C. 3

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563 LIMA - PERU

Universidad Nac. May. de San Marcos
INGRESADO EN
- 1 SET. 1960
BIBLIOTECA CENTRAL
LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN
Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER
LUIS QUIROGA QUIÑONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

Año 74.- Núm. 1133 Noviembre 1957

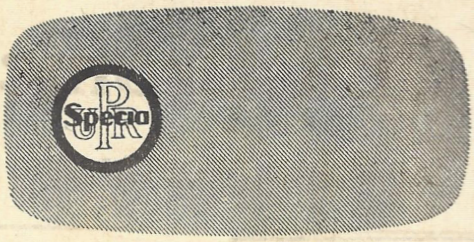
SUMARIO

Acción de la dietilamida del ácido piridin beta carbónico sobre la intoxicación barbitúrica, por Irma T. Zamora Carlos.

Introducción, pág. ... 253
Intoxicación barbitúrica, pág. ... 254
Dietilamida del ácido piridin beta carbónico e intoxicación barbitúrica, pág. ... 256
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág. ... 258
Conclusiones, pág. ... 264

Prensa médica francesa.— Ensayos de tratamiento de la diabetes azucarada por el BZ 55 por Raúl Boulin.— La serotonina un nuevo mediador químico por Lucien de Gennes y Mathieu de Fossey, pág. ... 267

Universidad Nacional Mayor de San Marcos



QUIETAL
7438 R.P.

SINERGIA MEDICAMENTOSA DE EFECTOS NEUROSTATICOS

DISIPA LA ANGUSTIA

CALMA LA IRRITABILIDAD

REGULARIZA EL SUEÑO

COMPOSICION

Metopromazina	3 mg
Aminopromazina	6 mg
Codeina	2,5 mg
Fenobarbital	5 mg
Bromhidrato de piperazina	150 mg

PRESENTACION

Frascos x 20 comprimidos

REPRESENTANTES Y DISTRIBUIDORES EXCLUSIVOS

LA QUIMICA SUIZA S. A., LIMA-PERU

APARTADO 3919 - TELEFONO 35235

Imprenta "La Cotera".— Amargura 984.— Teléf. 39920

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Catedrático Dr. Carlos A. Bambarén

Acción de la dietilamida del ácido piridín beta carbónico sobre la intoxicación barbitúrica

Por la Srta. IRMA T. ZAMORA CARLOS

El estudio de la acción farmacodinámica de los analépticos cardio-respiratorios, sobre el efecto de los barbitúricos, ha dado lugar a múltiples investigaciones experimentales, interesantes porque aclaran el proceso íntimo del antagonismo farmacológico, porque dieron nuevas luces sobre el efecto de determinados fármacos, porque explicaron la manera de comportarse de los animales que sirvieron para los experimentos y, por último, porque proporcionaron nuevos recursos de carácter antidótico.

El tema aumentó de interés. porque en los últimos años el número de intoxicaciones barbitúricas accidentales o deliberadas, ha crecido grandemente, debido a que su uso se ha difundido mucho y al poco control que las autoridades sanitarias han puesto en su expendio.

Lo dicho explica la búsqueda, con creciente empeño, de sustancias farmacológicas que contrarrestan el efecto depresor de los barbitúricos sobre el sistema nervioso central.

El tema de la acción antagónica entre analépticos y barbitúricos interesó desde hace varios años a la cátedra de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Lima, realizando con este motivo interesantes investigaciones, que dieron lugar a los siguientes trabajos: En 1945, José Cruz Cornejo estudió el antagonismo entre estricnina y barbitúricos; en 1946, Estrella Castillo Alzamora analizó el antagonismo entre estricnina y Dial; en 1948, Wenceslao Tejeda describió el antagonismo entre pricrotoxina y barbitúricos; en 1949, Raquel Ghilardi Mezzich puntualizó el antagonismo farmacológico de succinato de sodio y barbitúricos; en 1951, Otto Giusti La Rosa y Bertha Gonzáles Pickman enjuiciaron el antagonismo farmacológico de pentametilentetrazol y barbitúricos, y beta-fenil-propil-amina y barbitúricos, respectivamente.

Este trabajo, que somete al control experimental la acción de la dietil-amida del ácido piridin-beta-carbónico sobre el efecto de los barbitúricos, consta de las siguientes partes: En la primera, expongo con brevedad algunos rasgos de la intoxicación

Este trabajo terminó de redactarse en noviembre de 1953.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

barbitúrica; en la segunda parte refiero las comprobaciones que se han hecho sobre el efecto de la dietil-amida del ácido-piridin-beta-carbónico o Niketamida sobre el efecto de los barbitúricos; en la tercera, relato los experimentos que he realizado estudiando en perros la forma de contrarrestar la depresión del sistema nervioso que producen los barbitúricos administrados en dosis tóxicas, por medio de la dietil-amida-del ácido piridin-beta-carbónico; por último, formulo las conclusiones que resumen el trabajo y cito la bibliografía consultada.

Dejo constancia que el tema lo sugirió el Dr. Carlos A. Bambarén, catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Marcos, quien me brindó su orientación, plan de trabajo y bibliografía; por todo le presento mi reconocimiento; igualmente deseo dejar constancia que los experimentos se realizaron en el Departamento de Bioquímica y Farmacología del Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública, que dirige el Dr. Oscar Miró Quesada Cantuarias, a quien expreso mi reconocimiento por haberme proporcionado su laboratorio; al Dr. Guillermo Cruz Sánchez presento mi más sincero agradecimiento por su acertada dirección en la parte experimental de este trabajo y por último, agradezco a la Casa "Ciba" de Basilea, que me proporcionó gentilmente los preparados que elabora con los nombres de "Dial" (Acido dialil barbitúrico) y "Coramina" (Dietil amida del ácido piridin-beta-carbónico o Niketamida), y que sirvieron para la labor experimental.

