualidad, con el descubrimiento reciente de Stoll, aislando del cornezuelo un nuevo alcaloide cristalizado, de composición bien definida, a cuya acción se debe la especificidad de los buenos preparados de cornezuelo, caracterizada por su acción occitócica, regular y rítmica, con sucesión alternativa de perío-

dos de contracción y de relajación de la musculatura uterina. La acción farmacodinámica de la *ergotamina* de Stoll, aunque se ejerce en el mismo sentido que la producida por la *ergotoxina* de Carr, es sin embargo, mucho más enérgica. Finalmente, en los preparados de cornezuelo, existe otro nuevo alcaloide llamado *ergotaminina*, isómero de la *ergotamina*, en el que esta se transforma fácilmente.

La *ergotamina* es sumamente inestable; la acción del calor, el oxígeno del aire y multitud de agentes químicos, la transforman por oxidación en compuestos más sencillos exentos de acción medicinal.

En contraste con la acción farmacodinámica enérgica de la *ergotamina*, su isómero la *ergotaminina*, es completamente inactivo.

De lo anteriormente expuesto se deduce, que la actividad de los preparados de cornezuelo de centeno es debida no a un solo alcaloide, sino a varios, dotados de muy distinta energía terapéutica, fácilmente transformables, siendo precisamente los más activos, de extrema labilidad ante las acciones descomponentes.

En la valoración química de tales preparados, se da el caso frecuente, de que con una proporción pequeña de alcaloides, su actividad farmacodinámica sea muy superior a la que manifiestan preparados semejantes más ricos en alcaloides totales, en el supuesto de que los primeros, conserven íntegra la fracción alcaloídica dotada de mayor energía terapéutica. El análisis químico no es capaz de discernir una de otra fracción, todos los alcaloides, tanto los más, como los menos activos, se comportan del mismo modo en la dosificación, porque su función química y el modo de conducirse frente a los reactivos, es idéntico en todos ellos. Por el contrario, la valoración biológica, pone en juego reactivos infinitamente más sensibles, como lo son las células de los organismos vivos, que reaccionan con rigurosa especificidad a las acciones físico-químicas que sobre ellas inciden.

Pero por si esto no fuera argumento bastante para justificar la valoración biológica de los preparados de cornezuelo, es preciso tener en cuenta, que en ellos coexisten con los citados alcaloides, lo que se llama la fracción amínica de la droga, constituida por las aminas proteinógenas, *tiramina*, *histamina* y *agmatina*, procedentes de la descarboxilación de sus respectivos aminoácidos —*tirosina*, *histidina* y *arginina*—, producidos en los procesos auto-

líticos de los prótidos, muy abundantes en el cornezuelo, que se desintegran por hidrólisis durante la desecación y conservación de la droga merced a acciones cimásicas determinadas por proteasas específicas.

Las citadas aminas poseen propiedades occitócicas, siendo por consiguiente desde este punto de vista, sinérgicas o coadyuvantes de la fracción alcaloídica, aún cuando su acción es menos enérgica y más fugaz que la determinada por esta última.

Tanto la *histamina* como la *tiramina* ejercen marcada influencia sobre la tensión arterial, aún cuando dicha acción se ejerce en sentido inverso; así, la primera es vasodilatadora, mientras que la *tiramina* eleva notablemente la tensión arterial. En la valoración química de los preparados de cornezuelo solo se determina la fracción alcaloídica, prescindiendo de la fracción amínica, que como hemos visto desempeña tan importante papel, tanto desde el punto de vista de su acción occitócica, como por sus propiedades modificadoras del valor de la tensión arterial, que hacen de los preparados de cornezuelo eficaces agentes hemostáticos, especialmente en las hemorragias *post-partum*.

La valoración biológica de los preparados de cornezuelo debe hacerse desde el punto de vista de su actividad hemostática y de su acción obstétrica, existiendo técnicas numerosas.

Los métodos fundados en las variaciones que provoca en el valor de la tensión arterial, apenas si tienen otro interés que el histórico.

La principal aplicación de los preparados de cornezuelo como agente hemostático es en el tratamiento de las hemorragias uterinas, y en este caso la vasoconstricción producida, se ejerce más bien que por acción directa sobre el sistema vascular, por acción mecánica sobre las ramificaciones de los vasos uterinos, que insinuándose entre las fibrocélulas que forman las capas musculares del órgano, son comprimidas por la contracción de su musculatura.

El método oficial de valoración de los preparados de cornezuelo, es el de Clarck y Brown, adoptado por nuestra Farmacopea.

Se funda en el fenómeno de Sollmann y Brown, llamado de la inversión vasomotora por dichos autores, y posteriormente denominado por Dale, *fenómeno vasomotor reversal*. Se hace sensible sobre todos los órganos inervados por el sistema nervioso de la vida vegetativa, y por consiguiente sobre el útero, que reacciona

con fuertes contracciones al contacto de dosis muy débiles de adrenalina, porque esta substancia excita las terminaciones nerviosas del simpático que se distribuyen por el útero. La irritabilidad de este órgano a la acción de la adrenalina, se anula totalmente cuando ha sido impregnado por los alcaloides del cornezuelo.

Recordaremos para terminar lo referente a la droga de que nos ocupamos, que las aminos proteinógenas aumentan en cantidad, por los procesos de fermentación concomitantes a su desecación y conservación, lo mismo que sucede en las maceraciones acuosas de la droga, durante las que se manifiestan de modo bien sensible dichas acciones fermentativas; en cambio la fracción alcaloídica, decrece en cantidad y hasta llega a desaparecer del todo, bajo el influjo de dichas acciones cimásicas, y así se explica, que las intoxicaciones alimenticias producidas por el uso de harina de centeno obtenida por molturación de los granos de dicho cereal parasitados por el cornezuelo, sea muy tóxica cuando está recién obtenida, y deje de serlo cuando ha transcurrido algún tiempo desde que se preparó.

PREPARADOS DE OPIO.—La valoración de los preparados de opio, se viene realizando teniendo exclusivamente en cuenta la proporción de morfina que contienen, y las Farmacopeas de todos los países, fijan el tanto por ciento en morfina que han de contener, tanto el opio oficial, como los diversos medicamentos galénicos obtenidos a partir de dicha droga, tales son, el extracto acuoso, la tintura, el láudano, etc.

Es evidente que la morfina es el alcaloide dominante en la composición de los preparados de opio, pero no es menos cierto, que de su sola valoración y por consiguiente de la cantidad en que dicho alcaloide se encuentra, no pueden deducirse conclusiones exactas respecto a la acción farmacodinámica de la droga.

La morfina existe en el opio como es sabido, asociada a numerosos alcaloides —16 al menos bien caracterizados—, siendo los más importantes no solo en razón de la cantidad en que existen, sino por su energía terapéutica, la *codeína*, *tebaína*, *narcotina*, *papaverina*, *narceína*, *laudanina* y *laudanósina*: Unos, como la morfina, codeína y tebaína, se derivan del fenantreno y guardan entre sí estrechas relaciones de constitución; otros, de núcleo isoquinoleico, como los del grupo de la papaverina, se diferencian fundamentalmente de los anteriores por su estructura química.

Las proporciones relativas en que dichos alcaloides se encuentran varían considerablemente con la procedencia u origen del opio. El opio de Asia menor es el más rico en morfina —un 10 p. %—, solo le aventajan en cuanto a su contenido en dicho alcaloide, algunos opios europeos, con cantidades de morfina que en algunos casos exceden del 20 p. %.

La acción farmacodinámica de los alcaloides del opio, es muy distinta de unos a otros. Concretándonos a mencionar la de los más importantes, diremos, que la morfina, codeína y narcotina, actúan como sedantes de la corteza cerebral, disminuyendo el grado de percepción de los estímulos sensitivos y especialmente de las sensaciones dolorosas, aumentan el tono y contracción de los órganos de fibra lisa, y producen una exaltación de la actividad refleja de origen medular, que por lo general, no se hace sensible sobre el hombre y sobre los animales superiores, mientras que los inferiores, reaccionan con grandes fenómenos de excitación medular.

La acción sedante que la narcotina ejerce sobre el cerebro, es muy poco manifiesta cuando se la considera aisladamente, pero tiene la propiedad de exaltar considerablemente la acción analgésica y sedante de la morfina, comportándose a estos efectos como un verdadero coadyuvante de este alcaloide.

La tebaína, de constitución química muy próxima a la morfina, es unas veinte veces más tóxica que esta, y se comporta como veneno de acción convulsivante, muy semejante por sus efectos, a los de la misma índole determinados por la esticnina.

