

social y familiar, superinfección, momento epidemiológico, etc.

8) Del conjunto de signos descritos por KLARE damos mayor valor a los que integran el grupo de la historia reaccional exudativo-infática; en cambio creemos que la experiencia de todos los tisiólogos en nuestra patria no concederá la importancia pronóstica que afirman los autores alemanes, a los signos de la complejión.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 CAÑIZO, A. — Lecciones de Patología Médica, tomo I, 1933.
- 2 CHERNY, A. — Z. ärztl. Fortbild., 1918.
- 3 JIMÉNEZ DÍAZ, C. — Lecciones de Patología Médica, tomo III, 1940.
- 4 KLARE, K. — Exudative Diathese und Tuberkulose im Kindesalter. Enke, Stuttgart, 1929.
- 5 KLARE, K. — Klin. Wschr. I, 1935.
- 6 KLARE, K. — Beiträge Klin. Tuberk., 88, 1936.
- 7 KLARE, K. — Einleitung zur Konstitutionsdiagnostik bei Kindlicher Tuberkulose. Thieme, Leipzig, 1937.
- 8 KLARE, K. y BÖHNING, F. — Die offene Lungentuberkulose bei Kindern und Jugendlichen. Thieme, Leipzig, 1938.
- 9 NAVARRO, R. y ÁLVAREZ-SALA, J. L. — La tisis infantil. Ed. Morata. En prensa.
- 10 SCHOLZ, B. — Dtsch. Med. Wschr., 1938.
- 11 SCHULZ, J. — Der tuberkulös überempfindliche Mensch. Barth. Leipzig, 1939.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren stellen einige Betrachtungen über den Einfluss des konstitutionellen Habitus auf die Entwicklung der Tuberkulose an. Um diesen Habitus genau zu erfassen, wird eine eingehende Untersuchung bestimmter Zeichen vorgeschlagen, die nach der Art des Schemas von Kurt Klare in ein besonderes Schema eingruppiert werden sollen.

RÉSUMÉ

Les auteurs font des considérations sur l'influence de l'habitus constitutionnel dans le développement de la tuberculose. Pour bien connaître cet habitus ils proposent de faire un examen en détail de certains signes, les rassemblant dans un schéma semblable à celui de Kurt Klare.

EL VALOR ANTITÓXICO DEL ÁCIDO NICOTÍNICO

M. SALES VÁZQUEZ

Profesor Auxiliar de Medicina Legal y Toxicología. Barcelona
Trabajo de la Cátedra de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de Barcelona. Profesor: DR. SAFORCADA

A partir de las trascendentales investigaciones de ELVEHJEM y KOEHN¹, orientadas hacia la determinación del agente antipelagroso contenido en los extractos hepáticos y tras el descubrimiento del ácido nicotínico como elemento esencial del efecto de aquellos extractos, queda este ácido, y su amida, incorporados definitivamente a la moderna terapéutica.

Desde los trabajos de aquellos autores en 1937, a los que siguieron los de MADDEN, STRONG y WOOLLEY², HARRIS³ y DANN⁴, para no citar más que a los iniciadores, es imposible pasar revista a la cantidad abrumadora de publicaciones surgidas de todos los ámbitos científicos, que tienden a acumular una tras otra nuevas virtudes curativas al moderno fármaco.

Por ello, aunque de reciente estudio, son ya desde el punto de vista biológico bien conocidas sus propiedades.

El primero que en realidad aisló el ácido nicotínico fué FUNK⁵, en 1913, cuando trataba de obtener del salvado del arroz la vitamina antineurítica. Mas como no consiguió corregir con aquel ácido la avitaminosis B₁, le supuso sin acción terapéutica apreciable y echó al olvido el importante hallazgo.

El valor principal del ácido nicotínico se lo concede hoy el ser universalmente considerado como la vitamina antipelagroso; de ahí que se le identifique con la vitamina P. P. de GOLDBERGER⁶ (factor pelagra preventiva) y podamos usar este término para calificar tanto el ácido como su amida correspondiente.