INTOXICACION BARBITURICA

La disminución de la resistencia nerviosa de muchas personas de mentalidad sana, ocasionada por circunstancias diversas, como pocas horas de sueño, fatiga por exceso de tareas, insomnio nervioso, etc., da lugar, según lo afirman Buzzo y Carratalá (5) de Buenos Aires, a la absorción de hipnóticos barbitúricos, que a dosis terapéutica determinan sueño, seguido de sensación de bienestar al despertar. La toxicidad de estos productos está lejos de ser intensa, y para una persona la dosis mortal es necesariamente grande.

Según Goodman y Gillman (22), la intoxicación barbitúrica puede presentarse de modo accidental en el curso del empleo terapéutico o en tentativa de suicidio. La venta amplia y el uso indiscriminado de estos sedantes, proporcionan muchas oportunidades para que los empleen los que desean suicidarse. La intoxicación accidental se produce fácilmente, cuando personas no experimentadas en este campo muy especializado, utilizan los barbitúricos para anestesia intravenosa, o cuando el enfermo se encuentra en estado crepuscular y, por no recordar que ya tomó el fármaco, ingiere remedio en forma incontrolada; en estos casos, la muerte por esta intoxicación accidental puede hacer pensar infundadamente en suicidio.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Zavaleta, Guerra y Mariani (50), de Buenos Aires, afirman que la muerte producida por los barbitúricos es indolora, más bien plácida, y como los comprimidos no tienen sabor desagradable, inducen a los suicidas a emplearlos como medio para lograr su propósito con el mínimum de inconvenientes.

Sollman (42) asegura que la hipersusceptibilidad es rara, y que casi todos los casos de intoxicación son suicidios aunque no siempre intencionados.

Según Alfredo Buzzo (6), de Buenos Aires, la acción hipnótica y la acción tóxica de los barbitúricos depende de su constitución molecular, y de las diversas posiciones que ocupan los radicales en la cadena molecular. Para que la acción hipnótica se ejerza, es necesario no sólo el grupo hipnógeno específico, sino un grupo directriz que oriente la posición del primer grupo hacia el sistema nervioso por el que tiene afinidad, y un núcleo fijador que permita mantener en ese punto la acción del grupo específico o hipnótico. El núcleo fijador es la urea, que siempre y en cualquier barbitúrico permanece inalterable; su presencia es indispensable para la acción del grupo hipnógeno, representado por los radicales dialcohólicos que pueden variar. Es la acción de este núcleo fijador ureico, que actuando sobre las células del sistema nervioso central, permitirá la penetración del grupo hipnógeno.

La intoxicación por barbitúricos puede ser experimental y deliberada con fines de suicidio; el primer caso es del dominio de la farmacología, el segundo de la toxicología. Es sobre la primera que se han llevado a cabo múltiples investigaciones, con cuyo resultado ganó la técnica farmacoterápica, para combatir la depresión que producen los barbitúricos.

La intoxicación barbitúrica produce primero disminución y mayor profundidad de la respiración, luego se acelera y hace superficial, y más tarde disminuye la frecuencia respiratoria, a la cual sigue finalmente la inhibición. Simultáneamente disminuye la presión sanguínea, como consecuencia que el barbitúrico lesiona el centro vaso-motor y el corazón.

La administración de un analéptico-cardio-respiratorio contrarresta la depresión del sistema nervioso, por la influencia reguladora, multicéntrica, que poseen frente a muchas funciones vitales.

Entre las manifestaciones más frecuentes y graves de la intoxicación barbitúrica, las radicadas en el aparato respiratorio son las más serias, y pueden combatirse con éxito con la dietilamida del ácido piridin-beta-carbónico.

Las alteraciones de órden circulatorio que producen los barbitúricos, son fenómenos tóxicos que se aprecian por disminución de la frecuencia y amplitud de las contracciones, alteraciones vasculares periféricas, vaso-constricción o vaso-dilatación.

Según Rogelio Carratalá (8), de Buenos Aires, la intoxicación barbitúrica puede determinar tres formas clínicas: aguda, subaguda y crónica.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

La intoxicación aguda se manifiesta por debilidad motriz, trastornos mentales de orden confusional, astenia muscular, etc. En la forma aguda grave la sintomatología aparece con rapidés; en estos casos los síntomas prodrómicos, son vértigos, náuseas, algunas veces vómitos, luego se presenta el signo esencial de la intoxicación: el "coma", cuya intensidad y duración está condicionada por la gravedad de la intoxicación, la susceptibilidad y la resistencia individual, dependiendo también de la integridad de las funciones hepáticas, renal y pulmonar. Rara vez viene precedido de período de agitación, con temblores generalizados. La letargia puede durar horas y aún días. En el coma hay pérdida del reflejo corneal, y en general abolición de todos los reflejos. El reflejo pupilar está suprimido; según Alfredo Buzzo (6), de Buenos Aires, si las pupilas están midriáticas, el coma generalmente evoluciona favorablemente, en cambio la miosis indica barbiturismo maligno. El pulso puede presentarse más o menos débil o bien filiforme, frecuente, apenas perceptible, revelando desfallecimiento cardíaco. La respiración es lenta y profunda; en los casos graves se comprueba signo de Cheyne-Stokes. Si se presenta hipotermia el coma se considera grave.

