

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22-18-29

Editorial Científico-Médica

TOMO XXXIII

15 DE ABRIL DE 1949

NUM. 1

## REVISIONES DE CONJUNTO

MIANESINA. SU FARMACOLOGÍA Y APLICACIONES CLÍNICAS

J. DEL CASTILLO NICOLAU

I

### INTRODUCCIÓN.

Durante investigaciones sistemáticas de las propiedades farmacológicas de éteres  $\alpha$ -sustituidos de la glicerina, encaminadas, en un principio, al hallazgo de agentes quimioterápicos activos frente al bacilo piociánico, observaron BERGER y BRADLEY, en la "British Drug Houses"—y en 1946—, que la administración de algunos de estos cuerpos a pequeños animales de experimentación determinaba la aparición de parálisis con profunda relajación muscular; los ratones, las ratas y los cobayos quedaban tranquilos, inmóviles, sumidos en un estado de somnolencia, del cual podían ser fácilmente despertados.

Este hecho suscitó un profundo interés, y se comenzaron a estudiar tales sustancias desde ese punto de vista. Ya en el primer momento se comprendió la gran importancia que podían tener esas acciones y la posibilidad de su aplicación clínica, que, como veremos, fué bien pronto comprobada.

Se examinaron con este objeto 143 cuerpos distintos, determinando la intensidad de la acción paralizante y la diferencia entre las dosis necesarias para lograr la parálisis y las letales.

No pudo establecerse una correlación entre la actividad paralizante y la constitución química de las sustancias de esta serie; una de ellas, sin embargo, el  $\alpha$ -tolil éter del glicerol, resultó ser la más potente de todas y la que exhibe un margen terapéutico más amplio. Las acciones farmacológicas de este cuerpo, denominado comercialmente "myanesin" (o mianesina)—después de haber sido registrado para ensayos clínicos, como "B. D. H. 312"—, fueron estudiadas por BERGER y BRADLEY (1946-1947) y

BERGER (1947). Estos trabajos constituyen la base de la mayor parte de lo que hoy se sabe sobre su farmacología. En el año 1947 comenzamos nosotros el estudio de sus acciones sobre el sistema nervioso central; los resultados que obtuvimos, recogidos parcialmente en nuestra tesis doctoral (Madrid, 1947), no han sido publicados hasta este año (DEL CASTILLO NICOLAU, 1948-b).

La British Drug Houses confió a MALLINSON la tarea de investigar las aplicaciones clínicas de la mianesina. Sus primeros resultados fueron muy brillantes—MALLINSON (1947)—, quedando tan impresionado por las grandes perspectivas que ante este fármaco se ofrecían, que no dudó en calificarlo como "el avance más grande en anestesia desde la introducción del pentotal". Desde entonces el número de comunicaciones sobre esta sustancia se han multiplicado. Las primeras previsiones se siguen confirmando, aunque han aparecido también algunas objeciones a su empleo.

Intentamos ofrecer en este trabajo una visión del estado actual de la farmacología de la mianesina y de sus aplicaciones clínicas, después de estudiar rápidamente sus propiedades físico-químicas.

La mianesina, o el  $\alpha$  :  $\beta$ -dihidroxi-(2-metilfenoxi)-propano, es, como vemos, un éter  $\alpha$ -sustituido del glicerol. Es una sustancia incolora, cristalina, inodora y de sabor amargo. Su punto de fusión es de 70-71° C. Su solubilidad en agua, a 22° C., es de 1,09 gr. por 100 c. c.; es posible, sin embargo, obtener fácilmente soluciones estables sobresaturadas, enfriando soluciones preparadas a temperaturas más altas. Es muy soluble en alcohol etílico y en propilenglicol. La urea y sus derivados, en particular la etilurea, aumentan muchísimo su solubilidad en el agua. Sus soluciones son muy estables y no se afectan por la luz, el aire, el frío o la ebullición—puede ser, por tanto, esterilizada por calentamiento—; tampoco la afectan los ácidos y álcalis diluidos. El pH de sus soluciones es neutro, casi igual al del solvente, y son compatibles, pudiéndose mezclar libremente, con soluciones de cloruro sódico, glucosa y derivados de los ácidos barbitúrico y tio-barbitúrico.

## II

### FARMACOLOGÍA.

#### A.—Efectos de la administración de mianesina en el organismo intacto.

Inyectando mianesina en la rana, se observan alteraciones diferentes, según las dosis. Si éstas son pequeñas, los movimientos del animal se hacen torpes, la longitud de sus saltos menor y la recuperación de la posición normal, después de haber sido colocada la rana sobre su dorso, es lenta, llegando a ser imposible; el tono de la musculatura de las extremidades posteriores disminuye, y éstas pueden ser colocadas pasivamente en cualquier posición. Dosis mayores determinan la aparición de una parálisis completa con detención de los movimientos respiratorios, efectos de los cuales el animal se restablece en veinticuatro horas.

Administrándola en pequeñas cantidades a ratones, ratas y cobayas, se observa, como ya indicamos, un cuadro peculiar: los animales están inmóviles, tranquilos, con la musculatura relajada, en un estado de somnolencia; no reaccionan mucho a estímulos dolorosos y son incapaces de recuperar la posición normal cuando se les coloca sobre su dorso. Este estado es seguido, al cabo de más o menos tiempo, según la dosis administrada, de una completa recuperación. No pueden verse, en ningún momento, ni durante la administración del fármaco ni después, signos de excitación, como temblores o contracciones; por el contrario, todos los músculos están completamente relajados. La administración de grandes dosis produce ataxia, seguida de parálisis, de la que también se recuperan completamente los animales. Si la dosis administrada es excesivamente grande, se produce la muerte por parálisis respiratoria.

En el conejo es muy evidente la relación entre la dosis y el cuadro que se produce inyectando el fármaco por vía venosa. Si tan sólo se administran 10-12 mgr./kgr. de mianesina, muestran los animales el "head drop sign"—signo que ha sido empleado para la estandarización de ciertas preparaciones de curare; BENNET (1941)—. Por el contrario, 50 mgr./kgr. causan una completa parálisis unos diez segundos después de la inyección; el animal es incapaz de moverse; sus músculos están completamente flácidos; el reflejo corneal no desaparece y, según hemos demostrado (DEL CASTILLO NICOLAU, 1948-b), si se explora a los animales durante este estado de parálisis se ve que el reflejo rotuliano está aún presente—su desaparición coincide, casi, con la muerte del animal—. A pesar de la parálisis, el animal da la impresión de estar consciente. La respiración es regular, aunque preferentemente diafragmática, con velocidad algo mayor que la normal. La recuperación de la función muscular se inicia unos siete minutos después del final de la inyección, aunque la mitad posterior del animal permanece paralizada durante algún tiempo más que la anterior. Si la dosis inyectada es mayor, la duración de la parálisis es proporcionalmente mayor. No se han podido apreciar efectos perjudiciales ni durante la acción de la inyección ni después. El único signo de excitación que se ha visto después de la administración de mianesina ha sido observado en el conejo (BERGER, 1947). En un número limitado de animales en los que se intentó producir una depresión o paro respiratorio inyectando rápidamente una dosis alta del fármaco, en solución concentrada por vía venosa, cuando ya estaban paralizados previamente por

otras inyecciones, se presentó, tras la segunda inyección, una rigidez generalizada de la musculatura (sin que la respiración se detenga), seguida de una profunda relajación de la misma, de la que los animales se recuperaban. Puede, quizás, ser debido esto a una acción directa sobre el músculo. Aparte de esta excepción, la mianesina causa depresión pura en todas las especies examinadas.

#### B.—Farmacodinamia de la mianesina.

La mianesina se absorbe bien desde la sangre, músculos, tejido subcutáneo, recto y cavidad peritoneal. Se creyó, al principio, que por vía oral era inefectiva, pensándose en su posible destrucción en el tracto digestivo; sin embargo, según BERGER (1947), la mianesina se absorbe bien por vía digestiva; recientes observaciones clínicas han demostrado la existencia de tal absorción (BURGEN, 1948).

Su eliminación ha sido estudiada en conejos y gatos en los que se inyecta intravenosamente una solución acuosa saturada de mianesina a velocidad constante. Ambas especies toleran la administración de 4,5 mgr. de mianesina por minuto y kilogramo de peso durante tres o cuatro horas al menos, lo que, naturalmente, provoca una parálisis con completa relajación.

La mianesina es, aparentemente, metabolizada con gran rapidez; se convierte, quizás, en el organismo, en un cuerpo o cuerpos farmacológicamente inactivos, pues no se ha podido demostrar su eliminación renal (la orina de los conejos después de la inyección de grandes dosis del fármaco no causa parálisis en el ratón). Es posible, no obstante, aunque aún no está completamente demostrado, que la mianesina se transforme en sustancias coloreadas, que al ser eliminadas por la orina, comunican a ésta un tono que fácilmente puede ser confundido con el característico de la hemoglobinuria. HARTLEY y BRADLEY (1948) han extraído pequeñas cantidades de sustancias acuosas, rojas y oscuras, después de la administración de mianesina, a partir de orinas completamente normales por otra parte. MELLINSON (1948) sugiere, ante la inconstancia de esta coloración, que es tan sólo en ciertos individuos, posiblemente con alguna anomalía congénita del metabolismo, en los que la mianesina colorea la orina. Algunos de estos casos pueden haber sido confundidos con hemoglobinuria, pues, como veremos, en ocasiones en que ésta era aparente, el examen espectroscópico de la orina no ha revelado la presencia de hierro.

En relación con la rápida destrucción o inactivación de la mianesina en el organismo está la transitoriedad de sus efectos. En pacientes febriles la acción de la mianesina es más corta que en los libres de fiebre, lo que posiblemente puede explicarse por una aceleración de su inactivación debida a la mayor velocidad de ciertos procesos metabólicos.

No se puede hallar un efecto acumulativo de la mianesina, y no aparece tolerancia después de su repetida administración. Una dosis efectiva mínima inyectada diariamente a ratones durante dos semanas sigue produciendo el mismo efecto. Algunas observaciones clínicas recientes, aún no bien confirmadas, no están del todo en acuerdo con esto (BURGEN, 1948).

#### C.—Acciones de la mianesina sobre el sistema nervioso central.

Debemos ahora buscar la razón de los efectos de la mianesina sobre el animal intacto: es decir, con-

testar a la pregunta: ¿por qué mecanismo produce la mianesina los cuadros anteriormente descritos? Un análisis cuidadoso de las acciones que este fármaco ejerce sobre los diferentes sistemas y aparatos orgánicos permite deducir, por exclusión, que tales efectos se deben exclusivamente a sus acciones sobre el sistema nervioso central, que serán, por tanto, las que estudiaremos en primer término.

Aunque se suponía, desde los trabajos iniciales de BERGER y BRADLEY, que la mianesina ejerce una acción directa sobre la médula espinal—la existencia de un antagonismo mianesina-estriennina así lo hacía creer—, no se comenzó a analizar esta acción hasta que BERGER (1947) investigó la influencia de la mianesina sobre el reflejo rotuliano del gato. En animales descerebrados o anestesiados con cloralosa observó dicho autor que la mianesina era incapaz de abolir este reflejo; dosis, por vía intravenosa, que oscilaban entre 20 y 150 mgr., o no causaron alteración o redujeron ligeramente, tan sólo, la amplitud de la inscripción miográfica. Algunos de los animales empleados en estos experimentos mostraban un estado de hiperexcitabilidad, siendo los reflejos muy vivos y seguidos de clonus y temblor. En estos casos la mianesina tuvo un efecto muy definido: el clonus y los temblores se inhibieron, aboliéndose las respuestas irregulares, y se redujo el reflejo rotuliano a su tamaño habitual, en su más sobria expresión miográfica. Estos efectos, que podían ser producidos por pequeñas dosis del fármaco, aparecen inmediatamente y duran unos veinte minutos, o a veces más tiempo.