La papaverina, laudanina y laudanósina, a diferencia de los alcaloides del grupo de la morfina, determinan una inhibición en el tono de contracción de los órganos musculares de fibra lisa, siendo desde este punto de vista, como es sabido, eficaces recursos terapéuticos para combatir las contracturas espasmódicas de tales órganos, debiendo esta especial acción farmacodinámica al grupo bencílico preexistente en la papaverina.

Por lo anteriormente expuesto queda suficientemente demostrado lo complejo de la acción farmacodinámica del opio y de sus preparados galénicos, que en modo alguno puede asemejarse a la ejercida por la morfina considerada aisladamente.

De las proporciones relativas de los diversos alcaloides que como la tebaína ejercen acción exclusivamente convulsivante, dependerá que la morfina y sus alcaloides sinérgicos, produzcan en

diferente grado su acción calmante. El aumento en la contracción de los órganos de fibra lisa que determina la morfina y los alcaloides de su grupo, queda parcialmente anulado por la acción opuesta que produce la papaverina y alcaloides de acción semejante.

De la cantidad mayor o menor de narcotina existente dependerá, que la acción sedante de la morfina se manifieste con más o menos energía.

Es por consiguiente ilusorio empeño, pretender deducir el potencial terapéutico de los preparados de opio en sus diversas indicaciones, de la cantidad de morfina en ellos contenida. Su acción farmacodinámica, que en modo alguno puede ser reemplazada por el alcaloide dominante, es la resultante de acciones farmacodinámicas contrapuestas ejercidas por el conjunto de alcaloides que con la morfina coexisten en la droga.

Una valoración química racional del opio y de sus preparados, debería comprender, de una parte, la morfina y los alcaloides sinérgicos en su acción, y de otra, los alcaloides de acción farmacodinámica opuesta. Mejor que estas valoraciones parciales, de técnica complicada y difícil, sería una titulación biológica, seleccionando cuidadosamente la especie animal en la que el conjunto de los alcaloides del opio ejerza una acción semejante a la que produce sobre el hombre.

DIGITAL Y SUS PREPARADOS.—Las hojas de digital, así como los medicamentos galénicos obtenidos a partir de dicha droga y sus glucósidos activos, constituyen agentes terapéuticos insustituibles en el tratamiento de las cardiopatías.

La variable energía terapéutica de la digital y de sus preparados, los accidentes tóxicos consecutivos a su empleo registrados con no poca frecuencia, y finalmente, la disminución de su actividad hasta anularse por completo durante la conservación de la droga, son otros tantos problemas que han preocupado constantemente a médicos, biólogos, químicos y naturalistas desde las primeras publicaciones de Fagge y Stevenson —1866— hasta el momento actual.

Muchos son los puntos litigiosos aún no esclarecidos por completo respecto a la medicación digitálica, como lo prueba el número poco menos que incalculable de libros, monografías y publicaciones de toda índole aparecidos en revistas de todos los países, comprensivos de todos los aspectos y derivaciones que afectan a tan interesante cuestión. Siendo nuestro objeto exponer sucinta-

mente la necesidad de la valoración biológica de la droga de que nos ocupamos, hemos de mencionar en primer término, la diferencia de su composición en relación estrecha con la especie botánica que se considere, con la edad de la planta, proximidad a la época de la floración, composición del terreno en que crece, modificaciones que imprime el cultivo, etc. Aún cuando la *Digitalis purpúrea* que crece espontáneamente, es la especie oficial, existen otras pertenecientes al mismo género, y en especial la *Digitalis Thapsi*, que poseen acción farmacodinámica más enérgica que la *purpúrea*. Por acuerdo internacional, la planta silvestre debe ser la que se utilice en medicina, pero no obstante, de plantas cultivadas, pueden obtenerse preparados de digital de mucha mayor energía terapéutica. En la riqueza en principios activos de la digital cultivada, juega papel importantísimo, la composición del terreno, y sobre todo, la cantidad de elementos mineralizantes que en él existen, tales como la sílice y sales potásicas, que se consideran como elementos biogénicos de importancia primordial en la formación sintética de sus principios activos. La permeabilidad variable del suelo modificando el grado de disociación electrolítica de sus compuestos minerales, y con ella el valor de su acidez actual, y hasta la riqueza y variedad de su flora microbiana, son otros tantos factores de decisiva importancia, que minuciosamente aquilatados, permiten sin duda alguna obtener cultivos de digital con la máxima cantidad de principios activos, guardando entre sí una relación constante y por consiguiente, ejerciendo una acción farmacodinámica uniforme. Esto no sucede en las plantas cultivadas al azar ni en las que crecen espontáneamente, de aquí la necesidad de utilizar para la preparación del polvo tipo de hojas de digital o "*Standard nacional*", al que referir la acción farmacodinámica de los preparados galénicos de dicha droga, diez muestras al menos, de hojas procedentes de plantas silvestres recolectadas en distintas localidades, a fin de obtener un producto que represente la composición media, anulando en la mezcla obtenida las variaciones individuales a las distintas plantas que integran el conjunto.

La composición química de la digital, aún incompletamente dilucidada, es cuestión que ha suscitado mayor número de controversias, desde 1809 en que Destouches practicó el primer esbozo analítico de la droga. Una legión de investigadores ha venido ocupándose sin interrupción en la resolución de tal problema, sien-

do de notar los trabajos de Leroyer y de Henry, predecesores de los de Homolle y Quevenne, que proyectan alguna luz sobre la estructura química de la droga.

Nativelle en el año 1862, consiguió aislar de las hojas de digital, un principio inmediato bien cristalizado, al que consideró como el principio activo de la planta denominándole digitalina cristalizada, para diferenciarlo de otras substancias activas y amorfas que iban siendo aisladas y caracterizadas por otros investigadores. Schmiedeberg obtuvo en el año 1874 una de estas digitalinas amorfas, que designó con el nombre de *digitoxina*, para evitar toda confusión con la *digitalina* cristalizada de Nativelle o *digitalina* francesa.

Kraft y Kiliani aislaron de la digital otros glucósidos diferenciados claramente de la digitoxina, no solo en razón a su menor toxicidad, sino por los productos resultantes de su descomposición hidrolítica; tales son, la *digitaleína* y la *gitalina*. El primero, es el glucósido que en mayor cantidad existe en las hojas de digital, siendo su actividad menor que la de la digitoxina, no faltando clínicos que le consideran completamente inerte. Desde el punto de vista de su constitución química, parece ser que no se trata de un principio inmediato de composición definida, sino de un conjunto de principios inmediatos entre los que parece existir un glucósido del grupo de las saponinas.

La gitalina de Kraft, en opinión de Kiliani, no es tampoco un principio inmediato de composición definida; la anhidrogitalina considerada por aquel como un nuevo glucósido originado por hidrólisis de la gitalina, debe estimarse como substancia preexistente constituyendo uno de los componentes de la gitalina. Cloetta en trabajos recientes, describe otras substancias activas y cristalizables a las que designa con nuevos nombres complicando aún más, la terminología y nomenclatura de los principios activos aislados de la digital. Los productos comerciales conocidos con los nombres de digitalinas amorfas y cristalizadas, *digitalinum verum*, *digitalina alemana*, etc., son mezclas en proporciones variables y más o menos puras de los glucósidos antes mencionados, variando su composición cuantitativa con el procedimiento seguido para prepararlos.

Los tres glucósidos *digitoxina*, *digitaleína* y *gitalina*, todos de acción tónico-cardíaca, especialmente manifiesta en el primero, se desdoblan por la acción hidrolítica de los ácidos, diluídos y de al-

gunos fermentos, en un azúcar reductor —glucosa, galactosa, digitoxosa, etc.,— y en una *genina* o *aglucona*, de naturaleza glucosídica y de propiedades tónico-cardíacas menos intensas que las de sus generadores.

En las hojas de digital existen juntamente con los anteriores glucósidos, otros pertenecientes al grupo de las saponinas, las digitosaponinas α β y γ , muy semejantes a la digitonina de las semillas.

Las digitosaponinas son solubles en el agua, carecen de propiedades tónico-cardíacas y producen al contacto de los tejidos una acción irritante manifiesta, por cuya propiedad, activan la diuresis de modo directo al ser eliminadas por el epitelio renal, coadyuvando a la acción diurética indirecta que determinan los glucósidos de acción electiva sobre el miocardio.