Goodman y Gillman (22) sostiene que la muerte en las intoxicaciones por barbitúricos es consecuencia de insuficiencia respiratoria. Además de sus efectos directos sobre el centro de la respiración, puede presentarse edema pulmonar o neumonía hipostática; el edema suele aparecer precozmente en la intoxicación aguda, y la neumonía se presenta en el curso del envenenamiento con los barbitúricos de acción prolongada. Afirman que con las dosis terapéuticas ordinarias no se han producido accidentes mortales, y citan a Gillespie que en 1934, en un examen de la bibliografía, no encontró publicado ningún caso de muerte producida por una sola dosis terapéutica media o varias repetidas, salvo que hubiesen factores de complicación. Desde luego se excluyen los casos raros de indiosincracia a los barbitúricos.

La intoxicación grave aparece cuando se ha ingerido una cantidad de barbitúrico, cinco o diez veces mayor que la dosis hipnótica oral completa.

La dosis letal varía con muchos factores, y no es posible fijarla con certidumbre; pero es muy difícil salvar la vida del intoxicado cuando se absorbe quince veces la cantidad que se utiliza para producir sueño.

DIETIL AMIDA DEL ACIDO PIRIDIN BETA CARBONICO E INTOXICACION BARBITURICA.

Rogelio Carratalá (7), de Buenos Aires, recuerda que los barbitúricos disminuyen el número y amplitud de los movimientos respiratorios en proporción a la dosis administrada, pudiendo producir la parálisis respiratoria; y que son evidentes los éxitos obtenidos con el empleo de la dietil amida del ácido piri-

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

din beta carbónico, teniendo sobre otros analépticos la ventaja de amplio umbral farmacológico; además, este analéptico aumenta la frecuencia de los latidos cardíacos y el volumen del pulso.

Edgard Zunz (51) ha demostrado que la Niketamida a dosis conveniente actúa favorablemente para combatir la acción depresora de los matlonilureicos sobre el aparato respiratorio.

Buzzo y Carratalá (5), de Buenos Aires, opinan que la Niketamida presta grandes servicios en estas intoxicaciones, y citan casos de sujetos que en pleno coma barbitúrico han sido salvados; siendo este analéptico evidentemente tolerado a grandes dosis.

He aquí algunos casos en los cuales se contrarrestó la intoxicación barbitúrica por medio de la dietil-amida del ácido piridin-beta-carbónico o Niketamida.

Crohn Willy (12), en 1932, relató el caso de un enfermo de 51 años de edad con tuberculosis pulmonar, que tomó 30 comprimidos de Luminal (Fenil-etil-barbitúrico) y que fué salvado con una sola inyección intravenosa de 10 cc. de Niketamida, previo lavado gástrico. El paciente fué dado de alta al tercer día.

Glasser Jorge (19), en 1932, señaló el caso de una mujer de 18 años de edad, que se envenenó tomando 20 comprimidos de luminal (Fenil-etil-barbitúrico), y una cantidad imprecisable de otros barbitúricos. El tratamiento consistió en cafeína, lobelina y 6 cc. de Niketamida. A continuación apareció breve reanimación de la función respiratoria, tos, hipo y excitación moderada, pero volvió a caer en hipnosis, con respiración arrítmica y ausencia de reflejos. Al cabo de 30 minutos se inyectó 3 ampollas de Niketamida de 5.5 cc. de una vez, por vía endovenosa; acto seguido la paciente movió los párpados, realizó movimientos, no acusó excitación. Con más dosis de Niketamida por vía oral, la paciente salvó.

Nery de Siqueira e Silva (35), en 1940, afirmó que en el síncope respiratorio, una de las más serias complicaciones de la anestesia por inhalación, la Niketamida actúa de manera heroica, gracias a su capacidad para excitar el centro respiratorio. Además de esta cualidad tiene acción preponderante sobre otras perturbaciones que se producen en la narcosis, como accidentes cardio-vasculares, vómitos, etc. Es especial la propiedad que tiene de evitar o disminuir el shock respiratorio, siendo la dosis de 10 cc. perfectamente tolerada sore todos los casos pudiendo repetirse en el mismo día. El mismo autor administró Niketamida en la anestesia intravenosa con el objeto de acortar el tiempo le eliminación del anestésico.

Harris y otros (28), en 1946, comunicaron el buen resultado obtenido con Niketamida en una mujer joven que ingirió 8.1 gr. de fenobarbital, a consecuencia de lo cual estuvo durante 4 días en coma. La picrotoxina fué ineficaz, pero la Niketamida administrada por vía endovenosa, cuando parecía inevitable un desenlace fatal, produjo al principio mejoría y después la enferma curó.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Watts y Rutherg (47), en 1949, a propósito de 58 casos de intoxicación por barbitúricos, manifiestan que en varios de los casos, donde la picrotoxina no dió resultado, la Niketamida se mostró eficaz, y hacen resaltar la ventaja que presenta, pues la Niketamida, al contrario de lo que ocurre frecuentemente con la picrotoxina, no da lugar a convulsiones. Agregan que en muchos casos en los cuales la Niketamida no dá resultado, esto se debe a que no se le administra desde el principio a grandes dosis.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Se utilizó como animal de experimento el perro. La administración de la sustancia farmacológica se hizo por vía endovenosa, en la vena safena externa, utilizando agujas del mismo calibre, con la misma jeringa, e inyectándola en el mismo período de tiempo.