Tales experimentos, unidos a los realizados en animales previamente tratados con estriennina, en los que existen respuestas reflejas exageradas que son inhibidas por la mianesina (ver luego), hicieron llegar a la conclusión siguiente: la mianesina no ejerce acción sobre los reflejos espinales normales; pero es, sin embargo, muy efectiva sobre los exagerados o potenciados, que reduce a su amplitud normal. Es decir, se creyó que la mianesina deprime selectivamente la hiperexcitabilidad refleja sin modificar las acciones "normales" mediadas por la médula espinal, pensándose, por tanto, que en dosis adecuadas podría inhibir las funciones reflejas patológicamente exaltadas sin interferir a las normales.

Nosotros estudiamos (DEL CASTILLO NICOLAU, 1948-b) la acción de la mianesina sobre las funciones reflejas espinales, sin limitarnos, no obstante, a un reflejo únicamente. Por el contrario, analizamos dicha acción sobre reflejos de muy diferentes tipos. No es correcto estudiar un solo reflejo y pensar que la acción del fármaco será igual en los restantes. Como hemos demostrado repetidamente, el sistema nervioso ofrece, ante lo que podemos denominar análisis farmacológico de su actividad, una esencial heterogeneidad; en el caso, por ejemplo, de la actividad espinal, cada fragmento, técnicamente aislable, de la misma se comporta frente a un mismo fármaco de forma radicalmente distinta; esto es, debido quizás a la existencia de una profunda diversidad entre tales fragmentos—de sus vías o de segmentos de las mismas, si se quiere—, atribuible, probablemente, a su modo de ser bioquímico. A esto nos hemos referido al hablar de la heterogeneidad cuantitativa de las vías nerviosas.

Según este tipo de experimentos nos demostró, la mianesina actúa en variable grado sobre los diferentes reflejos espinales normales; no posee, por tanto, una acción específica sobre la hiperexcitabilidad refleja. Es activa, naturalmente, sobre los estados de hiperrreflexia espinal, de muy diverso ori-

gen, pero en forma muy distinta de la señalada por BERGER. Reduce los reflejos exaltados, pero no sólo a su nivel normal, sino, según las dosis, a uno subnormal. En resumen, la acción que posee la mianesina sobre la hiperexcitabilidad refleja no parece ser específica, sino dependiente de la que ejerce sobre determinados reflejos normales, como veremos:

*Reflejo flexor.*—La administración de cantidades variables de mianesina en animales descerebrados produce una disminución de este reflejo, que se reduce a valores de un 60 por 100 de los primitivos, como término medio. La cuantía de esta disminución está relacionada, sobre todo, con la previa intensidad y vivacidad del reflejo; una completa inhibición sólo se consigue cuando la respuesta refleja era previamente muy débil. Si se inyecta el fármaco por vía intrarráquídea, el reflejo flexor puede llegar a desaparecer, aunque hay que tener en cuenta, sin embargo, que por esta vía la mianesina puede ejercer, quizás, cierta acción sobre las raíces raquídeas—disminución de la conductividad.

*Reflejo rotuliano.*—Disminuye ligeramente, y durante muy poco tiempo, después de la administración de mianesina. En el momento de la inyección experimenta una reducción de un 20 a un 30 por 100, pero treinta segundos después es ya, de nuevo, normal. En conejos intactos, según nuestras observaciones, no se puede lograr la abolición de este reflejo ni administrando grandes cantidades del fármaco; su desaparición, si se inyectan dosis grandísimas, coincide, casi siempre, con la muerte del animal, pues se ve que está aún presente cuando la parálisis es completa y la pérdida de tono es prácticamente absoluta.

*Reflejo extensor cruzado.*—Por el contrario, la mianesina deprime de forma casi específica este reflejo, al que hace desaparecer durante largo tiempo muchas veces. La magnitud de esta inhibición depende de la dosis administrada y de la intensidad del estímulo eléctrico que provoca el reflejo. En los casos en que el reflejo no llega a desaparecer, se ve que la forma miográfica de la contracción refleja es, después de la inyección, muy diferente. Si se administra por vía intrarráquídea, se observa primero una disminución del tono muscular, sin que la amplitud del reflejo se altere; tan sólo la inyección de ulteriores cantidades determina su desaparición.

*Reflejos tónicos cervicales.*—A las mismas dosis efectivas sobre el reflejo extensor cruzado—y guardando las relaciones cuantitativas entre dichas dosis y la intensidad de su acción sobre estos dos tipos de reflejos un paralelismo que juzgamos muy significativo—, inhibe la mianesina, en el animal descerebrado, los reflejos tónicos provocados por la flexión ventral de la cabeza (que determina un aumento del tono en los músculos extensores de las extremidades posteriores).

*Acción sobre el tono muscular.*—La mianesina, administrada a dosis análogas a las efectivas sobre los reflejos extensor cruzado y tónicos cervicales—y, como vemos, se sigue manteniendo aquí el paralelismo—determina una profunda disminución del tono muscular comprobable sobre el tono normal de los animales intactos y descerebrados, o del hombre. Según demostró MALLINSON (1947), la inyección, en un individuo normal, de 13 mgr./kgr. no produce apenas ningún efecto, pero dos veces dicha dosis (exactamente 27 mgr./kgr.) originan una gran debilidad de los músculos del muslo y una completa relajación abdominal, sin que aparezca narcosis. Esta acción lítica sobre el tono muscular es muy evi-

dente en el caso de la preparación descerebrada; la mianesina hace desaparecer completamente la rigidez de descerebración.

Las relaciones entre la acción de la mianesina sobre los reflejos, por un lado, y el tono muscular, por otra parte, constituyen, creemos, uno de los más interesantes problemas que puede plantear el estudio de la farmacología de la transmisión central de los reflejos—empleando una expresión de SAMSON WRIGHT—. El tono muscular posee, como es bien sabido, una génesis refleja. Los arcos reflejos que forman el sustrato funcional de esta actividad tónica de la médula son monosinápticos; están integrados tan sólo por dos neuronas, y transmiten los denominados reflejos de estiramiento o miotáticos en sus dos aspectos funcionales—reflejos fáscicos, como el rotuliano, por ejemplo, y estáticos, verdadera base del tono—. Estos reflejos, en ambas formas, son realmente espinales; pero los últimos, los estáticos, en ausencia de las influencias facilitadoras de determinados centros superiores—núcleo de Deiters y neuronas de la formación reticular del bulbo, especialmente—, son pobres y rara vez de intensidad suficiente para soportar—en el caso de los músculos extensores—, contra la gravedad, el peso del cuerpo. Los reflejos fáscicos no necesitan de la cooperación de tales centros superiores, pues la sumación a nivel de las motoneuronas es mayor y más fácil al ser, en este caso sincrónicos, los impulsos aferentes de origen muscular. Por el contrario, los reflejos estáticos, al ser determinados por impulsos asincrónicos, necesitan de otros impulsos facilitadores que, procedentes de dichos centros superiores, llegan a las motoneuronas a través de la actividad de neuronas cortas, propioespinales, situadas en el asta anterior de la médula. Tan sólo cuando aquéllas se ven sometidas a la influencia de estímulos de doble origen—raíces posteriores, asincrónicos y sistema bulboespinal—pueden descargar de manera sostenida y eficaz, determinándose así la contracción prolongada característica de los reflejos de estiramiento, verdadero tono.

Analizando y comparando, dentro de este marco general de ideas, las acciones de la mianesina, sobre cada uno de los reflejos espinales y el tono muscular, hemos llegado a la conclusión de que, muy posiblemente, dicho fármaco posee un efecto inhibidor específico sobre la actividad de los mecanismos neuronales internunciales—neuronas propioespinales del asta anterior, o algún grupo o fracción de ellas—que forman parte de las vías que conducen hacia las motoneuronas parte de los impulsos del sistema bulboespinal (LLOYD). La mianesina permite que los impulsos sincrónicos, que llegan a las motoneuronas directamente desde el músculo, se sumen, dando así lugar a los reflejos fáscicos—rotuliano, por ejemplo—, pero verosímilmente (y esto no es por ahora más que una simple hipótesis carente de una comprobación directa) este fármaco deprime, a través de una acción específica o semiespecífica sobre dichas neuronas propioespinales, el fondo de impulsos facilitadores necesario para que los impulsos asincrónicos, generados en los receptores musculares, logren efectividad tónica. Esta es, creo, la única forma de explicar la persistencia del reflejo rotuliano y la abolición del tono muscular después de la administración de mianesina.

La razón de la desaparición del reflejo extensor cruzado puede quizás hallarse suponiendo—y esto es probablemente más que una mera suposición—que los mecanismos internunciales que intervienen en la transmisión de este reflejo son análogos o idénti-

cos a los intercambiados en la vía de los impulsos bulboespinales. Un hecho que parece apoyar esto es el de la existencia de un paralelismo entre las dosis necesarias para inhibir al reflejo extensor cruzado y a los denominados reflejos tónicos cervicales.

Recientemente, cuando este trabajo estaba ya escrito, hemos tenido ocasión de estudiar la acción de la mianesina sobre otros aspectos de la actividad miotática espinal (DEL CASTILLO NICOLAU, 1949). El resultado y las conclusiones que de estos nuevos estudios pueden obtenerse se adaptan perfectamente al esquema anterior, y, por ello, preferimos presentarlos separadamente en lugar de integrarlos en él. Hemos investigado la acción de la mianesina sobre los reflejos miotáticos de estiramiento. Si elongamos el músculo cuadriceps (en el gato), cada diez o doce segundos (siempre en una misma longitud), tendremos así una serie de reflejos de estiramiento de los que tan sólo registramos su componente fásico y el comienzo de la fase estática. Inyectando mianesina en la preparación durante el registro de estas series de reflejos miotáticos, se ve que la amplitud de los mismos—de lo que en ellos es componente reflejo y no resultado del mero aumento de la tensión elástica del músculo—se reduce más o menos, según la dosis inyectada. También puede determinarse la acción de nuestro fármaco sobre la fase estática de estos reflejos miotáticos inyectando el fármaco después de que el músculo ha sido elongado, mientras el estiramiento se mantiene; la tensión muscular refleja se inhibe marcadamente después de la inyección.

También hemos estudiado la acción de la mianesina sobre el denominado rebound o “rebote” de los músculos extensores después de su inhibición. Según hemos demostrado (DEL CASTILLO NICOLAU y SCHWEITZER, 1949), este fenómeno no puede explicarse por ninguna de las teorías que clásicamente se venían aceptando—cf. CREED, DENNY-BROWN, ECCLES, LIDDELL y SHERRINGTON (1932)—, sino que se debe simplemente a reflejos de estiramiento de extraordinaria intensidad. Durante la inhibición que antecede al rebote se permite un estiramiento (por la misma tensión del miógrafo) de los receptores musculares, que no es contrarrestado o antagonizado por la contracción refleja de las fibras musculares, hecho que trae como consecuencia la generación de impulsos que—debido a la inhibición—son incapaces de provocar la descarga de las motoneuronas. Al cesar la inhibición, esos impulsos se hacen de pronto efectivos, lo que da como resultado una brusca contracción muscular—fásica podríamos denominarla—, seguida de una contracción más sostenida—componente estático—. La mianesina no impide la producción de la contracción de rebote, pero sin embargo, reduce muchísimo la descarga prolongada que a ella sigue.

La acción de la mianesina sobre las regiones superiores del sistema nervioso central no ha sido aún objeto de estudios detenidos, no obstante lo prometedores que tales investigaciones parecen ser. Por el momento se dispone solamente de algunos datos aislados que no permiten ser integrados en ningún esquema coherente. Así HUNTER y WATERFALL (1948), basándose en el efecto inhibidor que posee la mianesina sobre las convulsiones epilépticas, y su acción sobre la enfermedad de Parkinson, deducen que ese fármaco actúa principalmente sobre las partes del cerebro que son asiento de los fenómenos epilépticos, y en menor grado sobre los mecanismos responsables de la aparición de los movimientos parkinsonianos; de todo ello, a su vez, deducen que la

mianesina actúa sobre el aparato motor cerebral y los ganglios basales.