Los recientes trabajos de Jacobs y Willstaeter, y las minuciosas investigaciones de Stoll, tienden a demostrar que los glucósidos digitálicos obtenidos por medios analíticos, de gran magnitud molecular y de compleja constitución, posiblemente en relación con el colestano, no preexisten formados en la planta viva sino que son fragmentos resultantes de la desintegración de un glucósido único, sumamente complejo y extraordinariamente lábil existente en aquella, al que Stoll denominó *purpureoglucósido A.*, susceptible de hidrolizarse por la acción de un fermento específico llamado *digipurpidasa*.

Es verosímil que la acción farmacodinámica y la toxicidad del purpureoglucósido, sea distinta de la ejercida por la digitoxina y por los restantes glucósidos que de él se derivan, y a los efectos de conservarle en toda su integridad, se utilizan en clínica diversos preparados de digital obtenidos a partir de las hojas estabilizadas.

Aún en el supuesto de que la estabilización inactive a los fermentos respetando la integridad del glucósido, —suposición gratuita dada su extremada alterabilidad a la acción de los agentes físico-químicos—, es indudable que en los preparados obtenidos con las hojas estabilizadas si en su obtención interviene el alcohol, la acción del calor, el oxígeno del aire, etc., el purpureoglucósido será escindido en sus componentes liberándose los glucósidos conocidos. Y aún en el supuesto de que el purpureoglucósido puesto al abrigo de toda acción descomponente se conservara con su inicial constitución en el medicamento obtenido, es eviden-

te que al contacto de los jugos digestivos tendría lugar fatalmente su descomposición por la acción hidrolítica del clorhídrico del contenido gástrico o por la de los fermentos digestivos cuando el medicamento se administre por ingestión: Si se administra en forma de solución inyectable, las diastasas de la sangre y las existentes en el seno de los tejidos producen la misma acción descomponente.

Esta hipótesis no es aventurada, puesto que cuando se administran por vía oral digital o sus preparados galénicos, la digitalina y la gitalina, aún siendo mucho más estables que el purpureo-glucósido, sufren la acción descomponente de los jugos digestivos o la de las histocimasas del epitelio intestinal cuando se efectúa su absorción y su paso através del hígado; solo la digitoxina resistiría a estas acciones descomponentes, llegando a la sangre en toda su integridad y en condiciones de fijarse sobre la fibra cardíaca, juntamente con las agluconas procedentes del fraccionamiento de los dos glucósidos.

Por tanto, en la administración por ingestión de los preparados de digital, su acción farmacodinámica es directamente proporcional a la cantidad de digitoxina que contienen.

Habida cuenta de la complejidad de composición de la droga que nos ocupa, es evidente que su acción farmacodinámica, no es idéntica ni con mucho, a la que determina la digitoxina cuando se administra aisladamente. El conjunto de glucósidos de propiedades cardiotónicas que asociados a la digitoxina existen en la droga, refuerzan su actividad y condicionan su acción, según las proporciones relativas en que ellos se encuentran: Por otra parte, las digitosaponinas contenidas en la digital, favorecen la solubilidad de la digitoxina, que al estado puro, es insoluble en el agua tanto en frío como en caliente, contribuyendo también en gran parte a esta solubilización, los restantes glucósidos tónico-cardíacos que son solubles en el agua.

Las digitosaponinas ejercen además la acción diurética ya mencionada, mientras que la digitoxina y demás glucósidos cardiotónicos, producen la diuresis solo a consecuencia de la tensión arterial que determinan.

De lo expuesto se infiere, que no es posible conseguir identidad de efectos, si la medicación digitalica se substituye por la digitoxina o por la mezcla en diversos estados de pureza de los glucósidos que constituyen las digitalinas comerciales.

La valoración de los preparados de digital es de toda necesi-

dad, como lo es la de todo medicamento dotado de fuerte acción tóxica. Su valoración química no permite deducir conclusiones exactas respecto a su energía terapéutica, en primer lugar, porque no es posible efectuar determinaciones cuantitativas precisas de los glucósidos cardiotónicos, debido a la facilidad con que se descomponen por las acciones físico-químicas que intervienen en su aislamiento y purificación, aunque se opere con el mayor cuidado; la dosificación se realiza sobre fragmentos de las moléculas de sus glucósidos, cuya acción farmacodinámica es bien distinta de la ejercida por sus generadores.

Aún cuando la valoración química pudiera efectuarse con exactitud, es evidente que solo tendríamos en cuenta uno de los factores que determinan su acción farmacodinámica, prescindiendo de los glucósidos de acción diurética y de otras substancias inertes existentes en la droga, tales como albuminoides, taninos, etc.; que si bien es cierto que son inertes por si misma, contribuyen a solubilizar los glucósidos activos haciendo más fácil y rápida su absorción.

El método de Keller y Fromme para dosificar gravimétricamente la digitoxina, no da resultados satisfactorios en la práctica; lo que se pesa, es una mezcla de digitoxina e hidrogitalina.

El método colorimétrico de Knudson y Dresbach, reputado hasta aquí como el más exacto entre los métodos de valoración química, se funda en la coloración rojo anaranjada que producen la digitoxina y la gitalina al contacto de un picrato alcalino. Esta reacción de coloración parece producida por el grupo lactónico que se supone existente en ambos glucósidos: No es específica: también la produce la estrofantina, la ouabaina, la convalamarina y algunos otros glucósidos en los que no parece demostrada la existencia de dicho grupo funcional.

El método de Knudson y Dresbach, no valora la totalidad de los glucósidos activos: los resultados con el obtenidos difieren considerablemente de los que resultan de la valoración biológica, y este como todos los métodos colorimétricos, por lo que tienen de subjetivos, exponen a errores de importancia en la lectura de las determinaciones que se efectúan.

La medida del potencial terapéutico de los preparados de digital, no puede efectuarse por otros métodos que los biológicos, y aún entre estos, puede decirse que ni uno solo satisface las exigencias de las más depurada crítica: la prueba está, en el gran número de

procedimientos propuestos con tal objeto. No es pertinente dada la índole de nuestro trabajo, ni siquiera su simple enumeración. Todos ellos permiten únicamente deducir el valor terapéutico del preparado de digital en relación con otros de acción farmacodinámica constante tomado como tipo, en virtud de la acción tóxica que ambos determinan sobre los animales en experimentación. No miden por consiguiente el valor terapéutico absoluto de la droga, y de su aplicación, no pueden hacerse apreciaciones cuantitativas respecto a los glucósidos activos.

Los métodos de valoración biológica de los preparados de digital, pueden reducirse a dos grupos de procedimientos en relación con la especie animal que se utiliza en las experiencias. En unos, se emplean animales de sangre fría, y en especial las ranas; en otros, se usan mamíferos, dando la preferencia el gato.

Los métodos que utilizan ranas son muy numerosos y se designan con los nombres de sus respectivos autores. Todos de técnica muy sencilla, difieren entre sí por pequeñas variantes dentro de los dos grupos de procedimientos establecidos. En unos, se averigua la *d. l. m.* —dosis letal mínima— del preparado que se valora capaz de producir la muerte de la rana en un determinado plazo de tiempo, o sea, que se administran cantidades progresivamente crecientes del preparado digitálico sobre un crecido lote de ranas, hasta sorprender la dosis mortal mínima en un determinado espacio de tiempo.

En el otro grupo de procedimientos, se opera a la inversa; la cantidad de preparado que se administra es fija, y su actividad se deduce en función del tiempo que tarda en producirse el paro sistólico del ventrículo, a contar desde el momento en que se administró el preparado digitálico que se valora. El más típico de los procedimientos pertenecientes a este grupo es el de Focke.

Entre los procedimientos correspondientes al grupo primero, figura el de Straub, que es con el que se obtienen resultados más exactos, habiendo sido adoptado como método oficial por el Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones de Ginebra en 1905, y ratificado como tal en la Conferencia Internacional reunida en Frankfort en el año 1928.

Es importante el modo de preparar el medicamento que se inyecta, a fin de evitar las posibles alteraciones de los glucósidos activos. En el método de Straub, el preparado de digital que se valora, se obtiene a partir del polvo de las hojas, el cual se agota

por maceración con agua destilada en la proporción del cuatro por ciento; el residuo de la maceración se pone en digestión con alcohol de 50° a la temperatura de 40°. Ambas tinturas acuosa y alcohólica mezcladas, se evaporan a presión reducida hasta la décima parte de su volumen primitivo, y el líquido concentrado, se diluye en agua destilada hasta completar el peso de 100 grs. Siguiendo la indicada técnica, los glucósidos cardiotónicos de la digital no experimentan alteraciones sensibles, porque en la preparación de la solución, el agotamiento y concentración de los líquidos se efectúa a muy escasa temperatura.