Antes de administrar el barbitúrico se recogieron los siguientes elementos fisiológicos: Pulso, respiración, temperatura y algunos reflejos como el reflejo óculo cardiaco (R.O.C.), r. patelar, r. pupilar, r. corneal.

Después de administrar el barbitúrico se observó el período de latencia, y dentro de éste algunos signos de importancia que puede presentar el animal. A los 15 minutos de haber entrado en narcosis, se tomaron de nuevo los datos fisiológicos ya mencionados. En plena hipnosis se administró Niketamida por la misma vía, empleando el mismo espacio de tiempo, aguja del mismo calibre, la misma jeringa, para evitar la intervención de otros factores, y se observó igualmente el tiempo de duración de la hipnosis, comparándolo con el que presentaron los animales de control, a quienes no se les administró el analéptico. Los experimentos se hicieron con los siguientes barbitúricos:

A.— Acido dialil barbitúrico.
B.— Pentobarbital.
C.— Tiopental sódico.

A.— Experimentos con Ac. dialil barbitúrico, a dosis de 50, 75 y 100 mgs. x k/p, en una sola dosis en forma lenta.

	Control	Dial 50 mgs.x k/p.
		Dial 50 mgs.x k/p.
a) 50 mgs.x k/p		
		Niketamida 100, 110, 120, 130
	Prueba	150 mgs.x k/p. en dosis fraccionadas.
	Control	Dial 75 mgs.x k/p.
		Dial 75 mgs.x k/p.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

b) 75 mgs.x k/p.

Prueba	Niketamida 150 mgs.x k/p. en dosis fraccionadas.

c) 100 mgs.x k/p.

Control	Dial 100 mgs.x k/p.
	Dial 100 mgs.x k/p.
Prueba	Niketamida 150 mgs. en una sola dosis en forma lenta

B.— Experimentos con Nembutal a dosis de 30 mgs.x k/p.

Control	Nembutal 30 mgs.x k/p.
a) 30 mgs.x k/p.	
	Nembutal 30 mgs.x k/p.
Prueba	Niketamida 50, 75, 100, 150 mgs.x k/p.

C.— Experimentos con Pentotal a dosis de 20 mgs.x k/p.

Control	Pentotal 20 mgs.x k/p.
a) 20 mgs.x k/p.	
	Pentotal 20 mgs.x k/p.
Prueba	Niketamide 50, 75, 100, 150 mgs. x k/p. en forma lenta.

PRIMER EXPERIMENTO CON ACIDO DIALIL BARBITURICO

Se trabajó con dosis hipnótica de Dial, o sea de 50 mgs.x k/p., en dos lotes de 10 perros cada una.

En los animales de control se administró el barbitúrico en la dosis indicada, observándose un período de latencia que duró un promedio de 10 minutos, a excepción de un caso en que el animal entró en narcosis inmediatamente; dentro de este espacio de tiempo el perro se excita, tiene movimientos incoordinados, tremor, hiperextensión de las extremidades seguidas de hiperreflexia; el pulso y la respiración aumentan en amplitud y frecuencia; los reflejos no experimentan modificación ostensible, se observa astenia muscular; en algunos casos sialorrea. Pasado este período de inducción o latencia el perro entra en narcosis.

A los 15 minutos de anestesiado, se toman nuevamente los datos de control, comprobándose que el pulso y la respiración, estimulados en el período de inducción, han disminuído, la temperatura disminuye más o menos 1.°5, el reflejo corneal y conjuntival presentan hiporreflexia, el r. patelar se exagera; se observa, también, aumento del tono muscular. El animal presenta astenia completa.

En los animales de control los efectos duraron 20 horas en promedio, pero hasta las 28 horas el animal permanecía depri-

Universidad del Perú. Decana de América

mido, sin poderse mantener en pie; después de este tiempo el animal se recuperó.

En los animales que recibieron di-etil-amide del ácido piridin beta carbónico, pasados 15 minutos de haber entrado en narcosis, se procedió a tomar los datos fisiológicos. La Niketamida se inyectó en dosis fraccionadas cada 5 minutos, siendo en todos los casos la primera dosis de 50 mgs., llegando a administrar 100, 110, 120, 130, 150 mgs.x k/p. No obstante la dosis de Niketamida, el animal no despertaba.

A partir de 110 mgs. de Niketamida se notó fibrilaciones musculares, sin recobrar la vida de relación. Con 150 mgs. hubo hiperexcitabilidad, caracterizada por temblores de los miembros posteriores. En ningún caso el animal despertó completamente, pero sí disminuyó el período de hipnosis a un promedio de 10 horas; además, el pulso, la respiración, la temperatura y los reflejos se restablecieron, la astenia muscular persistió.

En muchos casos los animales de control, después de varios días, fueron de nuevo intoxicados con barbitúricos, empleándose como analéptico Niketamida.

