

hervor, dass dem Iminodibenzylderivat G. 22.355 eine besondere Bedeutung in Psychiatrie zukommt und zwar aus folgenden Gründen:

1. Grosse Wirksamkeit bei endogene Depressionen, welche bis jetzt der Wirkung von Psychopharmaka entschlüpft sind. Eine Heilung oder rasche Besserung ist sowohl bei akuten als auch chronischen Formen in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu beobachten; Remissionen bei fortlaufender Behandlung in 52 bis 75 Prozent; bedeutende Besserungen in 15 bis 42 Prozent; Fehlschlagen der Behandlung bloss in 6 bis 10 Prozent. Das Medikament bewirkt einen jähen Abbruch der Symptome und ersetzt vorteilhaft den Elektroschock.

2. Bei anderen, nicht zur manisch-depressiven Psychose gehörenden Depressionszuständen ist keine so ausgeprägte und auch keine so konstante Wirkung zu beobachten.

3. Wenngleich von geringer Toxizität, so ist das Mittel doch wegen seiner Nebenerscheinungen nicht ohne vorhergehender genauer Diagnose und vorsichtiger Kontrolle anzuwenden.

RÉSUMÉ

De nos expériences et de celles réalisées par différents auteurs, on déduit qu'un dérivé iminodibencilique, le G 22.355 est d'un intérêt extraordinaire en psychiatrie, parce que:

1. Il est très efficace dans les dépressions endogènes qui, jusqu'ici, échappaient à l'action des psycho-pharmques. Aussi bien les formes aiguës que les chroniques guérissent ou améliorent rapidement, dans des pourcentages élevés; remissions (avec traitements continuels) du 52 au 75 %; échecs seulement du 6 au 10 %. Le médicament produit une décapitation des symptômes et remplace avantageusement l'électrochoc.

2. Son efficacité dans d'autres états dépressifs, n'appartenant pas à la psychose maniaco-dépressive n'est ni si sensible ni si constante.

3. Malgré sa légère toxicité, et comme conséquence de ses actions secondaires qui exigent un contrôle soigné, il ne doit pas s'employer sans un diagnostic préalable exact.

ANTAGONISMO FARMACOLOGICO ENTRE DIMETILAMIDA DEL ACIDO N-CROTONIL-A-ETILAMINOBUTIRICO Y DIMETILAMIDA DEL ACIDO N-CROTONIL - A - PROPILAMINOBUTIRICO Y ACIDO DIALILBARBITURICO

Z. MARCOS IBÁÑEZ RIVAS.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.

Catedrático: Doctor CARLOS A. BAMBARÉN.

Los barbitúricos, que introdujeron en farmacoterapia E. FISHER y VON MERING en 1903 son, sin lugar a dudas, sustancias farmacológicas de mayor uso y abuso, por lo que se estudian sus propiedades farmacodinámicas y efectos tóxicos para encontrar sustancias químicas de acción antidótica que puedan librar de la muerte a los que se intoxicaron accidentalmente o con propósito de suicidio, por poseer acción analéptica que estimula el sistema nervioso central deprimido por el barbitúrico.

Entre los analépticos que se han empleado para combatir la intoxicación barbitúrica, la dimetilamida del ácido N-crotonil-a-etilaminobutírico ocupa sitio especial, ya que desarrolla actividad general sobre el neuroeje, es enérgico estimulante de los centros respiratorios, vasomotor y contrarresta la acción depresora que ejercen los barbitúricos sobre el diencéfalo.

Pero desde 1954, E. NILSSON y B. EYRICH, de Copenhague, están empleando, en lugar de analépticos, la sustancia farmacológica conocida con el nombre de Megimida, que es la beta, beta-

metil-etilglutamida, que ha logrado disminuir apreciablemente la mortalidad en la intoxicación barbitúrica.

En efecto, antes del empleo de la Megimida la mortalidad en la intoxicación barbitúrica era de 24,5 por 100, pero desde que se empleó el método de NILSSON ha disminuido a 2 por 100. CLEMMENSEN, jefe de Servicio especializado para tratamiento de intoxicación barbitúrica en Dinamarca, relata su experiencia en la materia, indicando que en 1951 se redujo a 3,7 por 100 la mortalidad en la intoxicación por barbitúricos desde que emplea Megimida, pero que en Copenhague, ciudad en la cual el tratamiento puede usarse rápidamente, el porcentaje ha disminuido a 1,6 por 100.