No vamos a ocuparnos en este trabajo de las múltiples aplicaciones y propiedades terapéuticas de esta vitamina, sino solamente de un estudio experimental que demuestra el valor preventivo y curativo del ácido nicotínico frente a las manifestaciones sintomáticas de un conjunto de intoxicaciones: plomo, alcohol, sulfamidas, fósforo, barbitúricos, etc. De la serie de experiencias comenzadas ante estos diferentes cuerpos, tenemos terminadas las relativas a la intoxicación por el plomo, que permiten sentar unas conclusiones no exentas de interés. A ellas nos referiremos en el presente trabajo.

Este estudio tiene por base las observaciones llevadas a cabo por OTTO y KUHLMAN⁷ precisamente en la intoxicación plúmbica, y la utilidad demostrada por BESANÇON, MAINER y KRAUSE⁸ del tratamiento nicotínico de los síndromes pelagroides en los intoxicados por el alcohol.

No ha de llamarnos la atención la disparidad de tóxicos anunciada, que no son ciertamente cogidos al azar. En todos ellos la agresión tóxica recae de un modo principal sobre la glándula hepática y se manifiesta por un síntoma de alarma que sirve de común denominador a todos ellos; este síntoma no es otro que la porfirinuria.

En todos los casos, tóxicos o no (cirrosis, insuficiencia hepática, síndromes pelagroides, etc.), en que se halle aumentada la porfirinuria habrá una indicación formal para la utilización del ácido nicotínico. Con él lograremos no sólo la remisión de los síntomas generales, sino el descenso hasta su normalización de la tasa de las porfirinas.

Fué al intentar obtener la remisión experimental de la porfirinuria de los animales intoxicados por el plomo por medio del ácido nicotínico, cuando nos dimos cuenta de las propiedades antitóxicas tan importantes de este cuerpo que hacían tolerables dosis corrientemente mortales para los animales de experimentación.

Se utilizó para esta experiencia un lote de seis co-

bayas de aproximada edad y peso a los que intoxiquemos por medio de inyecciones cotidianas de una solución de acetato de Pb al 5 por 1.000. Cada c. c. era igual a 0,005 gramos de acetato de Pb con un equivalente de 2,73 miligramos de plomo metálico por c. c.

La inyección diaria equivalía a 0,12 gramos de acetato por kilogramo, lo que referido a un hombre de 60 kilogramos supondría 7,20 gramos.

El cuadro tóxico se inicia a los tres días. A los cinco la porfirinuria es patente. Hay un esbozo de parálisis en uno de ellos al 9.^o día. Entre el 6.^o y el 11 días fallecen cuatro animales.

En los dos restantes se suspenden en aquel momento las inyecciones tóxicas y empezamos el tratamiento de uno de ellos con nicotinamida. El otro se deja, como testigo, que siga el curso normal de la intoxicación sin tratamiento y, sin nuevas dosis tóxicas, fallece al sexto día de suspender las inyecciones.

El animal tratado, por el contrario, mejora visiblemente y su restablecimiento es completo a los diez días de tratamiento.

Las dosis de vitamina suministrada fueron de 50 miligramos los tres primeros días, para seguir después con dosis dobles. A partir del cuarto día la mejoría es patente: el apetito aumenta, la viveza de reacciones reaparece, el pelo recobra su brillo y al octavo día el examen de la porfirina en orina es negativo.

Alentados por estos resultados preparamos otro lote de seis cobayas, ya que estas experiencias no pueden llevarse a cabo en la rata ni en el ratón, pues estos animales pueden sintetizar el ácido nicotínico en su organismo y se falsearían, por lo tanto, los resultados.

Tres de los cobayas reciben inyecciones diarias de la solución de acetato de Pb. a la misma dosis por kilogramo que utilizamos en la experiencia anterior. Los tres restantes reciben idénticas dosis cinco horas después de haberles inyectado 100 miligramos de ácido nicotínico.