D.—*Acciones de la mianesina sobre otros sistemas y aparatos.*

1. *Sobre la fibra nerviosa; acción anestésica local.*—La mianesina posee una acción anestésica local, que ha sido estudiada sobre la córnea del conejo, comparándola a la de la novocaina. Las concentraciones que determinan la desaparición del reflejo palpebral en la mitad de los animales son del 0,1 por 100 para la mianesina y del 0,2 por 100 para la novocaina, aunque la anestesia que esta última determina es de mayor duración que la producida por la primera.

La acción de la mianesina sobre las fibras nerviosas motoras y sensitivas ha sido también estudiada en los nervios de la rana y cobaya por BERGER (1947), deduciendo que es, en la rana, de la misma potencia aproximadamente que la novocaina y de la tercera parte que la cocaína. Examinada en los cobayas la mianesina, posee las dos terceras partes de la actividad de la novocaina. De estos y otros experimentos se deduce que la mianesina ejerce una acción anestésica local aproximadamente igual a la de la novocaina.

Esta acción directa de la mianesina sobre las fibras nerviosas debe ser tenida en cuenta al estudiar la acción de la mianesina sobre la preparación neuromuscular y los efectos que produce sobre el sistema nervioso central al ser inyectada por vía intratraquidea.

2. *Sobre el músculo.*—La mianesina ejerce sobre el músculo estriado diversos efectos:

a) BERGER (1947) demostró que la adición de mianesina al medio donde se está contrayendo un músculo aislado de rana determina, cuando la concentración terminal es mayor de 1 : 750 (aproximadamente 1 : 500) una contractura lenta, que comienza unos diez minutos después de la adición del fármaco y alcanza su máximo una hora más tarde; en este estado el músculo sigue siendo sensible al estímulo eléctrico.

b) El mismo autor ha estudiado la influencia que la mianesina ejerce sobre la sensibilidad del músculo a la acetilcolina. Al 1 : 1.000 la mianesina reduce la respuesta del músculo a la acetilcolina a la mitad aproximadamente, y al 1 : 750 a la tercera parte—concentraciones más fuertes afectan, como hemos visto, al músculo mismo. La tubocurarina ejerce un efecto mucho más energético que la mianesina, una solución al 1 : 700.000 de tubocurarina causa el mismo efecto que una de mianesina al 1 : 1.000. Es posible que esta última sustancia produzca sus efectos por un mecanismo completamente distinto al del curare. Aunque la novocaina y la mianesina sean anestésicos locales de la misma potencia, la novocaina antagoniza los efectos de la acetilcolina sobre el músculo mucho más profundamente que la mianesina (una concentración de novocaina del 1 : 6.000 posee, desde este punto de vista, la misma intensidad que una de mianesina al 1 : 1.000); se cree, por ello, que la acción curárica de un anestésico es independiente de su acción paralizante sobre las terminaciones nerviosas.

c) *Acción curárica.*—La mianesina a dosis letales tiene una acción curárica sobre el músculo estriado; abole los efectos de los estímulos indirectos sin interferir los directos, de los que no varía ni siquiera el umbral necesario para lograr, por esa vía, su contracción.

Si en las ranas paralizadas por dosis muy grandes de mianesina se pone al descubierto el nervio ciático y se estimula eléctricamente, se ve que este estímulo no va seguido de contracciones musculares—el estímulo directo sigue determinando la contracción con el mismo umbral.

En el ratón blanco descerebrado o anestesiado con cloralosa, la inyección de mianesina a la dosis de 300 mgr./kgr. no origina parálisis del músculo por estimulación indirecta, pero dosis mayores, de 500 mgr./kgr., hacen inefectiva la estimulación del nervio treinta minutos después—incluso la más fuerte—, sin variar, como hemos dicho, el umbral de la estimulación directa.

En gatos (descerebrados o anestesiados con cloralosa) en los que se registran las contracciones del músculo gastronecmio, la inyección de mianesina hasta dosis de 150 mgr. no afectan la contracción ni directa ni indirecta, aunque dosis mayores pueden llegar a disminuir su energía.

Como ni la cocaína ni la novocaina a dosis grandes ablen—ni disminuyen—la respuesta a la estimulación indirecta del músculo, ni parece posible producir parálisis por inyección intravenosa de anestésicos locales, es verosímil que la mianesina a grandes dosis bloquee directamente la transmisión en la sinapsis neuromuscular. Sin embargo, sea cual sea su mecanismo, hay un hecho muy evidente, y es que no aparece más que con muy altas concentraciones del fármaco; por tanto, los efectos de la mianesina sobre el animal intacto son debidos a las dosis habitualmente empleadas—incluso en las muy altas—, a su acción sobre el sistema nervioso central, ya descrita.

3. *Sobre la respiración.*—Si se inyecta mianesina intravenosamente en animales (conejos y gatos) anestesiados con éter y hexobarbitona, se observa que dosis de 30 mgr./kgr. no determinan alteraciones de la respiración. Por el contrario, si son 50 mgr./kgr. los inyectados, rápidamente la velocidad de los movimientos respiratorios disminuye y su amplitud aumenta; al cabo de cuatro a ocho minutos la respiración se hace de nuevo normal. Cantidades aún mayores, de 125 mgr./kgr., causan detención de los movimientos respiratorios durante diez-quince segundos, pero se reanudan de nuevo espontáneamente. Dosis de 150-200 mgr. por vía venosa determinan detención de la respiración y muerte.

4. *Sobre la presión arterial.*—Se observan por vez primera modificaciones de la presión arterial al inyectar dosis de 50 mgr./kgr. en inyección rápida, que causan una caída ligera o moderada de la misma. A medida que la dosis aumenta y se inyecta con mayor velocidad, el descenso de la presión arterial es más profundo. Este descenso tensional parece ser determinado (aparte de una acción directa, aún dudosa, sobre los vasos) a la acomodación de una mayor cantidad de sangre en los músculos debido a la flacidez muscular que se establece. Un hecho que quizá pruebe esa acción directa vascular a que acabamos de referirnos es el de que una solución al 0,4 por 100 aplicada en la conjuntiva determina una hiperemia transitoria.

5. *Sobre la sangre.*—Entre las acciones de la mianesina fuera del sistema nervioso ocupan un lugar de primordial importancia e interés las que ejerce sobre la sangre, pues están ligadas íntimamente al problema de la hemolisis y hemoglobinuria que a veces causa la administración clínica de nuestro fármaco; única acción secundaria que constituye—a juicio de algunos autores—un relativo obs-

táculo a su empleo. Nos referiremos ahora al aspecto puramente experimental de esta cuestión, dejando para más adelante su faceta clínica.

La mianesina parece poseer una indudable acción sobre las células rojas sanguíneas, mal conocida, sin embargo, en sus detalles y en su misma naturaleza.

Las primeras investigaciones experimentales sobre este problema son las de PUGH y ENDERBY (1947), quienes después de observar tres casos clínicos de hemoglobinuria decidieron comprobar experimentalmente la aparición de hemólisis. Vieron en la sangre de uno de los pacientes que aparece hemólisis cuando la concentración de la mianesina alcanzaba en aquella valores del 1 : 200, y lo mismo ocurría en experimentos controles. Pretendieron demostrar la aparición intravascular de la hemólisis, comprobando que la inyección de mianesina en una vena de la muñeca determina la aparición de una marcada hemólisis en la sangre recogida simultáneamente en otra vena de la flexura del codo. Estas experiencias han sido rigurosamente criticadas por MALLINSON (1948), quien cree que su planteamiento y la técnica en ellas utilizada no son correctos, e incluso pueden, por sí solos, ser suficientes para arrojar resultados erróneos (inyección en un vaso de muy pequeño calibre, mianesina disuelta en agua destilada en concentración muy pequeña, etc.).

Otros autores, sin embargo, han comprobado esta acción hemolítica de la mianesina. Así WILSON (1948) y sus colaboradores del "Royal Aberdeen Hospital for Sick Children", hallaron que en todos los casos en que se introduce mianesina en el torrente circulatorio tiene lugar un grado más o menos alto de hemólisis intravascular, junto con aumento definido de la fragilidad de los glóbulos rojos. Este mismo autor, en colaboración con GORDON (1948), ha revisado recientemente este problema en pacientes en los que se inyectaba mianesina durante la anestesia quirúrgica. Tomando muestras de sangre, demuestran que antes de la anestesia no había nunca hemólisis. Después de estar anestesiado el enfermo con óxido nitroso—oxígeno—, éter, suele verse una ligera hemólisis y un pequeño aumento de la fragilidad de los hematíes. Si además se inyecta mianesina, la hemólisis y la fragilidad experimentan un ulterior aumento. Deducen, por tanto, que siempre que se inyecta mianesina en la circulación, hay cierto grado de hemólisis, que en la inmensa mayoría de los casos no se hace aparente en la orina.

En una reciente comunicación da a conocer MALLINSON los resultados experimentales obtenidos—probablemente bajo su inspiración—por GRAY (1948). Sus investigaciones se oponen a lo admitido por otros autores. Según muchos de ellos, la mianesina produce directamente una hemólisis; por el contrario, cree GRAY que este fármaco hace más frágiles a los hematíes únicamente. Tal sería la acción de la mianesina a una concentración del 4 por 100 (pero no al 2 por 100). Al hacerse más frágiles los hematíes, habrá hemólisis fácilmente cuando sufran el trauma que representa el ser retirados a través de la aguja y jeringuilla. Según GRAY, por tanto, la mianesina no causa hemólisis "in vivo"; sugiere que la hemólisis observada por otros autores ha sido un artefacto experimental. El mismo reconoce que después de la inyección de mianesina puede observarse en la sangre retirada una hemólisis muy ligera, como se demuestra determinando la cantidad de hemoglobina libre que existe en el suero de las muestras. El estudio del comportamiento temporal de

estas cifras es, según ellos, interesante, pues confirmaría sus suposiciones; si la mianesina liberase la hemoglobina en el torrente circulatorio, la lisis sería inmediata y la cantidad máxima de esa sustancia en el suero se hallaría casi inmediatamente después de la inyección. Sin embargo, si la mianesina determinase tan sólo un aumento de la fragilidad de los hematíes, sería lógico esperar, dicen GRAY y MALLINSON, que el número de células lesionadas, y con ello la hemólisis que se produciría al ser retiradas del torrente circulatorio, subiría lentamente hasta llegar a un máximo para disminuir luego al ir siendo separadas de la circulación por el sistema retículoendotelial. Esto es lo que parece ocurrir en la realidad. A pesar de todo, el propio MALLINSON reconoce la probable existencia, en ciertas ocasiones, de una ligera hemólisis tardía de alguno de los hematíes hechos más frágiles.

Una cuestión que se presenta al estudiar la acción de la mianesina sobre la sangre es la de si la hemólisis se debe, en realidad, a la misma mianesina o si, en el caso al menos de la administración terapéutica de dicha sustancia, es, al contrario, producida—como piensan muchos autores—por el solvente orgánico que se emplea para la preparación comercial de sus soluciones. Esta última, repito, es la opinión de muchos, pero hay, sin embargo, hechos que parecen demostrar que la misma mianesina es la responsable, al menos parcialmente, de tales efectos líticos. HEWER (1948) ha demostrado, en gatos, que la inyección de 25 mgr./kgr. de mianesina en solución al 1 por 100—y siempre a la misma velocidad—produce hemólisis de intensidad variable, según la forma de preparar la solución inyectada (la hemólisis se determinaba en muestras de sangre tomadas a los cinco minutos de la inyección), si ésta se obtiene a partir de las ampollas comerciales al 10 por 100—con solvente orgánico—la hemólisis era mayor que si se llegaba a la solución al 1 por 100 desde la sustancia pura en polvo. Dedujo por ello que la mianesina es capaz, por sí sola, de producir hemólisis, aunque el solvente industrial aumenta aún más el poder hemolítico de la solución.

6. *Acciones negativas de la mianesina.*—Podemos incluir en este apartado las acciones de las que la mianesina carece, y cuyo conocimiento posee, no obstante, de interés clínico.