La acción entre Megimida y barbitúricos ha dado lugar a varias interpretaciones. SHULMAN y colaboradores piensan que ejerce antagonismo directo con los barbitúricos; SHAW sostiene que es antagonista específico, opinión que comparte HOLTEN; en cambio, LOUW y SONNE la consideran estimulante central, sin acción inhibitoria competitiva con los barbitúricos, de la misma forma que lo hace la nalorfina en la intoxicación por morfina; por último, debe tenerse presente que la Megimida actúa sobre la formación del ácido adenositrifosfórico, necesario para la síntesis de la acetilcolina y para que los procesos respiratorios se lleven a cabo.

En el Perú el estudio de la acción antagónica entre barbitúricos y otras sustancias farmacológicas ha suscitado interés desde 1937, en que JOSÉ CRUZ CORNEJO estudió la acción antagónica entre estricnina y barbitúricos; en 1946, ESTRELLA CASTILLO ALZAMORA investigó el anta-

gonismo del ácido dialilbarbitúrico y estriquina; en 1948, WENCESLAO TEJEDA GARCÍA puso en evidencia el antagonismo entre picrotoxina y barbitúricos, preconizando su eficacia; en 1950, RAQUEL GHILARDI MEZZICH analizó en forma experimental el antagonismo farmacológico del succinato de sodio y barbitúricos, y en 1951, OTTO GIUSTI, LA ROSA y BERTHA GONZÁLEZ PICKMANS estudiaron, sucesivamente, el antagonismo farmacológico del pentametilentetrazol y anfetamina con barbitúricos, demostrando que eran eficaces.

Este trabajo, que estudia la acción antagonista de la dimetilamida del ácido N-crotonil-etilaminobutírico y el ácido dialilbarbitúrico, consta de las siguientes partes: En la primera expongo en forma breve los conocimientos sobre antagonismo farmacológico de las dos sustancias farmacológicas; en la segunda parte determino la dosis hipnótica del ácido dialilbarbitúrico y luego la dosis convulsiva de la dimetilamida del ácido N-crotonil-a-etilaminobutírico administradas por vía endovenosa; en la tercera parte, estudio la acción antagonista entre ambas sustancias farmacológicas e interpreto los resultados, formulando en seguida las conclusiones y citando al fin la bibliografía consultada.

Agradezco al catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de Lima, doctor CARLOS A. BAMBARÉN, por sugerirme estudiar el tema, brindarme valiosa ayuda en las investigaciones y proporcionarme abundante y moderna bibliografía; al doctor VICENTE ZAPATA O., jefe del Departamento de Farmacología de los Laboratorios Sanitas, S. A., donde llevé a cabo la parte experimental, por las facilidades que me otorgó, y a las casas Arnold Dünner y Compañía, que representa a los Laboratorios J. R. Geygy, S. A., de Basilea (Suiza), que elaboran la dimetilamida del ácido N-crotonil-etilaminobutírico y la dimetilamida del ácido N-crotonil-a-propilaminobutírico, cuya mezcla se expende en el comercio farmacéutico con el nombre patentado de Micoren, por haber proporcionado dicha sustancia farmacológica, así como a R. Nizzola y Compañía, que me facilitó ácido dialilbarbitúrico Dial.

ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO ENTRE ÁCIDO DIALILBARBITÚRICO Y ANALÉPTICOS.

Se entiende por antagonismo farmacológico al efecto contrario que producen dos fármacos al ingresar al organismo y ejercer acción opuesta sobre idénticos elementos celulares o tejidos o sobre territorios orgánicos con funciones opuestas.

En el antagonismo, los efectos contrarios resultan de mecanismos fisiofarmacodinámicos inversos, que deberán incluir variaciones físico-químicas, sin las cuales no pueden explicarse los fenómenos antagonistas y antidóticos.

Son antagonistas estriquina, picrotoxina, succinato de sodio, pentametilentetrazol, anfetamina y barbitúricos, respectivamente. Igualmente atropina y pilocarpina, muscarina y fisostigmina.

Los antagonismos farmacológicos son numerosos, pero la acción neutralizante de dos sustancias de esta clase es casi siempre más o menos imperfecta por la farmacodinamia múltiple de cada medicamento. Así acontece con el antagonismo entre sustancias estimulantes y depresoras del sistema nervioso central, con acción farmacodinámica bastante compleja.

El estímulo producido por grandes dosis de cafeína puede neutralizarse por drogas depresoras; se requerirán sedantes si la excitación cerebral es ligera, pero será necesario hipnóticos si los efectos de la primera son intensos. En cambio, para neutralizar la acción de un hipnótico barbitúrico se puede administrar cafeína; pero si la dosis del barbitúrico está en la zona tóxica, para bloquear su acción será necesario emplear estriquina, picrotoxina, succinato de sodio, pentametilentetrazol o anfetamina.