Focke, por el contrario, prepara una infusión de digital al 10 p. %, y es evidente que el agua actuando a temperatura próxima a la de la ebullición, descompone e inactiva parcialmente a los glucósidos.

Esta observación debe tenerse muy en cuenta cuando se utilizan en clínica preparaciones medicinales acuosas de digital, proscribiendo sistemáticamente la clásica infusión y reemplazándola por la tintura acuosa.

En el método de Straub se anotan los efectos tóxicos producidos después de transcurridas 24 horas desde el momento en que se inyectó el preparado, haciendo un recuento de las ranas inyectadas que han muerto y de las que han resistido a la acción del tóxico, tomando como dosis mortal la que representa el valor medio entre la dosis límite que determinó la muerte de todas las ranas, y la dosis mayor que no produjo accidentes mortales en los restantes animales inyectados.

El largo plazo de 24 horas de observación, excluye la posibilidad de que haya quedado sin absorberse parte de la solución inyectada como sucede en otros procedimientos congéneres al de Straub, en los que es muy de temer la incompleta absorción a causa del tiempo menor que en ellos se prescribe.

La actividad del preparado que se valora, se expresa generalmente en unidades rana por gramo de peso del animal inyectado, en relación con la dosis letal mínima en unidades rana, de un polvo tipo de digital.

El método de Focke y los de su grupo que operan a dosis fija y tiempo variable son menos exactos que el de Straub y solo proporcionan determinaciones aproximadas.

Los métodos de valoración en los que se utilizan ranas, tienen como ya hemos indicado, la ventaja de su sencilla ejecución y de

la facilidad de adquirir en todo tiempo y a poco coste los animales necesarios para las valoraciones; presentan en cambio el inconveniente, de que la absorción y las transformaciones que los glucósidos cardiotónicos de la digital experimentan antes de fijarse sobre la fibra cardíaca, han de ser forzosamente muy distintas a las que experimentan a su paso por el organismo del hombre, ya que la constitución somática de ambas especies tan alejadas entre sí en la escala zoológica ha de ser muy diferente. En todos los métodos en que se usan ranas, el preparado digitálico se inyecta en uno de los sacos linfáticos, con lo que se asegura el paso total de los glucósidos activos al torrente circulatorio con la menor alteración posible.

Los procedimientos que utilizan mamíferos, y en especial el método de Hatcher, en el que el gato es el animal de experimentación, tiene la ventaja sobre los que utilizan ranas, de la semejanza de su aparato circulatorio con el del hombre, y de la casi identidad de sus reacciones biológicas frente a las substancias tóxicas.

La administración del medicamento puede hacerse por vía gástrica o por inyección intravenosa. La administración por vía gástrica está más de acuerdo con la realidad, puesto que es la que se utiliza casi siempre en terapéutica para administrar los medicamentos complejos de dicha droga.

En el método de Hatcher Storm, que es el adoptado por nuestra Farmacopea, la solución digitálica se inyecta por vía intravenosa, que tiene la ventaja sobre la administración por vía gástrica, de que los glucósidos activos llegan directamente al corazón fijándose sobre la fibra cardíaca, sin sufrir las parciales descomposiciones que algunos de ellos experimentan durante su paso por el tubo digestivo. En cambio, la administración por ingestión, es como hemos apuntado la más usada en clínica para la administración de los preparados galénicos de digital, y si en su valoración se utiliza la vía intravenosa la intensidad de su acción farmacodinámica será menor que la que de su valoración resulta cuando posteriormente se administra en clínica por vía gástrica.

Los resultados de la valoración se expresan en unidades gato, y para que las determinaciones efectuadas tengan todo su valor, es preciso repetir la experiencia en cinco animales y calcular la media de los cinco ensayos efectuados.

El método de Hatcher es caro por el número de animales que

se precisan, molesto de ejecutar por la indocilidad de los que se manejan y de técnica complicada y difícil, si hemos de evitar el riesgo frecuente de muerte prematura del animal en el curso de la experiencia, por parálisis del centro respiratorio, muy sensible a los glucósidos de la digital, antes de que hayan podido ejercer su acción tóxica sobre el corazón.

PREPARADOS DE BELLADONA.—Los medicamentos complejos obtenidos de la belladona, deben su acción farmacodinámica a tres alcaloides, la atropina y las *levo* y *dextro*hiosciamina.

La constitución química de dichos alcaloides es perfectamente conocida: Son los tres, ésteres del ácido trópico y de la tropina o tropanol. El ácido trópico o fenilhidracrílico, presenta un carbono asimétrico, existiendo por consiguiente sus tres isómeros ópticos, el *dextrógiro*, el *levógiro* y el *racémico*.

El grupo alcohólico primario existente en la tropina o tropanol, esterificado por el grupo carboxílico del ácido trópico, origina las tres *tropeínas*, que no son sino los citados alcaloides.

Siendo el ácido trópico activo a la luz polarizada, de su actividad participan las respectivas *tropeínas*; el ácido trópico *racémico* o inactivo por compensación, da origen a la atropina; el *levógiro*, produce la *levohiosciamina*, y el *dextrógiro* engendra la *dextrohiosciamina*.

La atropina por hidrólisis mediante los álcalis, se desdobra en tropina y ácido trópico *racémico*, y por la acción del ácido canfosulfónico, se fracciona en sus dos enantiomorfos, *levo* y *dextrohiosciamina*.

Los alcaloides de la belladona se encuentran diseminados por toda la planta, pero las hojas los contienen en cantidad más constante que los restantes órganos, siendo ellas el material farmacéutico que se utiliza en la preparación de los medicamentos complejos obtenidos de dicha planta, tales son la tintura, el extracto alcohólico, el jarabe y la pomada de belladona.

Las hojas procedentes de plantas de dos o más años, contienen escasa cantidad de atropina y mucha mayor proporción de *levohiosciamina*, encontrándose la *dextrohiosciamina* sólo al estado de indicios. Las dos hiosciaminas ópticamente activas, por la acción del calor y en medio ácido o alcalino, se transforman en su isómero atropina: Con objeto de reducir al mínimo dicha transformación isomérica, la Farmacopea española de acuerdo con las

conclusiones del Convenio Internacional de Bruselas, aconseja en la preparación del extracto alcohólico de belladona, concentrar los líquidos extractivos a la temperatura máxima de 50° o mejor aún, evaporar en el vacío.

Los preparados galénicos de belladona deben contener una cantidad constante de alcaloides, que para el extracto se fija en 1,30 grs. por %, y para la tintura en 0,03 grs. por %.

La valoración química de los alcaloides en los preparados de belladona, puede efectuarse con toda exactitud, tanto volumétrica como gravimétricamente; pero es indudable, que de los resultados obtenidos no pueden deducirse conclusiones exactas respecto a su energía terapéutica, pues sucede con frecuencia, que preparados de belladona ricos en alcaloides totales, se comportan en clínica como mucho menos activos que otros semejantes de menor riqueza alcaloídica.

Este hecho es debido según comprueban las investigaciones de Cushny, a que la acción farmacodinámica de los tres alcaloides si bien se ejerce en el mismo sentido, es sin embargo cuantitativamente muy distinta. La levohiosciamina es dos veces más activa que la atropina, y esta a su vez, lo es de seis a ocho veces más que la dextrhiosciamina. En la valoración química los tres alcaloides se dosifican en bloque, computándolos como atropina, ya que en razón a la identidad de su composición química se conducen del mismo modo con los reactivos que intervienen en su aislamiento y purificación, y por tanto, de las proporciones relativas en que cada uno de ellos se encuentra en el conjunto, dependerá la mayor o menor actividad del preparado que se valora.

En la energía de los preparados de belladona, aparte de las circunstancias indicadas, influye notablemente la existencia en la droga de sustancias inertes, muchas de naturaleza coloidal, que pasan inadvertidas en la valoración, pero que no obstante desempeñan papel primordial en la acción fisiológica ejercida por los alcaloides activos.

La valoración química de los preparados de belladona no satisface por consiguiente las exigencias de la clínica y se impone su valoración biológica.

Esta se funda en que dichos alcaloides actúan sobre el parasimpático, o sea sobre uno de los segmentos del sistema nervioso autónomo que inerva a los órganos de la vida vegetativa, como las glándulas, vasos, corazón y órganos de musculatura lisa, deter-

minando modificaciones en su actividad funcional, o anulando la acción farmacodinámica inversa ejercida por otras sustancias, tales como la pilocarpina.

Al primer modo de acción se refieren los métodos biológicos que se fundan en la acción midriásica que determinan los alcaloides de la belladona, por paralizar las terminaciones del motor ocular común dependiente del parasimpático.