No posee este fármaco actividad antipirética o analgésica. En diluciones al 1 : 10.000 no afecta el tono ni las contracciones del duodeno aislado de conejo (aunque el 1 : 5.000 puede relajar parcialmente las contracciones que 1,0  $\mu$ g. de histamina provocan en ileo aislado de cobaya). Dosis hasta de 200 mgr./kgr. administradas subcutáneamente, no influyen sobre la glucemia en los conejos. Una solución al 1,8 por 100 carece de propiedades irritantes, administrada en inyecciones intramusculares, subcutáneas o intracutáneas o por vía percutánea.

#### E.—Sinergismos y antagonismos farmacológicos de la mianesina.

1. *Relaciones de la mianesina con la fisostigmina y prostigmina.*—En las ranas, la administración de fisostigmina acelera algo la recuperación de la parálisis causada por la inyección de mianesina y también provoca la reaparición de los movimientos respiratorios. En el ratón, las inyecciones subcutáneas de prostigmina aceleraron algo la recuperación de la parálisis causada por la mianesina. Dosis grandes, pero toleradas, de prostigmina cuando se inyec-

tan junto a dosis no letales de mianesina causan la muerte en la mayoría de los animales. Ni la prostigmina ni la fisostigmina abaten el efecto de dosis letales de mianesina. Las relaciones entre la mianesina y estos dos fármacos son, como se ve, algo confusas. Los hechos citados sirven para demostrar, sin embargo, que en ranas y ratones, al menos, la actividad curariforme de la mianesina sólo justifica parte de los efectos producidos por grandes cantidades de la misma.

2. *Mianesina y cardiazol.* — Grandes dosis de mianesina disminuyen la frecuencia y la severidad de las convulsiones producidas por el cardiazol; sin embargo, esta acción antagonista de la mianesina es relativamente débil, sobre todo si se compara con la misma acción antagonista que posee la hexobarbitona soluble. Ratones que recibieron 500 mgr./kgr. de mianesina sobrevivieron y no tuvieron convulsiones; si sólo se administraban 400 mgr./kgr., la mortalidad, frente a la misma dosis de cardiazol, disminuyó marcadamente, pero las convulsiones no se evitaron, y dosis más pequeñas fueron casi inefectivas. Por el contrario, la hexobarbitona evitó las convulsiones y la muerte a dosis de 50 mgr./kgr.

3. *Mianesina y estricnina.* — Así como el efecto de la mianesina sobre las convulsiones y la mortalidad producida por el cardiazol es muy poco intenso, pequeño, al lado del que ejerce la hexobarbitona, posee, por el contrario, nuestro fármaco una acción antagonista casi específica sobre las convulsiones provocadas por la estricnina. La mianesina a la dosis de 100 mgr./kgr.—décima parte de la dosis letal—evitó la presentación de convulsiones y la muerte en la mayoría de los animales, y a dosis de 50 mgr./kgr. redujo marcadamente la severidad de las convulsiones. BERGER (1947) estudió este antagonismo administrando ambos fármacos por vía venosa y demostró que los animales pueden ser protegidos contra una MLD de estricnina por una cantidad tan pequeña de mianesina como es la 1/13 de la LD50. Por el contrario, la hexobarbitona soluble, administrada a la dosis de 100 mgr./kgr., es decir, la cuarta parte de la dosis letal, no disminuyó la incidencia de las convulsiones y no salvó apenas la vida a los animales. La mianesina suprimió las convulsiones a dosis que por sí mismas no causan parálisis, mientras que la hexobarbitona era inefectiva en dosis incluso narcóticas.

El poderoso efecto de la mianesina sobre la intoxicación por la estricnina, es una prueba más de su acción depresora sobre la excitabilidad refleja de la médula espinal.

En dosis adecuadas, la mianesina antagoniza todos los efectos de la estricnina, y administrando cantidades convenientemente equilibradas de ambos fármacos se puede conseguir que los animales aparezcan completamente normales; es imposible, sin embargo, conseguir un equilibrio análogo entre la estricnina y la hexobarbitona, porque dosis de esta última sustancia que protegen a los ratones de las convulsiones y la muerte causaron una depresión de mayor duración e intensidad en presencia de la estricnina que en su ausencia. Cuando se calculan las dosis medias de mianesina protectivas contra dosis de estricnina expresada en términos de MLD y se expresan ambos valores gráficamente, en escala logarítmica, se obtiene una línea casi recta (BERGER, 1947).

Hemos estudiado nosotros este problema sobre los reflejos espinales estudiados gráficamente (DEL CASTILLO NICOLAU, 1948). Experimentos previos nos demostraron que la acción de la mianesina en un

animal previamente estricnizado es capaz de neutralizar cuantitativamente, de forma exacta, los efectos de aquel alcaloide sobre los reflejos espinales. Esto nos hizo estudiar en sus pormenores la acción de la estricnina sobre dichos reflejos. La administración de pequeñas cantidades de estricnina, 0,05 miligramos, en la preparación descerebrada, produce una potenciación específica del reflejo extensor cruzado y un ligero aumento del reflejo flexor, quedando inafectado el reflejo rotuliano. Si se inyecta otra dosis igual al reflejo extensor cruzado, aumenta muchísimo, mientras que el flexor se hace también algo más amplio y se potencia ligeramente tan sólo el rotuliano, que no llega a alcanzar, en proporción, valores tan grandes como los del reflejo extensor cruzado. La inyección de mianesina inhibe por completo, haciéndolas regresar, todas estas modificaciones que la estricnina ha determinado sobre las funciones reflejas espinales, y ello en forma rigurosamente cuantitativa. Este antagonismo es, en particular, especialmente acusado a nivel del reflejo extensor cruzado. La acción antagonista de la mianesina frente a la estricnina es, como se comprueba fácilmente en este tipo de experimentos, transitoria, lo que se debe a la rápida inactivación de la primera en el organismo; los efectos de la estricnina, mucho más persistentes, reaparecen, al menos parcialmente, a continuación.

4. *Mianesina e intoxicación tetánica experimental.* — La inyección de 150 a 200 mgr./kgr. de mianesina abole completamente el espasmo originado por la inyección de 10 microgramos de toxina tetánica en el ratón blanco, según ha demostrado BERGER (1947). En cualquier estado de la intoxicación la rigidez se transforma en flacidez. Los ratones así tratados no se distinguen en nada de los controles tratados sólo con mianesina. El efecto dura unos treinta minutos.

5. *Mianesina y anestesia barbitúrica.* — Si se inyecta en ratones hexobarbitona soluble, los animales aparecen excitados, mostrando fibrilaciones musculares y a veces llegan a rodar en torno a su eje longitudinal. Pero si junto al barbitúrico se les administra también mianesina, exhiben entonces un cuadro completamente diferente: yacen tranquilos sobre su dorso con todos los músculos completamente relajados, sin mostrar sobresaltos y no reaccionan a estímulos dolorosos o a ruidos intensos.

Una dosis inefectiva de mianesina inyectada junto a una también inefectiva del barbitúrico causó narcosis sin excitación en el período prenarcótico y relajación muscular durante la narcosis. Este efecto sinérgico de la hexobarbitona soluble y la mianesina puede ser demostrado también en el conejo. La administración de mianesina a dosis que por sí solas no producen más que relajación muscular con persistencia de los reflejos de enderezamiento, junto con pequeñas cantidades de hexobarbitona soluble, que por sí solas producían una narcosis de alrededor de un minuto cuarenta y ocho segundos de duración (comprobado todo en los mismos animales, dejando pasar intervalos adecuados de tiempo entre cada determinación) producían una narcosis profunda que duraba unas dos veces más que la obtenida con hexobarbitona solamente (BERGER y BRADLEY, 1946).

6. *Mianesina y Curare.* — Según BERGER y SCHWARTZ (1948), la administración combinada de tumocurarina y mianesina determina, empleando dosis letales, una ligera potenciación de sus efectos y una acción aditiva incompleta si se inyectan dosis terapéuticas.

7. *Mianesina y lobelina.* — El estudio de la farma-

cología de la lobelina valiéndonos de los mismos métodos que hemos aplicado en las investigaciones mencionadas sobre la mianesina, ha revelado (DEL CASTILLO NICOLAU, 1948-a) que aquel fármaco posee, dentro del amplio espectro de sus acciones, una zona o región común con los efectos centrales de la mianesina. La lobelina ejerce un poderoso efecto inhibidor sobre las actividades reflejas espinales, superponible, en todos los detalles, al que hemos descrito en el caso de aquélla (hay que advertir, sin embargo, que no han sido aún investigadas sus acciones sobre los reflejos de estiramiento y el "rebound" reflejo). Esta analogía es tan grande, que hemos podido caracterizar el comportamiento farmacológico de la lobelina sobre el sistema nervioso central como de mixto o intermedio entre los de la nicotina y la mianesina. La única excepción la constituye posiblemente la acción excitante que la lobelina, administrada en grandes dosis, parece ejercer sobre los centros vesicales del parasimpático sacro.

#### F.—Toxicología.

1. *Intoxicación aguda.* — Como hemos visto, la mianesina posee muy poca toxicidad, y puede tolerarse perfectamente la administración de grandes cantidades de la misma. Por inyección venosa continua admiten los animales (gato y conejo) 4,5 mgr. por minuto y kilogramo durante tres o cuatro horas seguidas. En el conejo las dosis mayores compatibles con la vida—en inyección venosa—son de unos 100-125 mgr./kgr. si se inyecta rápidamente; de 200 mgr./kgr. si la inyección dura de dos a tres minutos, y de 350 mgr./kgr. si se inyecta durante un período de veinte minutos. Incluso con las dosis máximas los animales se recuperan en unos veinte minutos, y no manifiestan efectos secundarios. Dosis mayores de 150-200 mgr./kgr., inyectadas rápidamente, causan detención de la respiración y muerte. El corazón continúa muchas veces latiendo, aunque la respiración ya se haya detenido.

2. *Toxicidad crónica.* — Administrando a ratas jóvenes, en crecimiento, una dieta que contiene un 2 por 100 de mianesina durante nueve semanas—cada rata toma unos 0,18 gr. diarios—, todos los animales sobreviven y continúan creciendo, aunque no ganan peso tan rápidamente como los controles, debido, seguramente, al mal sabor de la dieta. Sacrificándolos sesenta y tres días después de comenzar su administración, se encuentra en un 30 por 100 cálculos en la vejiga y pequeños abscesos en las glándulas submaxilares. Los riñones, hígado, bazo, pulmones, corazón y glándulas adrenales no mostraron ninguna alteración macro o microscópica.

Esta falta de toxicidad crónica de la mianesina posee gran importancia desde el punto de vista clínico, pues posibilita su empleo en el tratamiento experimental de diversas neuropatías.

### III

#### LA MIANESINA EN LA ANESTESIA QUIRÚRGICA.

##### A.—Bases del empleo clínico de la mianesina.

Dos aspectos ofrece la anestesia quirúrgica. Desde el punto de vista del paciente, alivia o suprime el dolor; sin embargo, no es esto sólo suficiente: la insensibilidad es necesaria también al cirujano; la anestesia debe ofrecerle un organismo tranquilo, inerte, cuya musculatura, relajada, no se contraiga bajo sus manos, dificultando la intervención. El

ideal quirúrgico sería transformar, temporalmente, al paciente en un cadáver; ya CLAUDIO BERNARD veía la esencia de la anestesia no en una mera pérdida de la sensibilidad, sino en una profunda depresión reversible de todas las actividades vitales—motilidad, irritabilidad...—. Especialmente en algunas intervenciones las contracciones musculares reflejas constituyen un serio obstáculo; en las subdiafragmáticas, la pared abdominal se hace rígida, la presión intra-abdominal aumenta y puede llegar a propulsar hacia el exterior las vísceras ("pushing guts" de los cirujanos anglosajones); en las operaciones torácicas esta actividad refleja da lugar a un tipo especial de tos ("bucking"); en algunas operaciones abdominales bajas, y en las pélvicas y perineales, la contractura muscular refleja puede constituir también un grave inconveniente, y lo mismo ocurre en la reducción de las fracturas, sobre todo en individuos muy musculados, y en muchas manipulaciones ortopédicas.