Los barbitúricos que derivan del ácido barbitúrico o malonil-urea tienen como núcleo fundamental de origen la condensación de la urea con un ácido bibásico, sea malónico o propanoico.

El carácter ácido se debe al hecho de poseer el grupo CH_2 , unido a dos residuos CO electro-negativos, que al hidrogenarse ponen hidrógeno en libertad.

En los barbitúricos, derivados alcoholados de la malonil-urea o ácido barbitúrico, es posible distinguir un núcleo fijador nitrogenado, que en algunos barbitúricos queda con sus hidrógenos fijos y átomos de hidrógeno reemplazados por radicales alcohólicos diversos llamados hipnógenos.

El ácido por sí mismo no posee acción hipnótica, son sus sales, los barbitúricos, las que originan esta acción farmacológica.

A los derivados alcoholados del ácido barbitúrico se les denominó al principio veronales, porque fué el veronal uno de los primeros barbitúricos que se introdujo, con buen éxito, en terapéutica, por FISHER y Von MERING en 1903.

Además de los compuestos elaborados a partir de la malonil-urea existe la serie tiobarbitúrica que ofrece el pentotal sódico.

Los barbitúricos deprimen el sistema nervioso. El efecto sobre el hipotálamo se traduce por sueño y mengua de la actividad neurovegetativa, en especial del simpático. Sobre el mesencéfalo producen disminución o pérdida de los reflejos que contrarrestan la fuerza de la gravedad terrestre, propiedad que se ha utilizado para valorar la intensidad de acción de estas sustancias farmacológicas.

A dosis pequeñas, los barbitúricos disminuyen la actividad motriz y fuerza muscular, deprimen el centro respiratorio bulbar y los centros vasoconstrictores. El efecto sobre la respiración es mucho menor si se le compara con el que pro-

ducen otros hipnóticos, como hidrato de cloral.

Los barbitúricos poseen acción sedativa que se manifiesta sobre las funciones nerviosas (reflejos) y sobre la actividad mental.

Disminuyen la angustia y otros estados emocionales. Por su acción hipnótica se les emplea para combatir el insomnio y por su acción depresora que poseen se usan como anticonvulsivos en la epilepsia.

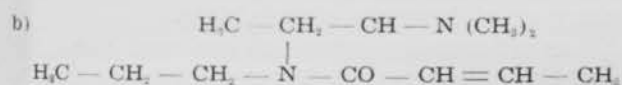
Son estas acciones las que han dado lugar a que con dosis no posológicas se consigan efectos tóxicos, a veces mortales.

Para contrarrestar los efectos tóxicos de los barbitúricos se emplean los analépticos, y entre ellos la asociación de dimetilamida del ácido N-crotonil-a-etilaminobutírico y de dimetilamida del ácido N-crotonil-a-propilaminobutírico, muy parecidos químicamente, obtenidos por DOMENJOZ, FLEISTH y GISYN a base de la bisdietilamida del ácido malónico o del oxálico por alquilación apropiada. Este estimulante de la respiración es un analéptico soluble en agua, alcohol y éter.

Las fórmulas químicas de sus componentes son las que siguen:



Dimetilamida del ácido N-crotonil-a-etilaminobutírico.



Dimetilamida del ácido N-crotonil-a-propilaminobutírico.

Se emplea en solución estéril al 15 por 100 y se presta para inyecciones intravenosas e intramusculares. Ensayos experimentales en conejos, gatos y ratones probaron que ejerce acción antagónica en relación con morfina, ácido dialibarbúrico e hidrato de cloral, según investigaciones de DOMENJOZ, empleando cantidades más o menos similares a las de otros analépticos, mientras que la niketamida y el pentametilentetrazol requieren que se emplee mayor cantidad de miligramos para antagonizar la acción narcótica.

NUKI²⁷ ha observado que tiene acción antagónica sobre el uretano. LEIMDORFER²⁸ y H. CANCHOLA RAZO⁶, de Guadalajara, probaron que en el perro, dosis relativamente pequeñas, amplían la profundidad de la respiración, pero que el efecto analéptico central exige dosis mayor. Al estimular el centro respiratorio aumenta la amplitud de la inspiración y el volumen minuto de sangre que pasa por el pulmón. DOMENJOZ encontró en el gato en estado de narcosis aumento de oxígeno en la sangre arterial. NUKI comprobó en el corazón aislado de gato que intensifica la circulación coronaria. Según CANCHOLA RAZO⁶, la dosis eficaz sobre la respiración y la dosis letal en el gato traqueotomizado es de 1 a 55.