Como animal de experimentación se elige el gato, que puede servir para repetidas experiencias sin que se habitúe al uso del medicamento. Es preferible en vez de instalar en la conjuntiva ocular el preparado que se valora, inyectarle por vía intravenosa, con lo que simultáneamente puede deducirse su energía terapéutica por la dilatación pupilar producida y por el aumento en la frecuencia del pulso, a causa de la parálisis que determina sobre los filetes nerviosos del vago, nervio parasimpático frenador de la actividad cardíaca: La acción local que determinan sobre el iris, influencia al mismo tiempo a todo el sistema parasimpático.

Los métodos que se fundan en la acción antagónica ejercida por los alcaloides de la belladona con respecto a la acción producida por la pilocarpina, son de técnica más difícil de ejecutar. Este alcaloide excita considerablemente la actividad funcional de las glándulas salivales, mientras que la atropina y sus alcaloides isómeros, inhiben los filetes nerviosos de la cuerda del tímpano y determinan una suspensión de la secreción salival. De la dosis mínima del preparado de belladona que se valora inyectado por vía subcutánea necesaria para inhibir la acción excito-secreto- ra de determinada dosis de pilocarpina inyectada también por la misma vía, se deduce la actividad del preparado con relación a una solución tipo de levohiosciamina capaz de producir a determinada dosis la misma acción inhibitoria sobre la secreción salival que el preparado problema. De la identidad de ambas acciones, se deduce la semejanza cuantitativa entre la dosis tipo y la del preparado que se valora. Como animal de experimentación se elige el perro, en el que previamente se practica la fistulización del conducto de Stenon.

PREPARADOS DE ACÓNITO.—El material farmacéutico que se utiliza para la obtención de los preparados galénicos de acónito, —polvo, tintura, extracto alcohólico— es el tubérculo del *Aconitum Napellus*. La cantidad de aconitina contenida en dicho tubérculo, varía de 0,70 a 1,22 grs. p. %, influyendo en esta variable

riqueza en principios activos las condiciones extrínsecas en que la planta vive y se desarrolla.

Los principios activos de la droga, son tres alcaloides; la *aconitina*, *napelina* y *aconina*, todos formando combinaciones salinas con el ácido aconítico.

Por su constitución química los tres citados alcaloides guardan entre sí estrachas relaciones de composición y de origen: La aconitina es el ester acetilbenzoico de la aconina; por ebullición prolongada con el agua, y en general por los agentes de hidrólisis, se desdoblan en ácido acético y en benzoilaconina o *napelina*, la que a su vez es susceptible de descomponerse en ácido benzoico y en aconina inactiva.

Los tubérculos de acónito por desecación y por la acción del tiempo, experimentan notable disminución en su energía terapéutica, debido a la descomposición parcial de la aconitina en los términos indicados motivada por acciones fermentativas que tienen lugar durante la desecación y conservación de la droga. Estas acciones descomponentes se producen aún en mayor grado, en la obtención de la tintura, y sobre todo, en la preparación del extracto por la obligada intervención del calor durante la concentración de los líquidos extractivos contribuyendo a ello la reacción ácida de estos líquidos.

La aconitina pura, cristaliza fácilmente en laminillas pertenecientes al sistema rómbico; la napelina y la aconina, son bases amorfas. La mezcla en distintas proporciones de los tres alcaloides constituye la aconitina alemana o amorfa. La aconitina cristalizada y pura tiene sabor picante, produciendo al contacto de la mucosa de la boca una sensación como de hormigueo, pero nunca presenta sabor amargo. La napelina y la aconina tienen sabor francamente amargo, y a estos dos alcaloides deben tanto el tubérculo de acónito como sus preparados galénicos el sabor amargo que presentan.

La aconitina cristalizada representa el 82 p. % de los alcaloides totales contenidos en los tubérculos del acónito oficial recientemente recolectados y bien conservados.

La energía terapéutica y la acción tóxica de los citados alcaloides es bien distinta; la aconitina cristalizada es muy activa y altamente tóxica, lo es en menor grado la napelina, y apenas activa y casi exenta de toxicidad la aconina. La muy variable toxicidad de las aconitinas amorfas que en el comercio existen,

depende de la mayor o menor cantidad de aconitina no descompuesta que contienen.

Al objeto de que los preparados galénicos de acónito ejerzan una acción terapéutica constante y uniforme se prescribe por acuerdo internacional que han de contener una cantidad fija de alcaloides, representada por el 1 p. % para el extracto, el 0,5 p. % para el polvo y el 0,05 grs. p. % para la tintura.

La valoración química de los alcaloides totales en los preparados de acónito, es susceptible de efectuarse con exactitud; el método volumétrico de Partheil o el gravimétrico de Bertrand, modificado por Ecalle sirven perfectamente a tal objeto.

¿Pero es qué de la cifra que representa la riqueza en alcaloides totales, pueden deducirse conclusiones exactas respecto a su energía terapéutica? Evidentemente que no; sucede en este caso, algo semejante a lo expuesto acerca de la valoración química de los alcaloides de la belladona en relación con su actividad terapéutica. Los preparados de acónito, aún cuando contengan una proporción fija de alcaloides totales, serán tanto más activos, cuanto conserven en toda su integridad la proporción inicial de aconitina cristalizada que contenía la droga de donde proceden; y a la inversa, su energía terapéutica decrece proporcionalmente a la cantidad de aconitina descompuesta, puesto que en último término, lo que se valora es el conjunto de alcaloides que constituyen la aconitina amorfa. No es por tanto infrecuente que preparados de acónito que contienen la cantidad de alcaloides totales prescrita en la Farmacopea, muestren energía terapéutica sumamente variable.

En vista de la inseguridad de la dosificación química, algunas Farmacopeas como la vigente de los E. E. U. U. y la nuestra, prescinden de efectuarla, y juzgan de la eficacia de los preparados de acónito, por las conclusiones que pueden deducirse de su valoración biológica. Esta se practica utilizando el cobaya como animal de experimentación, sobre el que se determina la dosis mínima por gramo de peso del animal que es preciso inyectar del preparado que se valora para determinar su muerte entre las 4 y las 6 horas después de inyectado bajo la piel del abdomen. La actividad terapéutica se muestra en razón directa de su actividad tóxica, y por consiguiente, de la medida de esta, se deduce el valor de su acción farmacodinámica.

Nuestro Código oficial de acuerdo con las conclusiones internacionales relativas a la valoración de medicamentos heroicos,

fija las dosis máxima y mínima mortal de tintura y de extracto de acónito, entre cuyos límites deben hallarse las dosis mortales de tintura y de extracto oficinales.

Se recurre a determinar la dosis mortal en vez de averiguar la necesaria para producir acciones farmacodinámicas de la misma índole e intensidad que las que se producen sobre el hombre, porque los animales reaccionan frente a los preparados de acónito de modo muy irregular, tanto en la intensidad de las parálisis que determinan sobre las ramificaciones terminales de los nervios sensitivos, como sobre la actividad cardíaca debilitando la energía de los sistoles y prolongando el período diastólico con el consiguiente descenso de la tensión arterial, deduciéndose de estas acciones farmacodinámicas sus principales indicaciones terapéuticas.

Por la variable energía de los preparados de acónito, y por ser perfectamente sustituibles por la aconitina, ya que en ellos no existe principio alguno coadyuvante ni modificador de la acción ejercida por este alcaloide, sería conveniente proscribir el uso de dichos preparados, substituyéndolos por la *aconitina cristalizada*, que por su composición definida y constante, subordina su acción farmacodinámica, en cuanto a la intensidad de sus efectos, a la dosis que se administra.

PREPARADOS DE HELECHO MACHO.—El rizoma de helecho macho y su extracto etéreo, deben su acción antihelmíntica a un conjunto de derivados metílicos y butílicos del fenotriol floroglucina. Al conjunto de todos ellos se le designa con el nombre de *filicina bruta*, y todos, se conducen como ácidos débiles, por conservar en sus moléculas uno o más oxhidrilos fenólicos del polifenol que les dió origen.

Los derivados alquílicos de la floroglucina, son tanto menos tóxicos cuanto contienen mayor número de radicales alquílicos, y sus propiedades antihelmínticas se acentúan considerablemente por la introducción en sus moléculas de radicales alquilcarbonílicos. La dímetilfloroglucina o ácido filicínico, transformada en derivado butanoílico, engendra el ácido butanoilfilicínico, cuyas propiedades antihelmínticas son más energías que las de su generador. La condensación de moléculas del ácido butanoilfilicínico, da origen a nuevas especies químicas de acción vermícida cada vez más energética, a medida que aumenta la condensación molecular de los compuestos resultantes. De este modo, se origina la albas-

pidina, el ácido filícico, y finalmente, el filmarón o filmarona, aislado por Kraft, del extracto etéreo de helecho macho, que se considera como el más complejo de sus principios inmediatos y resultante de la unión de cuatro moléculas de ácido butanoilfilicínico.