Cuando la intoxicación es patente en los tres primeros, los preparados con ácido nicotínico no presentan aparentemente trastorno alguno.

Doblamos al sexto día la dosis tóxica a todo el lote, y al siguiente día fallecen dos de los no preparados. Al cuarto día fallece el último. El lote preparado, en cambio, soporta dosis diarias de 0,25 gramos de acetato de Pb. por kilogramo durante cinco días, en el que fallece un animal. A los 13 y 17 días fallecen los restantes.

Estas experiencias, que fueron objeto de una comunicación al Instituto de Investigaciones Médicas de Barcelona en sesión del 4 de marzo de 1943 (Sección de Fisiología. Prof. JIMÉNEZ VARGAS), demuestran que el ácido nicotínico no sólo actúa corrigiendo la sintomatología general del saturnismo, sino que aumenta considerablemente la resistencia al tóxico y desplaza la dosis letal a tolerancias insospechadas.

En posesión de estos datos experimentales se comprenden mejor ciertos hechos generales de la intoxicación saturnina, especialmente en lo que atañe a las

diferencias individuales tan enormes que se observan entre los que manejan los compuestos de Pb.

Sabemos que la intoxicación profesional selecciona el personal obrero; al lado de quienes enferman precoz e intensamente los hay que pasan su vida manejando Pb. sin intoxicarse.

Mas si existen con el Pb. predisposiciones individuales, no se dan casos netos de inmunidad ni tampoco de habituación al tóxico. Con dosis mayores c menores se produce irremisiblemente el cuadro clínico: una cucharada de las de café de agua de saturno es mortalmente tóxica en el caso de AIGRE y PLANCHON⁹. En cambio, TAYLOR¹⁰ cita el de un individuo que tras ingerir 60 gramos de acetato básico, compuesto considerado como el más tóxico, acaba por curar de sus trastornos.

En la intoxicación crónica el factor tiempo es también importante. "Los trabajadores de Pb. — dice ERBEN — pueden intoxicarse a los 8 días o a los 40 años de trabajo."

¿Cuáles son, pues, las causas predisponentes? Dejando aparte las enfermedades crónicas, lúes y tuberculosis especialmente, y el descuido de las prescripciones higiénicas elementales, se consideran causas predisponentes:

1. La intoxicación alcohólica.
2. La insuficiencia alimenticia.
3. La poca resistencia orgánica constitucional.

1. La intoxicación alcohólica actúa disminuyendo los factores antitóxicos generales, uno de los cuales es posiblemente el depósito de ácido nicotínico de que dispone el organismo y que se halla situado en la corteza suprarrenal de modo preferente, donde el ácido nicotínico no se encontraría en estado libre sino bajo la forma de amida. La intoxicación alcohólica, agotando estas reservas, haría vulnerable el organismo a la intoxicación saturnina.

2. La insuficiencia alimenticia actuaría en igual sentido. La alimentación del obrero no suele ser rica en ácido nicotínico que se encuentra especialmente en la yema de huevo, en la carne de buey, en el hígado y riñón, en la leche magra. Según las calidades de carne y órganos varía también el contenido en ácido nicotínico.

El porcentaje publicado por GIUDICE¹¹ es el siguiente:

Substancia	Ac. nicotínico mgrs. por kilo
Carne de lomo de caballo	0,225
Carne de vaca	0,212
Carne de oveja	0,193
Carne de cerdo	0,206
Carne de pescado	0,176
Hígado de caballo	1,05-1,45
Riñón de caballo	1,98-2,10

GRANDE¹² publica recientemente una tabla más completa. (Véase ésta en la página siguiente.)