La anestesia profunda puede, efectivamente, abolir todas estas perturbaciones. El anestésico, al deprimir, en sentido descendente, desde la corteza, el sistema nervioso, conduce, al alcanzar la médula espinal, a un estado en el cual toda la reflectibilidad medular ha sido abolida y la relajación muscular es completa; el paciente está sometido entonces a un estado de "vita mínima", en el cual las únicas actividades orgánicas aparentes son la respiración y los latidos cardíacos y arteriales, pues la excepción, afortunada, a esta depresión son los centros vegetativos bulbares—respiratorios y vasomotor—que siguen funcionando cuando ya los mecanismos reflejos espinales están paralizados y la musculatura relajada.

La anestesia profunda general no es, sin embargo, completamente inocua; a veces la cantidad de anestésico que es necesario emplear para lograr una completa relajación muscular es cercana, de forma peligrosa, a la que paraliza el centro respiratorio; si se intenta obtener una gran relajación muscular con óxido nitroso, el centro respiratorio fracasa, debido, sobre todo, a la falta de oxígeno; también con el ciclopropano el margen entre la relajación muscular y la parálisis respiratoria es muy pequeño. Aparte del peligro que la parálisis de los centros bulbares representa, existe el de otras complicaciones—sobre todo probables con el éter—y, además, la recuperación del paciente requiere tiempo. Cuanto mayor sea la profundidad de la anestesia, mayores son sus peligros y el tiempo necesario para la recuperación; y ambos inconvenientes están acentuados en los niños y ancianos.

Si sólo se pretendiese el alivio del dolor, cualquier tipo de anestesia general sería bueno, pues podría mantenerse en un grado muy ligero durante horas sin peligrosos efectos secundarios; sin embargo, la intervención quirúrgica, en muchos casos, al menos, sería así imposible. Durante la anestesia ligera los mecanismos reflejos espinales se hacen hiperexcitables (si bien la razón de esto no pueda ya encontrarse en la clásica explicación, de raíces jacksonianas, según la cual los mecanismos espinales se liberarían del control inhibidor de los centros superiores), el paciente está inconsciente e insensible, pero la intervención es imposible por la hiperactividad motora refleja.

Por todas las razones anteriores se ha intentado, en particular durante los últimos lustros, proporcionar al cirujano, en el paciente insensible, un campo tranquilo y relajado sin necesidad de recurrir a grandes y peligrosas cantidades de anestésico ge-

neral. Tres soluciones principales se han propuesto y llevado a la práctica: la anestesia general ligera combinada con el bloqueo anestésico de los troncos nerviosos, la anestesia raquídea y el curare. Los tres ofrecen, sin embargo, graves obstáculos a su empleo. La anestesia raquídea puede dar lugar a secuelas cardiorrespiratorias y neurológicas; el bloqueo local de los troncos nerviosos requiere tiempo y la cantidad de solución anestésica que es necesario emplear es, a veces, excesiva, y el curare, aunque tiene sobre los otros dos una gran ventaja—la de su administración rápida por vía venosa—y es, realmente, muy eficaz, tiene dos inconvenientes: dificultades relativas de conseguirlo, por escasez de materias primas, y, sobre todo, el no actuar selectivamente; a las dosis necesarias para lograr una relajación satisfactoria produce una parálisis de los músculos respiratorios, lo que, por tanto, exige tener a mano en todo momento procedimientos seguros para realizar la respiración artificial, limitándose así extraordinariamente sus aplicaciones. En cirugía infantil todos estos inconvenientes están aumentados, y lo mismo ocurre en los ancianos.

Este es el fondo de posibilidades y limitaciones sobre el que ha aparecido la mianesina. Desde su primer trabajo sobre este fármaco indicaron BERGER y BRADLEY (1946) la posibilidad de su aplicación en clínica anestésica, comenzada a estudiar, como ya indicamos, por MALLINSON, cuyas predicciones fueron brillantemente confirmadas.

Los principios sobre los que se basa su empleo son en cierto modo, completamente nuevos, pues el efecto depresor que ejercen los anestésicos en dosis grandes sobre la médula espinal no es más que la fase final de una acción general no específica. Por el contrario, la mianesina posee, como vimos, una acción selectiva sobre ciertos mecanismos reflejos espinales. No hay que creer que se utiliza solamente por su acción potenciadora sobre algunos anestésicos o por la acción paralizante general que las dosis grandes de esta sustancia producen en los animales de experimentación. También es incorrecto llamar a la mianesina "agente curarizante"; pues incluso en los animales de experimentación y usando cantidades muy superiores a las empleadas en clínica, las concentraciones de mianesina en sangre que se alcanzan después de su inyección venosa no ejercen una acción directa ni indirecta sobre los músculos, no influyendo lo más mínimo sobre la transmisión neuromuscular.

El empleo de la mianesina en clínica—no sólo en anestesia—se basa en los tres puntos siguientes, aspectos parciales de una misma acción:

a) Acción depresora o inhibidora sobre determinados mecanismos reflejos "normales". Esta depresión de los reflejos es específica y se basa, posiblemente, como indicamos, en una acción, también específica, sobre neuronas cortas propioespinales del asta anterior de la médula. Además ejerce la mianesina una acción igualmente depresora sobre los estados de hiperexcitabilidad refleja espinal debidos a los anestésicos—en dosis ligeras—tóxicos o toxicinas, lesiones del sistema nervioso que interrumpan la transmisión de influencias inhibidoras, etc... Durante la anestesia ligera—caso que nos interesa especialmente—existe, como sabemos, una marcada hiperexcitabilidad refleja que es inhibida por la mianesina, permitiendo así la realización de intervenciones a un nivel de anestesia mucho más bajo de lo que sin ella sería posible.

Según BERGER, en el momento en que la hiperexcitabilidad ha sido deprimida o abolida, hay relajación

satisfactoria; sin embargo, si la mianesina inhibiese selectivamente dicha hiperexcitabilidad, como él pretende, la reflectibilidad espinal quedaría situada a un nivel "normal", y no creemos que fuese así posible realizar intervenciones; por el contrario, debemos admitir que la mianesina coloca a la médula en una situación de hipoexcitabilidad funcional de ciertos mecanismos, especialmente de aquellos relacionados, más o menos directamente, con la génesis del tono muscular.

b) La mianesina produce, como decimos, y ya hemos visto cómo, una disminución del tono muscular. La relajación muscular determinada por la mianesina es muy diferente de la producida por el curare, no sólo porque ambos fármacos tienen diferentes mecanismos de acción, sino además por su distribución topográfica. En el caso del curare los músculos afectados en primer lugar son los que poseen una inervación craneal; los restantes músculos, entre ellos los intercostales, se paralizan a continuación, y el diafragma es afectado casi en el mismo grado que los demás. Por el contrario, con la mianesina los músculos de la mitad posterior del cuerpo son los que primero se afectan, después los intercostales y restantes músculos de inervación espinal, y, por último, los de inervación craneal. El diafragma se afecta en último término, y hay un margen muy claro y amplio entre las dosis que causan relajación e incluso parálisis muscular y las que determinan una parálisis respiratoria.

La mianesina no sólo es efectiva, inhibiéndolo, sobre el tono muscular normal, sino que—al igual que en el caso de los reflejos—disminuye también el hipertono, espasmo o espasticidad, determinados por diversas causas, por ejemplo, por la infección tetánica. En este último caso la mianesina es mucho más efectiva que el curare (BELFRAGE, 1947, y BERGER, 1947), pues el curare sólo relaja los espasmos musculares en dosis que paralizan, mientras que aquélla es de tan gran eficacia, que abole el espasmo a dosis que no interfieren, disminuyéndolo, con el poder muscular voluntario. Esta acción de la mianesina sobre la rigidez patológica sin influir a los movimientos voluntarios—casi específica, por tanto—, ha sido denominada por BERGER acción lisiva, recogiendo un término empleado por WEST (1935) para referirse a ciertos efectos, aún no muy bien explicados, del curare. SCHLESINGER y colaboradores (1948) afirman que la eficiencia de la mianesina en mejorar la rigidez y espasticidad (así como el temblor y movimientos involuntarios) es de un orden más alto que la de los fármacos de las series curáricas.

c) Sinergismo entre mianesina y barbitúricos.— Su significación es probablemente de menor importancia que la de los factores que acabamos de señalar, aunque debe, sin embargo, tenerse en cuenta. Hemos visto la existencia de tal sinergismo en experimentos animales, pero también es muy evidente en los pacientes. La administración de 10-15 miligramos por kilogramo de mianesina, que por si solos no producen apenas ningún efecto, es suficiente para producir relajación y narcosis cuando se inyectan con pequeñas cantidades de barbitúricos (0,15 gr. de pentotal).

#### B.—Técnicas de empleo de la mianesina en anestesia.

El empleo de la mianesina en la anestesia quirúrgica puede realizarse con arreglo a las normas que a continuación señalamos:

1. *Premedicación.*—No es esencial, pero deseable.

Pueden usarse diferentes mezclas: escopolamina-atropina; omnipon-escopolamina; morfina-atropina, según el proceder acostumbrado.

2. *Mianesina*.—Se administra con arreglo a varios métodos:

a) Una dosis inicial de mianesina es inyectada inmediatamente después de la inyección de pentotal.

b) Mezclando el pentotal y la mianesina en la misma jeringuilla.

c) Anestesiando, en primer lugar, al paciente, según las técnicas usuales, hasta alcanzar el primer plano—ligero—y se inyecta intravenosamente la mianesina inmediatamente antes de que se necesite la relajación muscular, por ejemplo, antes de abrir la cavidad peritoneal.

d) Perfundiendo por vía venosa (gota a gota) solución salina con glucosa—y gelatina predigerida a veces—e inyectando en el tubo en el momento necesario, y a la velocidad preferida, el pentotal y la mianesina.

De estos cuatro procedimientos son los tres últimos los más empleados. El que se utilice uno u otro en un caso particular dependerá—aparte, naturalmente, de la predilección personal, mejor o peor fundada, del anestesista o cirujano—del tipo de intervención, como mencionaremos al tratar de las indicaciones. Desde un punto de vista exclusivamente farmacológico el procedimiento óptimo será el d), puesto que al penetrar la solución de mianesina lentamente en el torrente circulatorio su concentración en la sangre será menor y la posible hemólisis, o aumento de la fragilidad de los glóbulos rojos será también menor o no se presentará; son muchos los clínicos que coinciden con esto. La cantidad de mianesina a inyectar variará, según los casos, y será indicada después.

3. *Anestésico*.—Se han empleado con la mianesina todos los anestésicos y procedimientos de anestesia más usuales: pentotal-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>; pentotal-ciclopropano; pentotal-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>-éter; éter solo (de preferencia con algún procedimiento que permita controlar realmente su administración). Es tan sencillo conseguir la relajación abdominal cuando se usa pentotal-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>, que no es necesario recurrir al más tóxico ciclopropano. La anestesia se mantiene en el plano I, estrato inferior, pues la relajación se alcanza siempre con mucha menor cantidad de anestésico que si no se hubiese empleado mianesina. La acción relajante de este fármaco es mínima con óxido nitroso y ciclopropano, y mayor con éter y pentotal. No es necesario pasar de dicho plano, pues una anestesia profunda en el plano II no determina una mayor relajación, sino tan sólo una relajación más prolongada, lo que, por otra parte, puede ser conseguida, sin ningún inconveniente, mediante nuevas dosis de mianesina. En muchas ocasiones la anestesia puede ser tan ligera, que los pacientes realizan pequeños movimientos “voluntarios”—al menos no determinados directamente por estímulos externos.

4. *Dosificación de la mianesina*.—La cantidad de mianesina a inyectar es variable; por regla general es en el adulto de 5 a 10 c. c. (10-12-15 mgr./kgr.) dosis que puede repetirse varias veces, según la duración de la intervención y el estado del paciente; en individuos febriles el efecto del fármaco pasa más rápidamente debido, quizás, como vimos, a una mayor velocidad de su metabolismo e inactivación. Como dosis máxima usual, en el adulto, se suelen inyectar unos 20 ó incluso 30 c. c. Hay casos en que se han inyectado 50 c. c., tolerándose muy bien y sin el menor efecto postoperatorio indeseado.