Conforme aumenta la complejidad molecular de los derivados alquilcarbonílicos de la floroglucina, disminuyen sus propiedades tóxicas, y a este respecto, el filmarón que es el más activo de sus principios antihelmínticos, es a su vez el menos tóxico. El filmarón existe en los buenos extractos de helecho en la proporción del 5 p. %, y se origina en el rizoma por procesos de síntesis bioquímica que tienen lugar durante la vida de la planta, a expensas de los principios inmediatos de menor condensación molecular antes indicados. Si el rizoma se recolecta incompletamente maduro, la síntesis del ácido filmarónico no se ha producido completamente, y el rizoma y el extracto que con él se prepare, contienen los términos que preceden a su formación, siendo por tanto vermícidas menos energías y mucho más tóxicas. De aquí se desprende la importancia capital que tiene la época de recolección del rizoma, que deberá efectuarse al final del otoño.

No es esta la sola circunstancia que influye en las virtudes antihelmínticas del extracto; su larga conservación, sobre todo si se repone en condiciones defectuosas, determina la parcial desintegración del ácido filmarónico, precipitándose anhídrido filícico en finos cristales, al propio tiempo que se atenúan considerablemente las propiedades antihelmínticas del extracto. Se comprende por tanto que los preparados galénicos del helecho, sean medicamentos de muy inconstantes efectos terapéuticos, causantes no pocas veces de graves accidentes tóxicos, siendo casi imposible fijar la dosis terapéutica eficaz a que han de administrarse sin llegar a determinar dichos accidentes. Los preparados de helecho precisan de una cuidadosa valoración para reducir su acción farmacodinámica a un valor fijo.

Los métodos químicos propuestos para su valoración determinan en bloque la cantidad de derivados ácidos de la floroglucina, cuya toxicidad y propiedades antihelmínticas varían considerablemente como es sabido, de unos a otros.

Entre dichos métodos figura el de Stoeder adoptado por nuestro código oficial. Mediante él se valora la filicina bruta, extrayendo por el agua de barita de la solución etérea del extracto los derivados de la floroglucina al estado de combinaciones béricas so-

lubles en el agua, que son descompuestas después por el clorhídrico, y agotando por el éter la solución ácida, este disolvente extrae la filicina bruta que se pesa en el residuo de la evaporación.

Es evidente que teniendo todos los derivados de la floroglucina, desde los más sencillos hasta los más complejos, la misma función fenólica, todos se combinan con la barita, pesando finalmente el conjunto de todos ellos, tanto los más como los menos activos; y por consiguiente, habrá extractos de helecho, que teniendo la cantidad de filicina bruta que la Farmacopea prescribe, —24 a 25 grs. p. %—, se comportarán en la clínica con muy diferente actividad.

El extracto de helecho macho además de los principios activos de acción antihelmíntica, contiene un aceite fijo y un aceite esencial rico en cineol, que por sus propiedades antihelmínticas coadyuva a la acción vermífida ejercida por aquellos. Las *filixnigrinas* y un tanino especial, juntamente con pequeñas cantidades de cera y de resina que en el extracto existen, parecen influir, frenando la capacidad absorbente de la mucosa intestinal, a la acción terapéutica de la droga frente a los derivados de la floroglucina todos de acción más o menos tóxica. Ninguna de estas sustancias se tienen en cuenta en la valoración química.

Siendo evidente la falta de relación entre los efectos terapéuticos del extracto etéreo de helecho macho y la cantidad de filicina bruta determinada en su valoración química, se recurre a su valoración por métodos biológicos que proporcionan resultados mucho más exactos.

Entre estos métodos son de general aceptación, tanto por su exactitud como por su fácil ejecución, los de Straub-Yagi y Wasicky. Ambos, se fundan en el hecho, de que el ácido filmarónico y sus derivados de menor complejidad molecular, solubilizados en el agua al estado de compuestos magnésicos, actúan como venenos musculares sobre la lombriz de tierra y sobre peces de los géneros *Gobio*, *Phoxinus* y *Scardinius*, produciendo sobre dichos animales contracciones tetánicas que determinan su muerte.

La toxicidad de dichos compuestos para los animales mencionados, es inversa a la que determinan sobre el hombre; por consiguiente, el ácido filmarónico es el más tóxico, siéndolo en menor grado el ácido filícico, la albaspidina y el ácido filicínico en el orden que se mencionan. Cuanto menor sea la dosis de las combinaciones magnésicas de los principios antihelmínticos del extracto de

helecho capaces de matar a los animales en experimentación, tanto más eficaz y menos tóxico será dicho extracto cuando se utilice en terapéutica como antihelmíntico. La energía farmacodinámica del extracto que se valora, se refiere a la de una solución de ácido filmarónico a la concentración de 1×60.000 que se toma como tipo y que es mortal para los animales en experimentación en el espacio máximo de una hora.

OTRAS DROGAS DE ACCIÓN HEROICA.—Los preparados de cáñamo indiano, de lobelia y de escila, para solo citar los más importantes, son también medicamentos complejos justificables de valoración biológica. Los primeros deben su especial acción farmacodinámica a un complejo de sustancias activas, unas de naturaleza alcaloídica, otras de naturaleza resinosa, juntamente con un aceite esencial, del que se ha aislado una sustancia de núcleo fenólico y función aldehídica, sumamente alterable, denominada cannabíol, que se considera como el más activo de los principios inmediatos existentes en el *Cannabis Indica*.

La valoración química de los principios activos mencionados, es imposible de realizar a causa de su fácil descomposición; la determinación cuantitativa de las resinas que en la droga existen consideradas como activas, es de las más inciertas, porque no hay procedimiento químico que permita determinar con exactitud el conjunto de principios inmediatos que integran la composición de los productos resinosos. La gran diversidad de suertes comerciales de la droga, y el crecido número de sustancias extrañas a su composición que a ella se añaden constituyendo los productos comerciales conocidos con el nombre de haschich, bhang, etc., todos ellos importados de la India, Persia y Arabia, producen acciones farmacodinámicas de muy diversa intensidad, sin que esta pueda deducirse de la determinación química aislada de alguno de sus componentes. Para juzgar de la eficacia de dichos preparados debe practicarse su valoración biológica, recurriendo al perro como animal de experimentación, que reacciona frente a los principios activos del cáñamo indiano, del mismo modo que reacciona el organismo del hombre; primeramente se producen fenómenos de excitación cerebral, que se acompañan de diversas alucinaciones; y finalmente, un sueño semejante al fisiológico.

Los preparados de lobelia deben su acción a diversos alcaloides, entre los que figuran la *lobelina* y *lobelanina*, cuya acción farmacodinámica es cuantitativamente muy distinta, siendo el pri-

mero mucho más activo que el segundo. En la valoración química de los preparados de lobelia, se dosifica en conjunto el contenido alcaloídico total, sin que de su valoración puedan deducirse conclusiones exactas respecto a su probable energía terapéutica.

La valoración biológica de los preparados de lobelia, se funda en el aumento en la tensión arterial que determinan sus soluciones cuando se inyectan al gato previamente atropinizado para evitar la reacción del vago. El aumento en la tensión arterial, se mide comparativamente con el que determina una solución tipo de lobelina inyectada en análogas condiciones. Los preparados galénicos de lobelia no tienen apenas uso y han sido reemplazados por las soluciones inyectables de lobelina.

Los medicamentos complejos obtenidos de la *escila* —vinagre de escila, oximiel escilítico y polvo de escila— deben su acción tónica cardíaca y diurética, a un complejo de glucósidos muy inestables por la facilidad con que se hidrolizan, conocidos con el nombre de *escilarenos*. Los productos resultantes de su hidrólisis, escilarina, glucosa y ramnosa, están exentos de acción cardiotónica. Su valoración química es impracticable, y para deducir la intensidad de su acción farmacodinámica, no hay otro procedimiento que la valoración biológica, semejante a la que se practica con los preparados de digital, adonis, convalaria, y otras de acción cardiotónica.