DOMENJOZ estudió en el conejo normal la ac-

ción de este analéptico, comprobando que posee gran "margen terapéutico", o como también se expresa, que posee zona manejable amplia. Así, la dosis eficaz mínima fué de 3 a 5 mg. por kilo de peso, el efecto respiratorio máximo se presentó con dosis de 10 a 30 mg. por kilo de peso de animal; el umbral convulsivo exigió emplear 100 mg. por kilo de peso y la D. L. 50 requirió 250 mg.

Las primeras aplicaciones clínicas del Micoren en casos de intoxicación barbitúrica las realizó en el Hospital Municipal de Kalsruhe el doctor WOLFGANG BENSTZ¹ en 1953.

Entre los pacientes hospitalizados por tentativas de suicidio se reunieron 39 intoxicaciones semigraves con ciclohexeniletilmalonúrea, fenobarbital, bromo-dietil-acetil carbamina, seco-barbital sódico, ácido N-metil-ciclohexenil-metil-barbitúrico, mezcla de alil-iso propil-malonúrea y 3,3-dietil-2-4 dioxotetrahidro piridina. Sin previa selección se trataron 20 de estos pacientes con Micoren y compararon sus efectos con los observados en 19 casos tratados con pentametilentetrazol, dietil-amida del ácido piridín carboxílico, lobelia inflata y desoxifedrina. De los 20 primeros pacientes se salvaron 19 y en el grupo de control sólo en 17 hubo buenos resultados.

Los pacientes intoxicados con hipnóticos se sometieron al tratamiento habitual de lavado gástrico y aceite de ricino, introducidos con sondas, y el tratamiento comenzó cinco horas después del principio de la intoxicación.

Se administró a los pacientes "dosis de orientación" de 5 c. c. de Micoren, en treinta segundos, por vía intravenosa. En los casos semigraves, con inconsciencia, merma de reacción defensiva a estímulos cutáneos, durante la inyección, o poco después, se presentó la primera reacción en forma de bostezos, estornudos, movimiento de frotación a la cara, inquietud motora y apertura espontánea de los ojos. Según el grado de recuperación del sensorio se repitieron las dosis cada media hora.

Para el coma es preferible y económica la inyección rápida de analéptico, con efecto de choque, al tratamiento infraliminar, prolongado, en forma de instilación.

J. S. CARVALHO y A. FLORA⁷ relatan el caso de una joven de dieciocho años, que ingirió gran dosis de dos barbitúricos con el propósito de suicidarse. Ingresó al hospital catorce horas después de intoxicarse, en coma intenso; se le practicó intubación traqueal y se le administraron grandes dosis de dimetilamida micotínica por vía endovenosa, picrotoxina por gota a gota intravenosa y sulfato de estriquina. Como a pesar de ese tratamiento se mantenía el coma y presentaba crisis grave con respiración de tipo Cheynes-Stokes, se recurrió a Micoren, que se administró por vía endovenosa a la dosis de 10 c. c. cada dos horas. En total, la intoxicada recibió 180 c. c. en setenta y seis horas.

Completó el tratamiento 500 mg. de picroto-

xina. Al tercer día apareció por primera vez reflejo positivo de la córnea; la enferma despertó en la tarde, y una semana después abandonó el hospital curada.

En el curso de intoxicación con hipnóticos se recomienda, cuanto más pronto se pueda, romper la barrera del sueño. Dado que los analépticos corrientes se inactivan en el organismo en menos de una hora, generalmente en treinta a sesenta minutos, JONES, DOOLEY y MURPHY¹⁵ recomiendan el choque, porque de ese modo hay considerable concentración de analépticos en la sangre.

En términos generales, la gravedad de la intoxicación con hipnóticos no depende sólo de la constitución y edad del paciente, sino también de la clase y cantidad del hipnótico y, sobre todo, del tiempo transcurrido entre su empleo y el principio del tratamiento.

A. G. POTIER³⁰ estudió en un hombre sano el efecto de 3 c. c. de Micoren por vía endovenosa, comprobando que no tiene influencia sobre el ritmo respiratorio, que aumenta la amplitud de las incursiones respiratorias, así como el volumen minuto de sangre, que de 8,4 pasó a 35. Las pruebas espirométricas que realizó este autor prueban que estimula ante todo la función respiratoria.

H. KUNZE y K. MECHELKE²⁴, en experimentos sobre el aparato circulatorio de 17 sujetos sanos, administrando la sustancia farmacológica por vía endovenosa, comprobaron que aumenta la profundidad respiratoria, que altera en mínima parte la frecuencia de la presión sanguínea, que ofreció ligeras variaciones, y que aumenta la irrigación sanguínea de la piel.