No es aventurado pensar que la insuficiencia alimenticia crea en último término una avitaminosis P. P. que pasa inadvertida. Son las carencias larvadas o subclínicas de que nos habla GRANDE¹² de

Alimento	mg.	Alimento	mg.
Hígado de ternera	22.5	Leche	0.1
Pulmón	4.3	Yema de huevo	1.0
Carne de ternera	6.5	Pan	1.2
Lengua	12.8	Arroz	2.4
Testículo	4.4	Garbanzos	4.7
Timo	3.3	Guisantes	1.8
Corazón	5.5	Patatas	1.0
Riñón	6.6	Espinacas	1.7
Bacalao	1.7	Tomate	0.5
Arengue	2.9	Levad. cerveza fresca	34.0
Salmón	6.0	Levad. de panadería	26.0
Rodaballo	2.3		

Cifras en miligramos por 100 gramos de producto fresco.

tan difícil diagnóstico. También BESANÇON¹³ señala la frecuencia de estas avitaminosis inaparentes, en las que la totalidad del cuadro clínico lo constituye una piorrea alveolar, una estomatitis banal o discretos trastornos digestivos.

Si la resistencia a la intoxicación plúmbica se halla en razón inversa del contenido en ácido nicotínico del organismo, la alimentación de los trabajadores de Pb. debe ser rica en esta vitamina; en su defecto hay que completarla con la adición directa del ácido o de su amida correspondiente.

Sabemos que las necesidades diarias del organismo humano en vitamina P. P. oscila entre medio y uno y medio mg. por kilogramo para el adulto. El gasto diario se puede suponer de 50-70 mgs. aproximadamente.

Como nuestro organismo es incapaz de sintetizar este principio, su contenido dependerá únicamente del aporte exógeno alimenticio.

Para hacer profilaxia saturnina hemos de asegurar por lo tanto el ingreso de la vitamina no sólo en las cantidades indispensables para compensar las exigencias ordinarias, sino con un superávit que haga más resistente al obrero frente a aquella intoxicación.

Esta nueva orientación profiláctica merece ser tenida en cuenta para reducir los estragos de este azote profesional que ocasiona por sí sólo más de las tres cuartas partes de víctimas entre el total de las enfermedades profesionales, pues según FEIL^{14, 15} de cada 20 obreros obligados a abandonar el trabajo por enfermedad profesional, 16 son víctimas de la intoxicación saturnina.

3. Otra de las causas predisponentes, decíamos, es la menor resistencia constitucional del sujeto. En efecto, la peculiar estructura bioquímica del individuo juega en la intoxicación plúmbica un papel preponderante. Es preciso estudiar, al lado de los mecanismos defensivos y reaccionales corrientes (buen estado hepático y renal principalmente) las fórmulas hormonales y los equilibrios vitamínicos como elementos de labilidad o de invulnerabilidad frente a un tóxico.

El contenido de ácido nicotínico, dentro de una apariencia de normalidad varía considerablemente de un individuo a otro. Al lado de organismos saturados por su peculiar estructura, su alimentación y sus bajos umbrales de eliminación, los habrá ape-

nas dotados para llegar a la compensación de sus pérdidas.

La intoxicación por el Pb. constituye, pues, un reactivo que pone de manifiesto estas formas carenciales solapadas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 ELVEHJEM y KOHEM. — Jour. Biol. Chem., 118, 693, 1937.
- 2 ELVEHJEM, MADEEN, STRONG y WOOLLEY. — Jour. Amer. Chem. Soc., 59, 1.769, 1937.
- 3 HARRIS. — Chem. and Ind., 56, 1.134, 1937.
- 4 DANN. — Science, 86, 616, 1937.
- 5 FUNK. — Journ. Physiol., 46, 173, 1913.
- 6 GOLDBERGER. — Jour. Amer. Med. Ass., 78, 1.676, 1922.
- 7 OTTO y KUHLMAN. — Klin. Wschr., 1.081, 1939.
- 8 BESANÇON, MAINZER y KRAUSE. — British Med. Jour., 12 agosto 1939.
- 9 PASCUAL. — Práct. de Toxicología. Madrid, 1925.
- 10 VIBERT. — Trat. de Med. Legal., 1920.
- 11 GUIUDICE, L. — Rev. Sudamericana de Endocr., 9, octubre 1940.
- 12 GRANDE, F. — Las vitaminas. Madrid, 1942.
- 13 BESANÇON, J. — Presse Med., 599, 1939.
- 14 FEIL. — Presse Med., 1 febrero 1922.
- 15 FEIL. — Bull. Med., 15 marzo 1922.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser untersuchte an durch tägliche Verabreichung von Bleiazetat vergifteten Meerschweinchen die antitoxische Wirkung der Nicotinsäure, die Porphyrinurie trat am 5. Tage auf. Bei der mit Nicotinamid behandelten Serie erreichte man eine völlige Wiederherstellung der Tiere nach 10 Tagen, während die nicht behandelten Kontrolltiere am Tage nach Abstellung der Bleiverabreichung starben. Bei den behandelten Tieren verschwand die Porphyrinurie nach 8 Tagen. Bei einer anderen Serie von Tieren, die mit Nicotinsäure vorbehandelt waren, kam es nach der Bleiverabreichung zu keinerlei Störungen; bei erhöhter Dosis ist die Toleranzschwelle ebenfalls höher.