LA VALORACIÓN BIOLÓGICA EN OPOTERAPIA.—En las anteriores páginas, hemos expuesto con la concisión posible, la necesidad de valorar por métodos biológicos algunos de los medicamentos galénicos de origen vegetal en cuya valoración el análisis químico es del todo insuficiente. Esta misma necesidad se hace sentir de modo imperioso cuando se ha de juzgar de la eficacia en terapéutica de los productos elaborados por las glándulas de secreción interna. Es sabido que estas glándulas, en estrecha interdependencia con el sistema nervioso de la vida vegetativa, constituyen un complejo solidariamente unido en su actividad funcional, conocido con el nombre de sistema endocrinosimpático.

Los productos resultantes del metabolismo celular de las glándulas endocrinas, denominados hormonas por Bayliss y Starling, son sustancias cuya constitución química se desconoce para la mayoría. Tan solo para muy pocas, ha dejado de ser un misterio su naturaleza química y su estructura molecular; tal sucede con la adrenalina, aislada por Aldrich y Takamine de la porción me-

dular de las cápsulas suprarrenales, y con la tiroxina extraída por Kendall de la glándula tiroidea, ambas susceptibles de obtenerse por síntesis fuera del concurso de toda actividad vital.

Aún así por lo que se refiere a la tiroxina, no parece completamente dilucidada la cuestión de la estructura de su molécula, y por consiguiente, cuales son los grupos funcionales que la integran, puesto que mientras Kendall distingue dos formas de tiroxina, una cetónica y otra enólica, ambas derivadas del triptófano, de los recientes trabajos de Harington, parece deducirse que ninguna de las dos fórmulas es la verdadera, debiendo considerarse a la tiroxina como el anhidrol iodado de la tirosina.

Del lóbulo posterior de la hipófisis, se ha obtenido la histamina, amina biógena, de composición definida, que a semejanza de lo que sucede en el cornezuelo de centeno —de cuya composición también sabemos forma parte—, no parece existir previamente formada en la glándula pituitaria, sino que toma origen en la desintegración hidrolítica de los albuminoides glandulares mediante acciones fermentativas, o se produce en el curso de las operaciones conducentes a la obtención de los preparados de dicha glándula. De todas maneras, la diversidad de funciones que se asignan a la hipófisis en estrecha relación con los fenómenos del crecimiento, aparición de la pubertad, metabolismo de los albuminoides, grasa e hidratos de carbono, y mantenimiento del equilibrio circulatorio, de cuya diversidad de acciones son pruebas elocuentes los trastornos consecutivos a la hiper, hipo o disfunción de cada una de las tres porciones de la glándula de que nos ocupamos, no pueden estar bajo la dependencia de una substancia que como la histamina, es por sí sola totalmente incapaz de modificar el complejo dinamismo de la hipófisis.

Hanke y Kössler valiéndose de procedimientos especiales confirman la anterior presunción, obteniendo extractos hipofisarios exentos de histamina, pero que no obstante, poseen actividad infinitamente superior a la de otros preparados que contienen dicha amina proteinógena.

Una verdadera legión de investigadores, en la que destacan los nombres de Zondek, Bier, Kestner, Teel, Watkins, Smithy Aron, prosigue en el momento actual estudios minuciosos sobre las diversas e importantísimas funciones de la hipófisis en relación con las numerosas hormonas —trece al parecer—, que se suponen existentes en dicha glándula, deduciendo conclusiones del

mayor interés en el orden fisiológico y clínico. Así, el metabolismo del bromo y su regulación en la sangre, en el líquido cefalorraquídeo y en los centros nerviosos, tanto en el sueño normal como en el patológico, síntomas de diversas enfermedades mentales, parece hallarse bajo la dependencia y el control de la glándula pituitaria, en la que dicho elemento halógeno se encuentra en notable proporción.

Las hormonas hipoglucemiantes que existen en los extractos alcohólicos de páncreas constituyendo los productos comerciales conocidos con el nombre de insulinas, no han podido hasta la fecha obtenerse al estado de pureza, ni precisar por consiguiente cual sea su naturaleza química, no obstante las tentativas de Abel y de otros muchos investigadores, encaminadas a aislar al estado cristalino la hormona activa de los islotes de Langerhans. Se ha supuesto que la hormona pancreática suficientemente purificada, es un polipéptido de no gran concentración molecular, e hidrolizable por los fermentos proteolíticos; pero es lo cierto, que los productos más puros hasta ahora obtenidos, no dan la reacción del biuret y conservan en su constitución nitrógeno no proteico en proporciones muy variables: Es muy posible que la hormona u hormonas pancreáticas, se fijen por *adsorción* sobre productos albuminoideos que les sirvan de soporte.

Más lógico parece hablar de la pluralidad de hormonas pancreáticas, puesto que coexistiendo con las de tipo hipoglucemiante, se encuentran otras, también de naturaleza hormonal, de acción neurótropa.

Razonamientos análogos pudieran hacerse para justificar cuán rudimentarios e imperfectos son nuestros conocimientos en lo que respecta a la estructura química del conjunto hormonal de cada una de las glándulas incretoras.

Si obscura es la naturaleza química de las hormonas, lo es aún más, la asombrosa complejidad que en nuestro organismo alcanzan los fenómenos de regulación neuroendocrinos consecutivos a las acciones químicas que tienen lugar entre hormonas recíprocamente activas, y entre estas y los numerosos principios inmediatos existentes en los órganos y tejidos sensibles a su acción. A consecuencia de estas acciones químicas, se transforman en sustancias inócuas, y aún en productos esencialmente útiles para el organismo, venenos circulantes de producción endógena, y se regula el tono del sistema nervioso de la vida vegetativa, manteniendo

do así un equilibrio ponderado y justo entre las más importantes funciones del organismo.

De la actividad frecuentemente prodigiosa de las secreciones hormonales, y de la estrecha solidaridad existente entre la actividad de las glándulas endocrinas, tenemos testimonio, entre otros muchos que pueden aducirse, en la hipófisis, puesto que una glándula de tan minúsculas proporciones —en el hombre su peso no excede de 60 ctgs.—, interviene en colaboración con el sistema nervioso, en la realización de tantas y de tan importantes funciones, por mecanismos tan variados como exquisitamente sensibles.

Siendo desconocida en su esencia la naturaleza química de las hormonas, y no siendo posible por tanto obtenerlas al estado de pureza, se infiere lógicamente, que no existe procedimiento alguno capaz de efectuar su valoración y deducir por consiguiente la actividad terapéutica de los preparados obtenidos de glándulas endocrinas procedentes de animales, cuando de ellos se hace uso en clínica para combatir trastornos funcionales debidos a un exceso, a un defecto, o a una perversión de la actividad biológica de glándulas semejantes.

Aún en el caso excepcional de que las hormonas activas sean susceptibles de valorarse químicamente, como sucede con la tiroxina y la adrenalina; la mínima proporción en que ambas se encuentran en la glándula tiroides y en las cápsulas suprarrenales respectivamente, cantidad a veces inferior a la inherente como error al procedimiento seguido en la valoración; su fácil alterabilidad; la seguridad de que solo en mínima parte puede referirse a ellas el complejo de acciones fisiológicas propias del órgano glandular de donde procede; y finalmente, la incapacidad de los reactivos químicos, mucho menos sensibles que los biológicos para dosificar en la adrenalina racémica obtenida por síntesis, la variedad levogira idéntica a la obtenida por análisis inmediata, que es la poderosamente activa, de la variedad dextrógira fisiológicamente inerte, son motivos suficientes para rechazar sistemáticamente todo intento de valoración química, y recurrir exclusivamente a los métodos de valoración biológica.

Todos estos métodos se fundan en administrar el preparado glandular que se valora a animales cuidadosamente elegidos, hasta determinar en ellos acciones biológicas cualitativa y cuantitativamente semejantes a las que en estado normal producen sobre el hombre la actividad glandular de órganos idénticos. En muchos

casos la actividad terapéutica del preparado que se valora se deduce de la normalidad con que se restablecen ciertas funciones ausentes, por la extirpación del órgano glandular encargado de producirlas, extirpación que se ha practicado previamente sobre los animales en experimentación.

En las valoraciones biológicas de los medicamentos en general, es operación minuciosa precisar la especie animal sobre la que se han de realizar las experiencias, porque sus modos de reacción, son muy distintos bajo el influjo de un mismo preparado.

La morfina en los conejos de Indias y en los gatos, produce efectos convulsivantes comparables a los que produce la *estricnina*; en las aves, apenas determina efectos tóxicos, y es preciso acudir a los perros para observar efectos semejantes a los que origina sobre el hombre.

Los conejos son refractarios a la acción tóxica de los alcaloides de la belladona, y pueden alimentarse durante largo tiempo con las hojas de dicha planta, sin que se produzca en ellos el menor accidente tóxico.