En cirugía infantil calcula la dosis WILSON y GORDON (1948) con arreglo a la fórmula  $\frac{\text{edad}}{2} + 1 \text{ c. c.}$

(es decir, en un niño de ocho años, unos 5 c. c.), mientras que DAVISON (1948) prefiere inyectar 2 c. c. por “stone” (6,35 kgr.) de peso corporal. Como veremos, sin embargo, las dosis que se emplean en la tonsilectomía o en cirugía oftálmica infantil son algo mayores que las correspondientes a las que estos cálculos arrojarían.

### C.—Indicaciones de la mianesina en anestesia.

Muchas son las operaciones quirúrgicas que pueden beneficiarse, en mayor o menor grado, del empleo de la mianesina. Sin embargo, hay regiones, técnicas y circunstancias en las que el cirujano necesita más que en otras de una compleja relajación. Las numerosas indicaciones de la mianesina pueden sistematizarse de la forma siguiente:

1. *Cirugía abdominal*.—Es uno de los campos principales de aplicación de este fármaco. El grado de relajación obtenido en cirugía abdominal con la mianesina es—(CARMAN, 1948)—comparable al de la anestesia profunda con éter; no tan buena, sin embargo, como la profunda relajación muscular que sigue a la administración de curare. La relajación es mejor y más prolongada en los casos abdominales bajos que en los altos—tal como se esperaría desde los experimentos iniciales de BERGER y BRADLEY en conejos—. La regla de que la mianesina suele ser efectiva en el primer grado de la anestesia sufre en cirugía abdominal una notable excepción; pacientes que tienen un peritoneo irritable—úlcera gástrica perforada, por ejemplo—, necesitan de la anestesia en el segundo plano. En la hemorroidectomía es muy útil la inyección combinada de mianesina-pentotal; la relajación anal así conseguida es perfecta.

2. *Cirugía general y ortopédica*.—Según las observaciones de DALE (1948), la mianesina parece ser de gran utilidad en la reducción de fracturas en adultos muy musculados. Dicho autor la ha empleado con gran éxito en seis casos; la reducción fué posible gracias a la mianesina junto con cantidades mínimas de pentotal. En manos del mismo autor se ha mostrado la mianesina muy efectiva, haciendo desaparecer un trismus de gran intensidad. También se han indicado los buenos resultados que con este fármaco pueden obtenerse en diversas manipulaciones ortopédicas de la columna vertebral; con sólo 0,5 de pentotal, además de la mianesina, el cirujano pudo colocar a sus pacientes en las más absurdas posiciones requeridas.

3. *Ginecología y obstetricia*.—VARTAN (1948) ha realizado intervenciones ginecológicas con ayuda de la mianesina; según manifiesta, la relajación es tan buena como la obtenida con la anestesia espinal, pero difiere de ella en que tarda unos segundos más en aparecer y no persiste tanto; sin embargo, las dosis administradas al comienzo de la operación pueden ser suplementadas si la intervención se prolonga. Un caso en el que la mianesina está especialmente indicada es en la operación cesárea; la combinación de 10 c. c. de mianesina con 0,25 gr. de pentotal ha sido, en ella, extraordinariamente útil, pues aquí es necesario reducir a un mínimo la cantidad de pentotal administrada y está contraindicada la premedicación; esta mezcla indicada se usa para la inducción con gas-oxígeno; por el poco pentotal empleado no hay ningún efecto indeseable sobre el

niño, asegurándose una anestesia tranquila para la madre. No hay mayor tendencia a la hemorragia. La mianesina es también utilísima en las reparaciones colpoperitoneales.

4. *Cirugía infantil.*—WILSON y GORDON (1948) y DAVISON (1948) han comunicado los resultados obtenidos con la mianesina en la cirugía infantil. Según el último autor, este fármaco tiene aún mayor importancia en la infancia que en la cirugía del adulto; en el niño, su acción relajante sería más marcada, y, por otra parte, los procedimientos usuales para lograr relajación están formalmente desaconsejados en la infancia: la anestesia general profunda es peligrosa; la anestesia local exigiría cantidades demasiado grandes de anestésico; la anestesia espinal no debe emplearse, y el curare, aunque produce una buena relajación muscular, determina casi siempre en los niños una profunda depresión respiratoria difícil de controlar. Esto, unido a los brillantes resultados obtenidos con la mianesina, hacen que se tenga a este fármaco como la vía más sencilla y segura de lograr relajación muscular en cirugía pediátrica. Ha sido empleado ya en centenares de casos, especialmente en intervenciones abdominales (invaginaciones, apendicitis, estenosis pilórica hipertrófica, etc...), y en pacientes de veinticuatro días de edad en adelante. La técnica de su administración en cirugía infantil es la misma que en el caso del adulto. Como anestésico, se han empleado el éter, óxido nitroso y cloruro de etilo; atropinizando antes de la anestesia y manteniendo ésta en el plano I, tercer estrato, nivel en el cual los músculos abdominales no están aún relajados. La mianesina se inyecta *lentamente*, segundos antes de llegar al peritoneo (por vía intravenosa ordinaria; gota a gota intravenosa, o por inyección en el seno longitudinal superior—la mianesina es inocua, aunque llegue a penetrar en el espacio subaracnóideo—). La relajación muscular se establece al cabo de un minuto y parece tener una duración ligeramente inferior a la que muestra en el adulto (siete a doce minutos, según la dosis). Es muy marcada la reducción del tiempo en los enfermos febriles. Por regla general basta con una dosis, y no se requiere más éter desde el momento en que se penetra en el peritoneo. Si la operación se prolongase mucho, puede inyectarse una segunda dosis—la mitad de la administrada anteriormente—, aunque, según DAVISON, esto no sería casi nunca necesario. Ya hemos indicado anteriormente las dosis que en la infancia deben inyectarse.

Se observa aquí la misma falta de efectos secundarios que en el adulto; no hay cambios ni en el pulso ni en la presión arterial, ni alteraciones en la orina. La depresión respiratoria es, por el contrario, evidente en la tercera parte de los casos durante unos quince-treinta segundos. DAVISON ha observado un caso en el cual los movimientos respiratorios desaparecieron durante medio minuto. El restablecimiento del ritmo respiratorio normal fué espontáneo, no siendo necesario recurrir a la respiración artificial, ni siquiera en el caso de depresión más intensa.

La recuperación de los pacientes después de la intervención es rapidísima y el estado postoperatorio excelente. No ha habido nunca complicaciones postoperatorias que pudiesen ser achacadas a este fármaco, ni casos de muerte. Los vómitos se reducen y se hace innecesaria la aplicación de sedantes.

5. *Otorrinolaringología.*—La mianesina es muy útil para asegurar una faringe relajada y tranquila en la tonsilectomía, si se emplea en combinación

con la técnica, ahora muy usada, de pentotal y gas—oxígeno intratraqueal—que elimina la necesidad de éter. Incluso en niños muy pequeños—por debajo de tres-cuatro años—anestesiados sin intubación—sólo con pentotal-mianesina—resulta esta técnica satisfactoria. El empleo de la mianesina asegura la rápida vuelta del reflejo tusígeno, por ser la cantidad de pentotal ahora necesaria mucho menor. Se emplean en estos casos: un gramo de pentotal con un gramo de mianesina; los 20 c. c. de mezcla resultantes se inyectan intravenosamente, utilizándose así para la inducción lenta; la aguja se mantiene en la vena durante toda la operación, insuflándose el gas-oxígeno.

5. *Oftalmología.*—En oftalmología quirúrgica infantil la misma mezcla empleada en la tonsilectomía resulta extraordinariamente satisfactoria al eliminar la tendencia a movimientos bruscos de los párpados, característicos de la anestesia con pentotal, a menos que éste se emplee a dosis grandes, peligrosas.

7. *La mianesina en la anestesia quirúrgica en los animales.*—La mianesina puede ser útil en cirugía animal, experimental y veterinaria. En el primer caso hace posible la realización de intervenciones empleando pequeñas cantidades de barbitúricos. SHEPPARD (1948) ha señalado la utilidad de la mianesina en cirugía veterinaria abdominal; su empleo reduciría mucho la mortalidad.

#### D.—*Efectos de la administración clínica de mianesina. El problema de los accidentes.*

Para proceder con rigor, debemos dividir, a los efectos que la inyección de mianesina con fines clínicos determina, en tres grupos: i) Efectos deseados sobre el tono muscular. ii) Efectos secundarios carentes de relieve, insignificantes o negativos; y iii) Efectos secundarios no deseados capaces de adquirir la significación de accidentes. Es de estos últimos de los que con más detenimiento nos ocuparemos aquí.

##### 1. *Efectos deseados sobre el tono muscular:*

a) Sobre la musculatura esquelética en general.—Dedicar aquí un apartado especial a la acción de la mianesina sobre el tono muscular en su aspecto puramente clínico equivaldría a hacer un resumen de toda la segunda parte de esta revisión. Preferimos no intentarlo y dejar que se gane una imagen general de este problema a través y directamente de todo lo que con referencia a cada punto concreto recogemos. En lo que respecta a la cuestión de su eficacia clínica—en la anestesia en particular—remitimos al lector a lo que sobre “comparación entre mianesina y curare” diremos más adelante.

b) Influencia de la mianesina sobre el tono de las cuerdas vocales.—Tiene un gran interés práctico estudiar la influencia de la mianesina sobre el tono de las cuerdas vocales. El intenso espasmo laringeo que aparece usualmente al intubar bajo el pentotal no se ve cuando se usa la mianesina. Con 0,75 gr. de pentotal y 15 c. c. de mianesina, las cuerdas vocales pueden verse en separación, aunque en la mayor parte de los casos se cierran por el estímulo del laringoscopio. Cuando el tubo pasa hay tos, pero luego queda el paciente tranquilo (MALLINSON, 1947).

2. *Efectos secundarios de la mianesina.*—Como ya hemos indicado al hablar de la mianesina, desde un punto de vista meramente farmacológico, es un fármaco que se caracteriza por el escaso número de

acciones que fuera del sistema nervioso determina. No es, por tanto, sorprendente que los efectos secundarios de la mianesina sean, clínicamente, muy escasos, apenas existentes. Las observaciones recogidas en la primera comunicación de MALLISON fueron realizadas en 112 pacientes no seleccionados. Sus edades oscilaban entre tres y ochenta y seis años; los tiempos de operación variaron entre quince minutos y tres horas y media; eran pacientes afectos de toda clase de enfermedades quirúrgicas, y no se excluyeron ni los enfermos con mala función renal ni los diabéticos. Desde entonces el número de observaciones se ha multiplicado considerablemente, pero todas las estadísticas están de acuerdo en admitir esta escasez de efectos secundarios. No suele haber, por tanto, cambios en el pulso, presión arterial, etc. atribuibles al fármaco. Como único efecto secundario relativamente frecuente—que algunos autores, como veremos, han incluido entre los accidentes—, se encuentra una pequeña depresión de la respiración, muy transitoria—dura sólo alrededor de treinta segundos—. Puede ser debida a la llegada de la mianesina por vía sanguínea en concentraciones relativamente altas, al centro respiratorio. Después, cuando la mianesina está uniformemente distribuida, su concentración disminuye, desapareciendo este efecto. Dosis adecuadas que logran una buena relajación de la musculatura abdominal no producen parálisis de los músculos intercostales ni disminución de la actividad diafragmática. Los movimientos respiratorios exhiben a veces ciertas irregularidades durante las intervenciones quirúrgicas realizadas con ayuda de la mianesina, lo que parece ser debido a que, siendo muy ligera la anestesia, los estímulos procedentes del campo operatorio pueden determinar reflejamente tales irregularidades (WILSON-GORDON, 1948).