Die Nicotinsäure bessert die allgemeine Symptomatologie des Saturnismus und erhöht die Giftdistanz.

Es ist möglich, dass die verschiedene individuelle Toleranz, die man in der Klinik dem Blei gegenüber beobachtet, auf die verschiedenen Nicotinsäurereserven zurückzuführen ist. Deshalb scheint für die Prophylaxe des Saturnismus die Verabreichung dieses Vitamins von grossem Wert zu sein.

RÉSUMÉ

L'auteur étudie expérimentalement la puissance antitoxique de l'acide nicotinique chez des cobayes intoxiqués par une administration journalière parentérale à acetate de Pb; la porphyrinurie apparaît au bout de 5 jours. Dans le lot d'animaux traités avec nicotinamide, on obtient un rétablissement complet au bout de 10 jours, tandis que les contrôles non traités périssent le jour suivant après avoir cessé de leur administrer le sel de plomb. Chez ceux qui ont suivi le traitement, la porphyrinurie disparaît au bout de 8 jours. Dans un autre groupe d'animaux préparés auparavant avec de l'acide nicotinique, on arrive à obtenir qu'aucun trouble n'apparaisse apparemment après l'administration du plomb, et que, les doses étant augmentées, le seuil de tolérance soit supérieur.

L'acide nicotinique agit en corrigeant la symptomatologie générale du saturnisme et en augmentant la résistance en face du toxique.

Il est possible que la différence individuelle de tolérance envers le plomb qui est observée en clinique soit dûe à la différence dans les réserves de l'acide nicotinique. Par conséquence, l'administration de cette vitamine serait d'une grande valeur dans la prophylaxie du saturnisme.

darián en sus escritorios, para uso constante." Poco a poco se va realizando el milagro deseado por OSBORNE, por cuya causa creemos que, en la actualidad, será difícil encontrar un médico norteamericano que no posea la Farmacopea de su país.

Parece ser que pronto va a empezar la redacción de una nueva Farmacopea española (si es que no ha empezado ya), teniendo en cuenta que la vigente ⁴, que apareció en 1930, es muy defectuosa y anticuada, como puede deducirse de los abundantes artículos y aun libros de crítica sobre ella publicados (FOLCH ⁴, ESTEVE ²⁹⁻³⁰⁻³¹, BLAS ⁹, ALDAY REDONNET ², PALOMAS, HARMS ⁵⁰, etc.).

Si partimos de que las Farmacopeas son obras completamente necesarias para todos los médicos en ejercicio, sea cual sea la especialidad a que se dediquen, no nos debe extrañar que juzguemos al estudio de su historia como asunto que desperta cierto interés entre los mismos, especialmente cuando se trata de las de su país. Por este motivo, no nos sorprenderá que, en las revistas clínicas del extranjero, aparezcan artículos referentes a las diversas Farmacopeas, y de ahí que publiquemos éste (1), dado el ser un tema muy poco conocido en España.