En los cuadros que siguen se pueden observar los detalles correspondientes:

ANIMALES QUE SOLO RECIBIERON BARBITURICOS

Animales	Peso	Ac. dialilbarbitúrico		Período de	Tiempo de
	Kilos	Mgs.x k/p.	Dosis tot.	Latencia	Recuperac.
1	4.8	50	240 mgs.	8 mnts.	24 hrs.
2	9.	"	250 "	12 "	32 "
3	5.2	"	260 "	11 "	28 "
4	5.1	"	255 "	10 "	36 "
5	8.	"	400 "	10 "	26 "
6	7.1	"	355 "	10 "	28 "
7	7.	"	350 "	10 "	33 "
8	7.3	"	365 "	10 "	25 "
9	5.	"	250 "	12 "	24 "
10	6.5	"	325 "	8 "	32 "

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

ANIMALES QUE RECIBIERON BARBITURICOS Y DIETIL AMIDA DEL ACIDO PIRIDIN BETA CARBONICO

Animal	Peso Kilos	Ac. dialilbar Mgs.x k/p.	Dosis total mgs.	Niketamida Mgs.x k/p.	Dosis total mgs.	Período de Latencia mnts.	Tiempo de Recuper hrs.
1	5.1	50	255	100	510	15	18
2	8.	"	400	100	800	15	24
3	6.45	"	323	110	709	9	22
4	6.	"	300	110	660	9	26
5	7.8	"	390	120	936	8	18
6	8.	"	400	120	960	19	19
7	5.1	"	255	130	663	5	25
8	7.1	"	355	130	923	13	18
9	4.8	"	240	150	720	8	12
10	9.	"	250	150	1350	6	23

SEGUNDO EXPERIMENTO CON ACIDO DIALIL BARBITURICO

Trabajando con 10 perros e inyectando 75 mgs. de Dial x k/p. en una sola dosis, por vía endovenosa, en forma lenta, murieron 40%; los animales que sobrevivieron lograron recuperarse al cabo de las 32 horas. El período de latencia fué de 8 minutos como promedio. Estos animales presentaron las mismas alteraciones que se observaron en el experimento anterior.

A otro lote de 10 perros se les administró barbitúrico; pasados 15 minutos de haber entrado en narcosis, se les inyectó 150 mgs.x k/p. de Niketamida en dosis fraccionadas de 50 mg. por vez, cada 15 minutos. En ningún caso se logró la recuperación rápida y completa del animal, pero sí se abrevió el tiempo de narcosis en un promedio de 6 horas.

El pulso, la respiración, la temperatura y los reflejos se restablecieron en el 80% de los casos. En este lote de 10 animales, 2 murieron en 36 horas.

A continuación doy los datos promedios obtenidos:

	Antes del Experimento	Después de Dial	Después de Niketamida
Pulso	88	69	95
Respiración	22	15	23
Temperatura	38.9	38	38.8
Diámetro pupilar	8	4	5
R. óculo cardíaco	88	69	83

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

TERCER EXPERIMENTO CON ACIDO DIALIL BARBITURICO

Trabajando con Dial a dosis de 100 mgs.x k/p. en 2 lotes de 10 perros cada uno. En los animales intoxicados con barbitúrico, no se observó período de inducción ni fase de excitación. Los animales entraron en narcosis al término de la inyección. Entre 5 y 10 minutos murieron 100% de los perros.

En el lote que recibieron inyección de Niketimida, ésta se inyectó en una sola dosis en forma lenta inmediatamente después de administrar barbitúrico, utilizando la misma vena y la misma aguja, con el fin de ahorrar tiempo, y evitar de esa manera que el animal muriese antes de administrar el analéptico.

En 100% de los casos murieron los animales y sólo se logró con la inyección de Niketamida mayor tiempo de supervivencia, que en este caso fué de 15 minutos.

En vista de estos resultados se experimentó Dial con pentamentilentetrazol, para de esta manera reafirmar los resultados en los experimentos anteriores.

Se empleó Dial a dosis de 75 mgs.x k/p. presentándose hipnosis completa; se procedió a inyectar 15 mg. de pentametilentetrazol x k/p. en una sola inyección rápida, por vía endovenosa, consiguiéndose con esta dosis que el animal despertara a los 15 minutos, sin presentar estado de depresión, como se observó en los experimentos con Dial y Niketamida.

Con la misma dosis de Dial pero aumentando la dosis de pentametilentetrazol a 17 mg.x k/p. se logró el despertar típico; el tiempo de recuperación fué menor que en los casos anteriores, sólo de 10 minutos.

EXPERIMENTO CON PENTOBARBITAL

Trabajando con Pentobarbital a dosis de 30 mg.x k/p., después de haber tomado los datos fisiológicos de control, se obtuvo narcosis bastante intensa; no se observó período de excitación que precede a la narcosis; antes bien, el animal entró en hipnosis al término de la inyección.

A los 5 minutos se tomaron de nuevo los datos fisiológicos, y se comprobó lo siguiente: pulso y respiración disminuyeron en frecuencia, pero la contracción fué normal; el reflejo corneal y conjuntival desapareció, presentando el animal astenia muscular.

En los animales que sólo recibieron barbitúrico la hipnosis duró un promedio de 60 minutos, al término de los cuales el animal se recuperó sólo.

En los animales que recibieron barbitúrico y Niketamida, ésta se administró a dosis de 50, 75, 100 mgs.x k/p. en forma fraccionada, cada 5 minutos; en todos los casos se abrevió el tiempo de recuperación, pues se redujo a la mitad, pero los

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

animales se encontraban algo deprimidos, no habiéndose recuperado la vida de relación, pero sí la vida neurovegetativa.

A continuación doy los promedios de los datos obtenidos:

	Antes del Experimento	Después de Pentobarbital	Después de Niketamida
Pulso	98	88	109
Respiración	23	9	22
Temperatura	38.8	37.7	37.9
Diámetro pupilar	7	4	5
R. óculo cardíaco	62	86	79

EXPERIMENTO CON TIOPENTAL SODICO

Trabajando con tiopental sódico a dosis de 20 mgs. x k/p. la narcosis se produjo al término de la inyección, duró 20 minutos; sólo se observó ligero aumento de la frecuencia del pulso, produciéndose anestesia completa.