3. *Accidentes que pueden aparecer durante el uso clínico de la mianesina:*

a) Depresión respiratoria.—A veces la ligera depresión respiratoria que la mianesina puede determinar se acentúa. Esta inhibición más o menos profunda de los movimientos respiratorios no es debida tan sólo, como indicábamos líneas más arriba, al referirnos a sus grados más ligeros, a la simple acción de la mianesina, sino que, en este caso, se trata de un potenciamiento, por la mianesina, de la depresión respiratoria central que los barbitúricos, en particular el pentotal, determinan. Cuando ambos fármacos—pentotal y mianesina—se dan juntos en el curso de la anestesia, puede aparecer un corto período de apnea. Sin embargo, esta apnea, incluso en los pocos casos en que es intensa, no llega a ser una verdadera parálisis, y además—y esto es importante—desaparece espontáneamente. Es, por lo tanto, dudoso si en realidad puede y debe incluirse entre los verdaderos accidentes. Se trata de una depresión central de significación e importancia muy diferente del fallo respiratorio periférico que aparece durante el empleo del curare—con la musculatura torácica flácida y sin tono alguno—. Esta depresión central carece en realidad de importancia para un anestesista hábil.

b) Trombosis y flebitis.—Se han descrito algunos casos de trombosis venosa, que serían, al parecer, atribuibles a la administración intravenosa de mianesina. DALE ha descrito dos casos, pero los atribuye a una deficiente técnica de inyección. VARTAN (1948), aunque no ha tenido en su experiencia personal ningún caso, achaca también dichos accidentes a la inadecuada técnica del que pone la inyección. WILSON y GORDON (1948) han visto un caso

de trombosis venosa—inflamación no dolorosa—, en la que admiten que la inyección se había practicado más rápidamente que de costumbre. MALLINSON encuentra la trombosis muy rara comparada con su frecuencia después de la administración de pentotal, y nunca ha visto flebitis; cree que todo depende de la técnica de inyección, y aconseja una aguja fina, realmente aguda, y entrar en la vena rápidamente, pues todo ello disminuye el trauma; la inyección debe ser lenta, de seis-ocho segundos para cada centímetro cúbico, debido a que la solución comercial es hipertónica. En 1.500 inyecciones de mianesina sólo ha encontrado un par de veces una trombosis de grado limitado sin flebitis, pero no se sabía bien si había aparecido en el sitio de la inyección de mianesina o en el de la de pentotal. En el caso de trombosis ya en evolución, por inyecciones o transfusiones previas, la inyección de mianesina no hace progresar más a las lesiones.

c) Hemolisis y hemoglobinuria.—Se han comunicado algunos casos de hemolisis y hemoglobinuria en relación evidente con inyecciones previas de mianesina. Son éstos, realmente, los más importantes accidentes observados; sin embargo, tanto su frecuencia como mecanismo, e incluso la mera realidad de su existencia, han sido muy discutidos. Y un punto donde la discusión ha alcanzado máximo calor ha sido en el referente a las posibles consecuencias de tal hemolisis; alrededor de este problema se centra actualmente la controversia entre los partidarios de la mianesina y los que, más o menos arbitrariamente se oponen a su empleo. PUGH y ENDERBY fueron los primeros en comunicar tres casos de hemolisis—hemoglobinuria—, uno de los cuales fué bien estudiado; como no se pudo poner en relación la hemoglobinuria con ninguna alteración sanguínea previa, se atribuyó a la mianesina un papel etiológico. Estas observaciones les llevaron a estudiar experimentalmente este problema, como ya hemos visto. Como mejor medio de prevenir la hemolisis y hemoglobinuria, recomiendan la inyección de soluciones de mianesina al 1 por 100 en agua destilada. Según ellos, la hemoglobina liberada aparece excepcionalmente en la orina, debido a un alto umbral renal para tal sustancia (en un adulto de 70 kilogramos sería necesaria la lisis de 40 c. c. de sangre para alcanzarlo). El hecho de que no aparezca frecuentemente la hemoglobina en la orina no excluye, sin embargo, en su opinión, peligrosos efectos secundarios—shock y bloqueo de los túbulos renales por formación de cristales de hematina en la orina ácida.

El peligro de una complicación renal debida a la mianesina fué de nuevo indicado por HEWER y WOOLMER (1947), quienes publicaron un caso de muerte atribuido a este fármaco; no obstante, hay que tener en cuenta que nunca se supo, en realidad, la enfermedad que padecía aquel individuo, y que la relación de causalidad entre la administración de mianesina y la muerte era tan vaga, que sólo se decidieron a publicar este caso a continuación del mencionado trabajo de PUGH y ENDERBY; creemos, por tanto, que las conclusiones que se intentan deducir de este caso son injustificadas.

Otros autores han confirmado la existencia de hemolisis tanto clínica como experimentalmente, según vimos. DALE (1948) comunica un caso de metahemoglobinuria, y VARTAN (1948) ha visto algún caso de hemolisis aparente sin encontrar hierro en el pigmento; por ello duda de la real existencia de hemoglobina. Ya nos hemos referido al problema experimental de la hemolisis por la mianesina.

MALLINSON (1948), en su reciente comunicación a la Sección de Anestesia de la Royal Society of Medicine, ha criticado rigurosamente el estado actual de este problema, y aporta nuevos e interesantes datos experimentales. Reconoce, en primer lugar, que ha habido hematuria en algún caso, negando, sin embargo, a ésta los peligrosos efectos que otros autores la atribuyen. Describe, por ejemplo, el caso de un muchacho de nueve años, en el que se presentó una marcada hematuria (no se hizo examen químico de la orina), sin que la concentración de urea en sangre variase ni la función renal fuese aparentemente perturbada. Por el contrario, otro paciente suyo, una mujer, desarrolló, después de una larga y laboriosa histerectomía, un síndrome de uremia, y murió al octavo día después de la operación (edema pulmonar agudo). El examen anatomo-patológico del riñón reveló la existencia de un síndrome de uremia traumática ("crush syndrome without crush injury"), debido a anoxemia renal, como consecuencia de hemorragia e hipotensión. No admite que en este caso la mianesina hubiese ejercido alguna influencia; no se pudo hallar pigmento en el riñón. Otro paciente desarrolló el mismo síndrome, pero fué salvado gracias al empleo del riñón artificial de Kolff. Estos son los únicos casos recogidos en la vastísima experiencia de MALLINSON. A partir del primero, investigó sistemáticamente todas las orinas coloreadas que aparecían después de la inyección de mianesina, algunas de ellas daban una reacción débilmente positiva a la bencidina, pero en ninguno de los casos el examen espectroscópico reveló la existencia de hierro. En otra serie de experimentos estudió por el "test" de limpieza de urea la función renal después de la intervención, viendo que, efectivamente, alguna vez, pero no de forma invariable, después de la operación y el empleo de anestésicos, la función renal muestra algunas ligeras perturbaciones. Esto, sin embargo, no está ligado a ningún anestésico particular, y se relaciona más posiblemente con el grado de trauma quirúrgico. El propio MALLINSON, no obstante, reconoce que no se puede excluir la posibilidad de una hemoglobinuria de pequeña intensidad debida a una ligera hemólisis tardía de algunos de los hematíes hechos ahora más fáciles, según parecen indicar las experiencias de GREY.

En todo caso, la frecuencia de la hemoglobinuria parece ser pequeñísima, pues, según MALLINSON, y confirma BERGER (1948), se han registrado tan sólo unos 20 casos de hemoglobinuria en unas 10.000 inyecciones de mianesina. No se cree hoy que en esta rara hemoglobinuria pueda verse un obstáculo que limite o restrinja el empleo de la mianesina. Como dice BERGER, la mortalidad en la anestesia con el curare es mayor que la de la hemoglobinuria con la mianesina. Tan sólo en un caso estaría desaconsejada por tal motivo: en los pacientes palúdicos (CARMAN, 1948).

Hay que admitir la posibilidad de que no en todos los casos de orina coloreada sean debidos a hemoglobinuria determinada por la mianesina. Como hemos ya indicado, hay que tener presente que en ciertos individuos—posiblemente con alguna alteración congénita del metabolismo—la mianesina puede, probablemente, transformarse metabólicamente en sustancias aún no bien conocidas, que colorean la orina. Según sugiere MALLINSON, es posible que la mayoría de los casos de orina coloreada se deban a este motivo, mientras que tan sólo en una minoría se trate de verdadera hemoglobinuria.

BERGER (1948) ha atribuido la hemólisis y hemoglobinuria a la necesidad de usar un solvente or-

gánico para conseguir soluciones de mianesina al 10 por 100. Con él coinciden otros autores, PUGH, por ejemplo. SCHLESINGER afirma que la mianesina inyectada en soluciones acuosas saturadas no causa ni hemólisis ni trombosis.

#### E.—Posición actual de la mianesina en la anestesia quirúrgica.

No es fácil definir la presente situación de la mianesina en la anestesiología. Sus propiedades farmacológicas comienzan a ser bien conocidas; sin embargo, en el momento en que debemos considerarla desde el punto de vista de su efectividad y utilidad como agente terapéutico se entra en el campo de una viva controversia fomentada por un grupo de autores que, basados solamente, hay que reconocerlo, sobre los escasísimos accidentes descritos, pretenden negar a la mianesina incluso la más elemental utilidad.

Esta discusión, cuya trascendencia ha sido evidentemente muy exagerada, ha contribuido a crear una atmósfera de incertidumbre y desconfianza alrededor de la mianesina, que sólo puede ser aclarada y reducida a sus justas dimensiones mediante una atenta y ponderada consideración de los resultados que la vastísima experiencia de muchos anestesistas ha arrojado. Creemos que sólo así se conseguirá dar una imagen real, no deformada, de lo que este fármaco es y representa dentro de la terapéutica, y, lo que es más importante, de cuáles pueden ser sus futuras posibilidades.

Hemos visto anteriormente que para lograr el profundo grado de relajación muscular necesario al cirujano en muchos casos, pueden emplearse diversos procedimientos que, en realidad, quedan reducidos a dos tan sólo: anestesia profunda o espinal y el empleo de agentes relajantes (en este momento únicamente el curare y la mianesina). Debemos, por tanto, considerar en primer lugar si los peligros que el uso de los agentes relajantes mencionados puede acarrear son mayores o menores que los riesgos que entraña el conseguir la relajación mediante la anestesia misma. Sería muy difícil discutir con detalle este problema; hay, sin embargo, que reconocer el hecho de que los anestesistas y cirujanos parecen dispuestos a aceptar el empleo de fármacos que producen relajación muscular como un mal menor, en todo caso, ante los evidentes, aunque por fuerza de la costumbre muchas veces inadvertidos, peligros de la relajación conseguida con los anestésicos.

Puesto que en la actualidad sólo pueden ofrecerse dos agentes relajantes—curare y mianesina—debemos estudiar ahora a ambos comparativamente; estudio que habrá que hacer girar alrededor de los puntos siguientes:

1. *Efecto relajante.*—No puede dudarse de la eficacia de la mianesina como relajante muscular durante la anestesia. La opinión resumida de la mayoría de los cirujanos que la han empleado es que la relajación con ella obtenida es muy buena, no tan profunda, sin embargo, como la obtenida con el curare. Según CARMAN (1948), es comparable a la conseguida en la anestesia etérea profunda. WILSON escribe a este respecto: "Hay que hacer constar que la relajación extrema que se consigue con la tubocurarina no se puede comparar a la obtenida con la mianesina, pero hay que reconocer honradamente que la mianesina disminuye el tono de los músculos abdominales." Como ya hemos indicado, la relajación muscular es mejor y más prolongada en los casos de cirugía abdominal baja que en los altos.

2. *Confianza que su empleo puede merecer.*—Una dosis adecuada de curare ejerce siempre el efecto previsto; por el contrario, los efectos de dosis siempre iguales de mianesina varían mucho de un caso a otro; esto se debe probablemente y en primer lugar a que la mianesina actúa sobre un substrato—el sistema nervioso central—que el curare, pues además de las variaciones individuales probablemente muy grandes hay que tener en cuenta la influencia que la profundidad de la anestesia, difícil de medir con exactitud, y la premedicación, etc.

3. *Duración del efecto.*—La acción de la mianesina no se prolonga más de veinte a treinta minutos, en los casos más favorables; el curare, por el contrario, extiende su acción durante períodos de tiempo mucho mayores (de cuarenta y cinco a sesenta minutos). Esto, sin embargo, no significa, en modo alguno, una ventaja en favor del curare, pues si en el paciente curarizado la intervención resulta ser mucho más corta de lo previsto, es imposible hacer desaparecer la acción del curare, y no se puede enviar al enfermo a la cama hasta que no ha pasado algún tiempo, debido al peligro de una depresión respiratoria. Por el contrario, empleando mianesina, si la operación se prolonga, se pueden inyectar nuevas dosis.