Nosotros creímos conocer los principales trabajos aparecidos concernientes a las Farmacopeas españolas, que son citados, en su mayoría, en nuestras publicaciones; mas VELÁZQUEZ ⁸⁹, en esta misma revista, dice: "Cuando vemos la posibilidad de destacar labor española, por modesta que sea, lo hacemos de buen gusto en primer término, de forma diferente a como lo suele hacer el Dr. ALDAY, pues ya es sorprendente que publique un trabajo sobre Farmacopeas (Revista Española de Farmacología y Terapéutica, mayo 1941), y no cite los trabajos de PESET, de los que hubiera podido tomar muchos datos interesantes que allí se encuentran." Asimismo, en su reciente Terapéutica ⁹⁰, afirma: "Nosotros, que cuando lo español es de mérito, lo anteponemos a todo, citamos también la interesante publicación de V. PESET."

No negamos el haber desconocido el mencionado trabajo de PESET ⁶⁶, que no le habíamos visto citado por ninguno de los que se han dedicado al estudio de las Farmacopeas españolas. Tampoco existe en la Biblioteca Nacional, ni en las de la Facultad de Medicina y Farmacia de Madrid, Reales Academias de Farmacia y Medicina, etc. Pero, deseando conocerlo, recurrimos a un buen amigo de Valencia, el que, después de algún tiempo, nos le pudo mandar; a la vista del cual, comprendimos el motivo de su poca divulgación, dado el tratarse de un pequeño folletito que encierra un precioso discurso pronunciado en la Sesión inaugural de la Academia de Medicina de Valencia el día 27 de enero de 1889; es decir, hace ya más de cincuenta años. En este discurso, admirable desde el punto de vista literario, se nota que el autor no estaba bien enterado de lo referente a las Farmacopeas de nuestro país, ya que aseguraba, por ejemplo, refiriéndose a Valencia, que "a nuestra ciudad pertenece también la gloria de ha-

LAS FARMACOPEAS ESPAÑOLAS

I. Farmacopeas regionales

T. ALDAY REDONNET

Catedrático de Farmacología, Terapéutica General y Materia Médica

GENERALIDADES

En diversas ocasiones nos han preguntado algunos médicos, casi siempre rurales, qué libro les aconsejábamos para enterarse de los medicamentos más importantes, así como también de las fórmulas farmacéuticas de uso frecuente, dado el no conocer ninguno, escrito en español, que fuese moderno y conciso. A todos ellos les contestábamos que ya tenían uno oficial, cual es nuestra Farmacopea; pero nos respondían que tal obra está destinada, exclusivamente, a los farmacéuticos, lo que de ningún modo es cierto.

Las Farmacopeas podrán estar mejor o peor escritas; contendrán mayor o menor número de equivocaciones u omisiones, etc.; mas son tan necesarias a los médicos como a los farmacéuticos, lo que pretendimos demostrar ³ en un trabajo publicado no hace mucho tiempo.

En estas obras se deben describir, solamente, aquellos medicamentos y preparaciones farmacéuticas de acreditada eficacia terapéutica, suprimiendo, en cada nueva edición, los ya anticuados o de poca actividad e igualmente los que no se hayan de emplear por haber sido descubiertos otros más activos o menos tóxicos. La labor de cambio, supresión o adición, está encomendada, únicamente, a las Comisiones encargadas de redactarlas, por lo que, en general, suelen ser muy numerosas, estando integradas, según los diversos países, no sólo por médicos y farmacéuticos, sino también por veterinarios, químicos y naturalistas.

El profesor de Terapéutica de la Universidad de Yale, OSBORNE ⁶⁷, decía no hace muchos años: "Equivalearía nada menos que a un milagro el convertir la décima revisión de la Farmacopea de los Estados Unidos en un libro de tamaño tan conveniente, que sólo contuviese medicamentos útiles (es decir, medicamentos y preparaciones cuyo valor medicinal se conociese) y que todos los médicos guar-

(1) Indicamos, asimismo, dónde se puede encontrar en España la mayoría de las obras raras citadas, ya que pudiera darse el caso de que el lector desease consultarlas.