A los animales que recibieron el barbitúrico, después de producida la narcosis y de tomar los datos, se les inyectó Niketamida a dosis de 50, 75, 100 mgs.x k/p. en dosis fraccionada. A los 5 minutos de haber inyectado Niketamida comprobóse que los animales recuperaban la vida neuro-vegetativa, no así la vida de relación.

A continuación los promedios obtenidos:

	Antes del Experimento	Después de tiopental sódico	Después de Niketamida
Pulso	104	122	127
Respiración	20	18	21
Temperatura	39.1	38.1	39
Diámetro pupilar	8	5	6
R.óculo cardíaco	100	114	109

Antes de interpretar los resultados, debo manifestar que el animal de experimento fué el perro; la vía de administración la endovenosa, vena safena externa. Los datos fisiológicos tomados para comprobar la acción de la Niketamida fueron: Pulso, respiración, temperatura, reflejos corneal, conjuntival, óculo cardíaco, diámetro pupilar.

A animales de lotes distintos se les administró Ac. dialil barbitúrico a dosis de 50, 75, 700 mgs.x k/p. observándose con

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

las dos primeras dosis un período de excitación previo a la marcosis, caracterizado por: Pulso, respiración y temperatura disminuídos; hiperreflexia patelar, hiporreflexia conjuntival, corneal y relajación muscular.

En el período de hipnosis hubo disminución de las funciones neuro-vegetativas; se observó completa relajación muscular. El reflejo corneal y conjutival desaparecen.

En los animales que se les administró Niketamida después de la administración del barbitúrico, se logró abreviar el tiempo de hipnosis, se restituyó el pulso, respiración, temperatura, pero el animal se encontraba deprimido.

Los animales que recibieron 100 mgs. de Ac. dialil-barbitúrico, no presentaron período de latencia, entraron en narcosis al término de la inyección; entre los 5 y 10 minutos murieron 100% de los animales. En el lote de animales que fueron tratados con Niketamida, sólo se logró un pequeño aumento del tiempo de supervivencia, que, en este caso, fue de 15 minutos.

El lote que recibió 30 mgs.x k/p. de Pentobarbital, la narcosis fué buena, sin período de latencia; el pulso, respiración disminuyeron en frecuencia, pero la contracción fué normal, los reflejos corneal y conjuntival desaparecen, el tiempo de hipnosis fué de 60 minutos como promedio. En lote de animales tratados con Niketamida se logró abreviar el tiempo de recuperación.

Los animales que recibieron Pentotal sódico 20 mgs.x k/p. tuvieron una narcosis de 20 minutos, con ligero aumento de la frecuencia del pulso, pero en general la anestesia fué buena. Los animales que recibieron Niketamida restituyeron la vida neuro-vegetativa, pero no la vida de relación.

CONCLUSIONES

1a.— Se ha estudiado en cincuenta perros la acción farmacológica antagónica de la Niketamida en la depresión del sistema nervioso, por efecto de barbitúricos, siendo efectiva pero no inmediata; tarda horas y aun días en producir la normalidad de las funciones, de acuerdo con el barbitúrico empleado.

2ª.— La dietil-lamida del ácido-piridin-beta-carbónico o Niketamida, abrevia el período de hipnosis y restituye el pulso, respiración, temperatura y reflejos, persistiendo la resolución muscular, que desaparece al término de la eliminación del barbitúrico.

3a.— La dosis de dietil-amida del ácido piridin-beta-carbónico no debe sobrepasar de 150 mgs.x k/p., porque a partir de esa dosis se presentan temblores en las extremidades, de preferencia en las posteriores, y en muchos de los casos se originan convulsiones.

4a.— La Niketamida dá mejores resultados en la depresión producida por el Pentobarbital y Tiopental sódico, que en la producido por el Ac. dialil-barbitúrico.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

5a.— La Niketamida restituye la vida neuro vegetativa, pero no la vida de relación de los perros con narcosis por barbitúricos.

BIBLIOGRAFIA

1.— BARLOW O. W.: Analeptics intoxication for hipnotics.— "Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics".— Vol. 28.— Pág. 55.— Baltimore 1935.

2.—BULLON RIOS AUREA: Valoración fotocolorimétrica de la dietilamida del ácido piridin beta carbónico.— "La Crónica Médica".— Vol. 63.— Pág. 108.— Lima 1946.

3.— BRUKE FRANZ: Acción de las aminas estimulantes.— "Acta Médica".— Vol. I.— Pág. 37.— Barcelona 1943.

4.— BURSTEIN CH. and ROVEISTEIN A.: Respiratory parasimpathetic action of some shorting barbituric acido derivatives.— "Jornal Pharmacology and Experimental Therapeutics".— Vol. 63.— Pág. 42.— Baltimore 1938.

5.— BUZZO ALFREDO y CARRATALA ROGELIO: Intoxicación por compuestos barbitúricos.— "Archivos de Medicina Legal".— Vol. 2.— Pág. 64.— Buenos Aires 1934.

6.— BUZZO ALFREDO: Toxicología.— Vol. 2.— Pág. 747.— Buenos Aires 1946.

7.— CARRATALA ROGELIO: Tratamiento del envenenamiento por barbitúricos.— "Noticioso Médico Mundial".— No. 20.— Pág. 64.— Buenos Aires 1939.