4. *Depresión de la respiración.*—Es esta una de las mayores ventajas de la mianesina sobre el curare. El margen entre las dosis de la última sustancia que originan una relajación completa del abdomen y las que paralizan los músculos intercostales y el diafragma es muy pequeña. Una relajación satisfactoria sin una completa parálisis intercostal es a menudo difícil de alcanzar con el curare, y no es rara, con tales dosis, la aparición de una parálisis diafragmática. Ello hace que no se deba jamás administrar curare por alguien no competente para intubar al paciente y practicar respiración controlada. Por el contrario, la mianesina dada incluso a dosis muy altas no da lugar más que a una ligera depresión respiratoria, que nunca tiene consecuencias.

5. *Shock operatorio.*—Según algunos autores, una de las mayores ventajas del curare—hablando en general—es que reduce la incidencia del shock durante o después de las operaciones realizadas con su ayuda. La misma ventaja poseería la mianesina.

6. *Complicaciones postoperatorias.*—Si una operación abdominal puede ser realizada bajo una dosis de barbitúricos comparable a la requerida para una extracción dentaria, por ejemplo, dando a la vez una mezcla gaseosa rica en oxígeno, la ventaja para el paciente es obvia: rápida recuperación y retorno de la conciencia, ausencia de náuseas y vómitos, etc. En esto parecen ser iguales la mianesina y el curare, aunque según algunos autores de gran experiencia, parece tener aquí la mianesina otra ventaja: después de la curarización serían relativamente frecuentes un broncoespasmo y una severa hipotensión postoperatoria, que nunca se presentarían con la mianesina.

Como hemos visto, no hay en realidad, después de una experiencia que se eleva a millares de casos, ninguna muerte que se pueda atribuir con seguridad al empleo de la mianesina. No es éste, por cierto, el caso del curare.

En resumen: la mianesina, aunque menos efectiva como relajante que el curare a las dosis acostumbradas (siendo probablemente la relajación obtenida comparable a la que se obtiene con la anestesia etérica), posee un poder relajante efectivo, sobre todo en determinados casos, y tiene sobre aquél ventajas muy grandes: la más importante, entre ellas,

la de no deprimir la respiración (es segura en manos de anestesistas no especializados). Por último, puede mezclarse con los barbitúricos, sin que se descomponga. Según dice MALLINSON, el continuo uso de la mianesina como relajante muscular en la anestesia es al menos tan justificado como el del curare; puede reemplazar con ventaja a este último en muchos fines y además ha aumentado la seguridad de las técnicas de relajación muscular.

La mianesina posee además una importante significación: ha sido el primer fármaco que determina de una manera efectiva en el organismo normal—desde el punto de vista neurológico y toxicológico—una relajación muscular de mecanismo central sin actuar, en dosis terapéuticas, sobre centros superiores; esto es, sin producir narcosis. De aquí nace una fascinante posibilidad: la de encontrar nuevas sustancias o moléculas que puedan ejercer acciones similares, pero mucho más enérgicas.

#### IV

##### OTRAS APLICACIONES DE LA MIANESINA.

Sería demasiado prematuro intentar dar, con criterio sistemático, una visión de las aplicaciones extraquirúrgicas de la mianesina. En este aspecto se halla aún este fármaco, por completo, en su fase experimental, y su importancia, muy grande, radica más que en los resultados actuales en las posibilidades que a la terapéutica se abren con la introducción de fármacos que poseen el mecanismo de acción que, en la mianesina, hemos estudiado.

De acuerdo con las acciones farmacológicas fundamentales que la mianesina posee resultará útil, en principio, para el tratamiento de todos aquellos procesos que cursan acompañados de un aumento del tono muscular por hiperactividad de los mecanismos reflejos espinales, bien sea de origen tóxico—acción de la toxina tetánica, por ejemplo—, o debida a alteraciones del equilibrio entre las influencias facilitadoras e inhibidoras que, procedentes de regiones nerviosas superiores, actúan sobre los mecanismos tonógenos espinales. Aparte de esto, la mianesina ha mostrado ejercer ciertas acciones sobre algunos fenómenos patológicos de génesis más compleja, como el temblor parkinsoniano y las convulsiones epilépticas.

Como decimos, es imposible, en el momento actual, decir nada en concreto sobre la utilidad de la mianesina en tales procesos; los resultados hasta ahora comunicados son, sin embargo, esperanzadores, existiendo autores con experiencia ya de cierta magnitud, como SCHLESINGER y colaboradores (1948) que llegan a declarar que la eficiencia de la mianesina en mejorar la rigidez, la espasticidad y el temblor es de un orden más alto que los de los fármacos de las series curáricas, y, al menos, comparable a la de cualquier agente terapéutico conocido; el exagerado optimismo que en su primera lectura parecen rezumar estas líneas sólo es aparente, pues las armas farmacológicas con que hoy contamos para combatir tales trastornos son ciertamente insuficientes.

BELFRAGE (1947) ha comunicado dos casos de tetanos tratados con mianesina; en el primero de ellos la severidad de las convulsiones disminuyó después de la administración del fármaco, pero su frecuencia no se redujo y el paciente, una niña de nueve años, murió por paro respiratorio. En el segundo de ellos, un muchacho de diez años, con sintomatología

extraordinariamente intensa, la inyección de mianesina—un gramo por vía venosa cada hora y media o dos horas—determinó una disminución en la intensidad de los espasmos, haciéndose menor su frecuencia. Se dieron 15-18 gr. diarios, llegándose a los 78 gr. en ciento veinte horas, sin que aparecieran ni hemólisis ni depresión respiratoria ni efectos locales en el lugar de la inyección, lo que demuestra la poca toxicidad de este fármaco.

HUNTER y WATERFALL (1948), basados en observaciones clínicas que indicaban una gran similitud entre las acciones de la mianesina y los barbitúricos, decidieron emplear a aquélla en algunos estados hiperquinéticos, demostrando que 8 mgr./kgr. de mianesina por vía venosa hacen cesar, en treinta segundos, ataques de epilepsia jacksoniana, sin que la conciencia se altere. Lo mismo ocurre con diversos tipos de convulsiones epileptiformes que aparecen en ciertas encefalopatías.

STEPHEN y CHANDY (1947) comprobaron que la mianesina produce una remisión temporal del temblor parkinsoniano, observación que HUNTER y WATERFALL confirmaron. Esta acción parece manifestarse solamente con dosis altas, unas tres veces mayores que las necesarias para hacer desaparecer las convulsiones; no se ejercen por vía oral. Aquellos autores han señalado igualmente la desaparición temporal del dolor de origen talámico bajo la influencia de la mianesina. Es interesante hacer resaltar que todas estas acciones las ejerce la mianesina sin afectar la conciencia y la motilidad voluntaria ni modificar el electroencefalograma normal.

El tiempo requerido entre la inyección de mianesina y la aparición de su acción sobre las convulsiones epilépticas es el mismo que en el caso de otros fármacos que actúan sobre el cerebro; por ello se ha deducido, como ya indicamos, que la mianesina ejerce alguna acción sobre los sistemas motores cerebrales y ganglios basales.

El estudio de la acción de la mianesina sobre el hipertono muscular en las enfermedades del sistema nervioso está, en realidad, iniciándose; no hay unanimidad en los resultados hasta ahora comunicados, pero algunos de ellos son bastante prometedores. Por ejemplo, BUCKLEY SHARP (1947) registró algunos éxitos en parálisis espásticas de varios tipos mediante la administración oral del fármaco, lo que ha sido comprobado posteriormente por otros autores; así, por ejemplo, en casos aún no publica-

dos de esclerosis en placas con paraplejia en flexión y reflejos en masa, la administración oral de mianesina ha determinado la abolición temporal de estos síntomas—la relajación del paciente—durante algunas horas; aunque los reflejos en masa desaparecen, se conserva, sin embargo, intacto el reflejo rotuliano (BURGEN, 1948). Interesa aquí subrayar ciertos hechos: en primer lugar, el que en estos casos la mianesina parece ser efectiva por vía oral—lo que no ocurre, por ejemplo, en los casos en que ha sido eficaz frente al temblor parkinsoniano—; en segundo término, el que es activa también clínicamente sobre el tono de los músculos flexores, y, por último, el que el reflejo rotuliano no se modifica. Los dos últimos coinciden, como vemos, con las previas observaciones experimentales.

#### BIBLIOGRAFIA

BELFRAGE, D. H.—*Lancet*, 2, 889, 1947.  
 BERGER, F. M.—*Brit. J. Pharmacol.*, 2, 241, 1947.  
 BERGER, F. M. y BRADLEY, W.—*Brit. J. Pharmacol.*, 1, 265, 1946.  
 BERGER, F. M. y BRADLEY, W.—*Lancet*, 1, 97, 1947.  
 BERGER, F. M. y SCHWARTZ, R. P.—*J. Pharmacol. & Exp. Ther.*, 93, 362, 1948.  
 BURGEN, A. S. V.—Comunicación personal, 1948.  
 CARMAN, J. A.—*The East African Med. J.*, 25, 184, 1948.  
 DEL CASTILLO NICOLAU, J.—Trabajos Inst. Nacional Ciencias Med., 12, 363, 1948-a.  
 DEL CASTILLO NICOLAU, J.—Trabajos Inst. Nacional Ciencias Med., 12, 387, 1948-b.  
 DEL CASTILLO NICOLAU, J.—*Brit. J. Pharmacol.* (En prensa.), 1949.  
 DEL CASTILLO NICOLAU, J. y SCHWEITZER, A.—*J. of Physiol.* (En prensa), 1949.  
 CREED, R. S., DENNY-BROWN, O., ECCLES, J. C., LIDDELL, E. G. T. y SHERRINGTON, C. S.—*The Reflex Activity of the Spinal Cord*. London. Oxford U. Press, 1932.  
 DALE, H. W. L.—*Lancet*, 1, 651, 1948.  
 DALE, H. W. L.—*Proc. Roy. Soc. Med.*, 41, 604, 1948.  
 DAVISON, W. H. A.—*Brit. Med. J.*, 544, marzo 1948.  
 GRAY, DAVIDSON, J.—*Cit. MALLINSON*, 1948.  
 HARTLEY, F. y BRADLEY, W.—*Cit. MALLINSON*, 1948.  
 HEWER, T. F.—*Proc. Roy. Soc. Med.*, 41, 603, 1948.  
 HEWER, T. F. y WOOLMER, R. F.—*Lancet*, 2, 909, 1947.  
 HUNTER, A. R. y WATERFALL, JOAN, M.—*Lancet*, 1, 366, 1948.  
 MALLINSON, F. B.—*Lancet*, 1, 98, 1947.  
 MALLINSON, F. B.—*Proc. Roy. Soc. Med.*, 40, 599, para 4, 1947-b.  
 MALLINSON, F. B.—*Proc. Roy. Soc. Med.*, 40, 599, para 5, 1947-c.  
 MALLINSON, F. B.—*Proc. Roy. Soc. Med.*, 41, 593, 1948.  
 MARSTON, A. D.—*Practitioner*, 160, 153, 1948.  
 PUGH, J. J. y ENDERBY, G. E. H.—*Lancet*, 2, 387, 1947.  
 SCHLESINGER, E. B., DREW, A. L. y WOOD, B.—*Amer. J. Med.*, 4, 365, 1948.  
 SHEPPARD, M.—*Cit. MALLINSON*, 1948.  
 STEPHEN, C. R. y CHANDY, J.—*Canad. Med. Ass. J.*, 57, 463, 1947.  
 VARTAN, K.—*Lancet*, 1, 613, 1948.  
 WILSON, H. B.—*Proc. Roy. Soc. Med.*, 40, 601, 1948.  
 WILSON, H. B. y GORDON, H. E.—*Lancet*, 1, 367, 1948.