Una vez elegida la especie animal sobre la que se han de practicar los ensayos, es preciso tener en cuenta otra porción de circunstancias inherentes al animal mismo, tales son, la edad, sexo, castración, embarazo, régimen alimenticio, condiciones ambientes en que el animal vive, peso del cuerpo, temperatura, ambiente, etc., circunstancias todas que influyen considerablemente modificando de modo sensible los resultados de la valoración.

El modo de preparación del medicamento y la vía por la que se administra, son también factores de importancia capital en la exactitud de los resultados obtenidos. En cuanto a lo primero, habrá de procurarse que los principios activos a los que el medicamento que se valora debe su acción terapéutica, se encuentren dentro de lo posible, en el mismo ser y estado en que se hallaban en el material farmacéutico, evitando toda acción descomponente y toda operación intempestiva. El grado de concentración es también del máximo interés, así como la ausencia en la solución medicamentosa de disolventes, tales como el alcohol, éter, etc., capaces de ejercer acciones tóxicas o de modificar la acción farmacodinámica del medicamento que se valora.

En cuanto a la vía de introducción del medicamento, debe ser la que permita la absorción de sus principios activos del modo más

rápido y completo, evitando la acción de los jugos digestivos, en aquellos casos en que los principios activos puedan descomponerse bajo el influjo de tales agentes. Ha de procurarse que el medicamento que se valora, actúe en condiciones lo más semejantes a las en que después ha de administrarse en terapéutica.

Finalmente, para que las experiencias tengan todo su valor, es necesario multiplicar los ensayos, a veces sobre un crecido número de animales, al objeto de averiguar el valor medio de las cifras obtenidas en los ensayos practicados.

Se comprende por lo anteriormente expuesto, las grandes, por no decir insuperables dificultades, que se le ofrecen al farmacéutico profesional para llevar a cabo con buen éxito la valoración biológica de los medicamentos.

Cuando la valoración química es posible, el farmacéutico con los medios de que habitualmente dispone en su casi siempre modesto laboratorio, y con la capacidad que le dan sus conocimientos de química analítica, puede cumplir con exactitud su obligación de identificar y valorar los medicamentos complejos de que ha de servirse; pero si la valoración de un preparado exige el empleo de métodos biológicos, rindiéndonos a la evidencia, hemos de declarar que es imposible realice por sí mismo empresa tan erizada de dificultades, por carecer de los conocimientos precisos de anatomía y de fisiología humana y comparada, así como de la técnica necesaria para la práctica de vivisecciones que le permitan llevar a efecto investigaciones de tal naturaleza.

Por otra parte, la ejecución de los ensayos de titulación biológica, exige disponer de material de laboratorio costoso y de manejo delicado, tal como aparatos de medida de tensión arterial, aparatos registradores de contracciones musculares, galvanómetros sensibles, electrocardiógrafo, etc., material que no está obligado a poseer. Se impone pues que sea el Estado, quien mediante sus laboratorios oficiales, Instituto técnico de Farmacobiología, etcétera, realice tales ensayos, por personal técnico constituido por médicos, farmacéuticos y veterinarios, que cada uno en la esfera de sus peculiares actividades, colabore a la obra perfecta a realizar por el conjunto.

De la incumbencia de estos Centros oficiales, sería la venta exclusiva de las drogas de acción heroica que precisan métodos de valoración biológica, así como la de los medicamentos galénicos con ellas preparados, y de este modo, tanto aquellas como es-

tos, tendrían una acción farmacodinámica siempre constante y uniforme, lo que evidentemente no sucede cuando se adquieren del comercio, ya que el farmacéutico no puede prepararlos por sí mismo, porque la gran industria, absorbe la producción en ventajosas condiciones económicas que no le es dable alcanzar a la iniciativa particular. Este sistema de organización, en nada mermaría el prestigio y capacidad científica del farmacéutico, puesto que ocasiones sobradas se le presentan en el desenvolvimiento de su actividad profesional para poner a contribución sus conocimientos científicos y su libertad de acción; en cambio, quedaría a cubierto de la responsabilidad material y moral en que puede incurrir al preparar medicamentos en condiciones deficientes e inadecuadas, o al adquirirlos del comercio sin otra garantía para juzgar de su eficacia, que las indicaciones de la etiqueta fijada a los envases.

La poca estima en que generalmente se tiene a los medicamentos complejos, y la inseguridad de los efectos con ellos obtenidos, es obligada consecuencia de las deficiencias de su preparación y valoración, no obstante las limitaciones y preceptos de las Farmacopeas. Entendemos que esta misión tutelar en el orden sanitario, no constituiría para el Estado una carga más, sobre las muchas que hoy pesan sobre él; antes al contrario, la venta de sus productos, compensaría con creces los gastos derivados de la instalación y sostenimiento del Laboratorio encargado de producirlos.

Nos hemos extendido más allá de nuestro propósito, al exponer asuntos tan complejos y de tan gran trascendencia, como lo es el tema que ha sido objeto de nuestra disertación; con ello he abusado de vuestra cortesía; sólo me resta haceros presente mi rendida gratitud por la benevolencia con que me habéis escuchado.

Es sólo patrimonio de las superiores inteligencias, la virtud de condensar en breves conceptos generales cuestiones abstrusas y difíciles, haciéndolas asequibles aún a los no iniciados, y yo no podía abrigar semejante empeño, siendo como soy un modesto trabajador, torpe en la expresión y carente de doctrina, que sólo por imperativos del deber, comparece ante un auditorio constituido por astros de primera magnitud, que brillan con luz propia en el campo de las Ciencias y de las Letras.

Y para terminar, permitidme queridos escolares que os dedique a vosotros mis últimas palabras. Constituís los pilares sobre los que en el porvenir ha de asentarse el sólido edificio de la cultura

patria, bien necesitada de cerebros luminosos, y sobre todo, de férreas voluntades, para que pese en la balanza de la cultura mundial como pesaba en los siglos pretéritos.

El germen de la prosperidad y del bienestar material y moral de los pueblos, se cultiva en los centros de enseñanza, desde la escuela a la Universidad, en su doble misión instructiva y educativa, tan necesaria ésta como aquélla, a fin de enmendar y corregir vicios e inconfesables apetitos, tara hereditaria que constituye pesado lastre de la llamada juventud estudiosa de nuestro tiempo, contagiada en cuanto al escepticismo se refiere, por la falta de fe en la energía de la raza y por el ambiente de indisciplina social que en todo momento se respira.

La frivolidad, la indiferencia, la indisciplina, la falta de amor al trabajo, de nuestra juventud escolar, son causas determinantes del triste estado de nuestras Universidades: A mi imaginación acude el recuerdo del lamentable espectáculo que indefectiblemente se repite todos los años; la silueta de una multitud innumera de alumnos pidiendo vacaciones o tomándose las en huelga más o menos tumultuosa, provocando conflictos a los Gobiernos, derribando Ministros y autoridades académicas con pies de barro, como los de la estatua de Nabucodonosor; a veces esgrimiendo argumentos, que en apariencia pretenden justificar su rebeldía, las más, sin otro formal objetivo que el de prolongar el ocio; disgregados los unos de los otros, sin solidaridad científica, sin mutualidad académica, y sin otro lazo común capaz de unirlos, que la asonada, la huelga y el motín, buscando con frecuencia de Universidad en Universidad, el Profesor más benigno para los exámenes de prueba de curso. Esto conduce fatalmente a la ruina de la cultura y al descrédito de la Universidad, a la que no se ama, sino que se toma como una necesidad, como el camino duro y espinoso que forzosamente se ha de recorrer para la posesión del anhelado título.

Acordáos desde el primer día del curso, de que soís estudiantes y nada más que estudiantes; no déis oídos a los que intenten servirse de vosotros, con cantos de sirena, para la consecución de sus intrigas, pasiones y móviles bastardos, con el pretexto de estimularos a ejercer vuestros derechos ciudadanos. La ingerencia de la mal llamada política, en la vida de la Universidad, divide la hermandad escolar en grupos de enemigos irreconciliables, turbando con sus estridencias el ambiente de paz y de sosiego espiri-

tual necesario para toda labor fecunda. Vuestro ardimiento juvenil, noble y generoso, no debe ser explotado por nadie, debiendo polarizarse a mayores empresas. La educación y la instrucción, son la base de la ciudadanía; el estímulo poderoso para dignificar las profesiones, para cumplir vuestros deberes, para ejercitar vuestros derechos como hombres libres, y en suma, para hacer Patria, y para hacer Justicia, porque por la justicia viven los pueblos. HE DICHO.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA DE GRANADA



900243349

BIBL. GENERAL UNIVERSITARIA