8.— CARRATALA ROGELIO: Los Barbitúricos.— Pág. 88.— Buenos Aires 1933.

9.— CARRATALA ROGELIO: Intoxicación aguda por Seconal.— "Revista de la Asociación Médica Argentina".— Vol. 60.— Pág. 937.— Buenos Aires 1946.

10.— CALABRESE FRANCONE: Barbitúricos solubles.— "Archivos de Medicina Legal".— Vol. 12.— Pág. 300.— Buenos Aires 1942.

11.— CASTILLO ALZAMORA ESTRELLA: Antagonismo farmacológico Dial-Estricnina.— Tesis de Químico-Farmacéutico.— Lima 1946.

12.— CROHN WILLY: Weitere Erfahrungen über die wirkig von hohen Coramindosen insbes ondere bei Vergiftungen.— "Medizinische Klinik".— No. 30.— Pág. 1032.— Berlín 1932.

13.— CRUZ CORNEJO JOSE: Antagonismo farmacológico Barbitúricos-Estricnina.— "La Crónica Médica".— Vol. 62.— Pág. 129.— Lima 1945.

14.— ETTINGER G.: The duration of anesthesia producet in the gog by the repeated administration of Dial and Nembutal.— "Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics".— Vol. 63.— Pág. 83.— Baltimore 1938.

15.— FERNANDEZ DE SOTO, ORTEGA NUÑEZ y A. ESTADES VENTURA: Antagonismo Barbitúricos y Picrotoxina.— "Farmacognosia".— Vol. 6.— Pág. 118.— Madrid 1947.

16.— GALVIS RICARDO: Derivados del ácido barbitúrico.— "La Farmacia Chilena".— Vol. 25.— Pág. 515.— Santiago 1952.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

17.— GARCIA VALLDECASAS: Farmacología Experimental y Terapéutica General.— Pág. 65, 69.— Barcelona 1945.

18.— GHILARDI MEZZICH RAQUEL: Antagonismo farmacológico Barbitúricos, succinato de sodio.— "La Crónica Médica".— Vol. 67.— Pág. 63.— Lima 1950.

19.— GLASER GEORG: Ein aubergewohnlich schwere vergiftugsfall mit barbiturate derivaten, gerettet durch hole Coramindose.— "Mediziniche Klinik".— No. 15.— Pág. 514.— Berlín 1932.

20.— GIUSTI LA ROSA OTTO: Antagonismo farmacológico Barbitúricos-pentametilentetrazol.— "La Crónica Médica".— Vol. 70.— Pág. 129.— Lima 1953.

21.— GONZALES PICKMAN BERTHA: Antagonismo farmacológico de la beta fenil-iso-propil-amina y barbitúricos.— "La Crónica Médica".— Vol. 71.— Pág. 137.— Lima 1954.

22.— GOODMAN L., GILMAN A.: Bases Farmacológicas de la Terapéutica.— Vol. 2.— Pág. 140, 295.— México 1945.

23.— GUERRA PEREZ CARRAL FRANCISCO: Farmacología Experimental.— Pág. 467.— México 1946.

24.— GUTIERREZ NORIEGA C.: Farmacología y sus aplicaciones terapéuticas.— Pág. 42, 138.— Lima 1950.

25.— GUTIERREZ NORIEGA C.: Coramina y shock convulsivo catatónico.— "Actualidad Médica Peruana".— Año 3.— Pág. 436.— Lima 1948.

26.— GUTIERREZ NORIEGA G.: Acción de los analépticos sobre los reflejos neuro-vegetativos.— "Revista de Medicina Experimental".— Vol. 2.— Pág. 113.— Lima 1943.

27.— GUTIERREZ NORIEGA C.: Hipnóticos corticales y basilares y acción anticonvulsivante.— "Revista de Medicina Experimental".— Vol. 2.— Pág. 65, 112.— Lima 1943.

28.— HARRIS, GORDON, LYMN: Aparent sensitivity to amigen.— "Journal of the American Medical Association".— Vol. 113.— Pág. 785.— Chicago 1946.

29.— HERRERA RAMOS FERNANDO: Tratamiento de la intoxicación aguda barbitúrica por la beta-fenil-iso-propil-amina.— "Archivos Uruguayos de Medicina, Cirugía y Especialidades".— Vol. 25.— Pág. 654.— Montevideo 1944.

30.— LENZI FRANCO: Terapia degli arvelenamiento da barbiturice.— "Gazzeta Medica Italiana".— Vol. 106.— Pág. 14.— Milano 1945.

32.— LOUZADA ANTONIO: Nova terapéutica da coma barbitúrico.— "O' Hospital".— Vol. 33.— Pág. 157.— Río de Janeiro 1948.

33.— MALONEY A. H. and TATUN A. L.: Metrazol and Coramina as cardio-respiratory stimulant".— "Archives Internationales de Pharmacodinamie et de Therapeutic".— Vol. 42.— Pág. 200.— Gand 1932.

34.— MOYA BRAVO VICTOR: Tratamiento de la intoxicación barbitúrica aguda con Picrotoxina.— Tesis de Médico Cirujano de la Universidad de Chile.— Santiago 1945.

35.— NERY DE SIQUEIRA E SILVA: Coramina en la Anestesia.— "Revista de Cirurgia de Sao Paulo".— No. 6.— Pág. 217.— Sao Paulo 1940.

36.— PATARO FRANCISCO y C. CASTORINO: Barbiturismo agudo, contribución a su estudio, en particular a su tratamiento.— "La Semana Médica".— Vol. 50.— Pág. 1647.— Buenos Aires 1936.

37.— POULSON E.: Farmacología.— Pág. 33.— Barcelona 1936.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

38.— OSSOL y FARREL: Niketamide.— "Dispensatory".— 24a. edición.— Pág. 744.— Philadelphia 1947.

39.— ROSELLO HECTOR: Terapéutica y Farmacodinamia.— Vol. 1.— Fág. 60.— Montevideo 1942.

40.— SCHNEIDER A. R.: Intoxicaciones barbitúricas.— "Revista Médica de Valparaíso".— Vol. 4.— Pág. 17.— Valparaíso 1951.

41.— SOTO MARIO: Farmacología y Terapéutica.— Vol 1.— Pág. 94.— Buenos Aires 1938.

42.— SOLLMAN T.: Farmacología.— Pág. 917.— Barcelona 1949.

43.— STARKENSTEIN J.: Farmacología, Toxicología y Arte de Recetar.— Pág. 116, 362.— Barcelona 1946.

44.— TAYLOR J. D., RICARD R. N. and TABERN L.: Metabolism of thiopental.— "Journal of Pharmacology and Experimental Terapeutics".— Vol. 104.— Pág. 93.— Baltimore 1952.

45.— TEJEDA GARCIA WENCESLAO: Antagonismo farmacológico Picrotoxina-Barbitúricos.— "La Crónica Médica".— Vol. 65.— Pág. 441.— Lima 1948.

46.— VELAZQUEZ LORENZO: Terapéutica y Farmacología Experimental.— Vol. 1.— Pág. 42.— Madrid 1950.

47.— WATTS J. and RUTEMBERG JACK: Coramine in Barbiturate poisoning; comparison with picrotoxina, preliminary reports.— "Annals of Internal Medicine".— Vol. 29.— Pág. 1104.— Philadelphia 1948.

48.— WERNER H. W.: The duration of action of picrotoxin, metrazol and coramine.— "Journal Pharmacology and Experimental Terapeutics".— Vol. 63.— Pág. 39.— Baltimore 1949.

49.— WERNER R. W. and TATUN A. L.: Comparative study of the stimulant analeptics picrotoxin, metrazol and coramine.— "Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics".— Vol. 66.— Pág. 260.— Baltimore 1939.

50.— ZAVALETA, GUERRA y MARIANI: Coma barbitúrico.— "Archivos de Medicina Legal".— Vol. II.— Pág. 42.— Buenos Aires 1941.

51.— ZUNZ EDGAR: Elements de Pharmacodinamie Generale.— Pág. 301.— París 1930.

Medicina francesa

ENSAYOS DE TRATAMIENTO DE LA DIABETES AZUCARADA, POR EL BZ 55, por Raoul Boulin (París).— "La Presse Médicale", 7 Abril 1956.

El autor ha experimentado en 15 enfermos diabéticos la sulfamida hipoglicemiante denominada BZ 55. La experiencia se hizo en adultos de 37 a 80 años.

No ha tenido más que dos fracasos; en una mujer joven de 37 años, afecta de un diabetes grave tratada por 60 unidades de insulina ordinaria, la sustitución de la insulina por el BZ 55

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

fué seguida de un brote de ácido-cetósis que impuso la detención de éste tratamiento.

En otro enfermo, el ciclo glucémico no fué mejorado, a pesar que la prueba de hiperglucemia provocada manifestó un menor aumento de la glucemia después del tratamiento por el BZ 55.

En los otros 13 enfermos, los resultados fueron satisfactorios. En 6 de entre ellos se pudo suprimir dósis de insulina yendo de 8 a 42 unidades. El tratamiento duró de diez a veinte y seis días. Las dósis totales administradas variaron de 7,50 g. a 49 g.

La mejoría acarreada por el BZ 55 se traduce por la desaparición de la glucosurla, la mejora del ciclo glucémio y la reducción de la hiperglucemia provocada a pesar que la prueba continúa siendo del tipo diabético.

No hubo ningún incidente, ni hepático, ni renal, ni cutáneo. Una sola enferma que recibió dósis excesiva y no degresivas del producto, presentó accidentes hipoglucémicos pero sin gravedad.

LA SEROTONINA, UN NUEVO MEDIATOR QUIMICO, por Lucien de Gennes y Mathieu de Fossey (París).— "La Presse Medicale", 4 de Junio 1956.

La existencia de un principio vaso-constrictor apareciendo en el curso de la coagulación sanguínea, es conocido desde hace muchos años, pero es solamente en 1948 que Rapport lo aisló y demostró que éste principio conocido como Serotonina correspondía, desde el punto de vista químico, a la 5-hidroxitriptamina, cuerpo relativamente simple, vecino del triptofano. A partir de ésta etapa clínica, la farmacología de ésta substancia ha hecho grandes progresos, hasta el punto que ella parece ser actualmente la base de un importante número de procesos fisiológicos y fisio-patológicos.

La serotonina se ha integrado actualmente en la Fisiología en general. Su amplia distribución en el organismo, sus indiscutibles efectos farmaco-dinámicos, permiten concederle un sitio entre el grupo de mediadores químicos, sin que se pueda todavía conocer su importancia. Su papel en la patogenia de un cierto número de fenómenos patológicos parece probable, pero la demostración no ha sido hecha todavía, particularmente en lo concerniente a su responsabilidad en ciertos trastornos mentales.

Recientes técnicas de dosificación permitirán sin duda conocer mejor ésta substancia y el sitio que debe ocupar en la fisio-patología humana.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América