De los resultados clínicos y de las observaciones efectuadas en casos de intento de suicidio tratados con Micoren, se desprende claramente su eficacia terapéutica y la ausencia de efectos secundarios desagradables.

Los pacientes al despertar están despejados, libres de molestias y en estado de ánimo relativamente equilibrado aunque se administren grandes dosis.

Debido a que es atóxico en el hombre, en la Segunda Clínica de Cirugía de la Universidad de Viena, dirigida por el profesor DENK, O. STEINHARDT³⁵ experimentó el Micoren durante y después de la anestesia en las intervenciones quirúrgicas. Las anestias por inhalación resultaron menos profundas y pudieron interrumpirse aumentando la dosis. Fué muy interesante el caso de un hombre de cincuenta y cuatro años, que llegó al hospital en estado de shock muy grave y con anemia. Se le hizo transfusión de sangre, se le anestesió con éter bajo presión y se le sometió a operación. En el momento de suturar la herida cardíaca se presentó apnea, que obligó a inyección intracardiaca de lobelina, sin resultado; en seguida, 3 c. c. de Micoren, gota a gota, por vía endovenosa, que provocó movimientos respiratorios en forma de sacudidas, no obstante que se renovó la narcosis, y des-

pues de vencer la apnea se hizo nueva transfusión de sangre, la respiración se normalizó y la operación terminó sin accidentes.

W. BENSTZ², en 1953, aplicó este nuevo analéptico en el tratamiento de los trastornos de regulación ortostática de la respiración en diversas enfermedades en vista de resultados obtenidos por los experimentos farmacológicos realizados en el hospital de Kalsruhe. El autor experimentó en enfermos con tuberculosis pulmonar, que fueron los que mejor respondieron, demostrando que regula de manera eficaz los trastornos vegetativos de la función circulatoria, y atribuye los éxitos a la acción estimulante sobre la respiración y la circulación y al efecto tonificante sobre el sistema vascular periférico.

SALVADOR RUBIRALTA³², de Méjico, en 1955 sometió a ensayo clínico esta sustancia farmacológica en enfermas ginecopáticas sometidas a intervenciones quirúrgicas, combatiendo la detención respiratoria que accidentalmente puede presentarse en el período postanestésico y también durante la anestesia.

El mismo autor mejicano refiere que en 48 casos de niños recién nacidos con manifestaciones asfícticas, empleó un cuarto de ampolla de Micoren, obteniendo resultados magníficos. La técnica que utilizó SALVADOR RUBIRALTA fué la de inyectar en la vena del cordón umbilical la sustancia farmacológica, seguida de expresión del mismo hacia el ombligo, para conseguir que penetre en el torrente circulatorio.

Estas referencias permiten sostener que este analéptico posee acción farmacológica evidente, que tiene amplia zona manejable y que combate eficazmente la intoxicación barbitúrica.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

He usado el perro como animal de laboratorio por ser más apropiado para los registros gráficos y de fácil adquisición.

La investigación comprendió:

1. Determinación de la dosis hipnótica y narcótica del ácido dialilbarbitúrico.
2. Determinación de la dosis convulsiva de la dimetilamida del ácido N-crotonil-a-etilaminobutírico.
3. Comprobación de la acción antagónica del Micoren en la depresión producida por el ácido dialilbarbitúrico.

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS HIPNÓTICA Y NARCÓTICA DEL ÁCIDO DIALILBARBITÚRICO.

Usé el ácido dialilbarbitúrico de la Ciba Pharmaceutical Products, de los Estados Unidos, proporcionado gentilmente por R. Nizzola y Compañía, sus representantes en Lima.

ROGELIO CARRATALÁ⁴, de Buenos Aires, determinó la dosis hipnótica de algunos barbitúricos.

que llama dosis eficiente, y la dosis mínima en el perro, estudiando la cantidad por kilo de peso.

En el cuadro que sigue se aprecian sus comprobaciones:

DOSIS MINIMA LETAL DE BARBITURICOS SEGUN R. CARRATALA

	Veronal	Luminal	Amital	Dial
Dosis administrada por kilo de peso	0,500 g.	0,300 g.	0,090 g.	0,180 g.
DOSIS EFICIENTE				
	Veronal	Luminal	Amital	Dial
Dosis administrada por kilo de peso	0,120	0,050	0,025	0,030
Promedio de duración de sueño	5,30' horas.	4,40' horas.	5,10' horas.	6 horas.

La dosis hipnótica del ácido dialilbarbitúrico por vía intravenosa la investigué en el perro usando dosis crecientes, partiendo de 15 mg. por

kilo de peso, hasta conseguir que el animal durma, cosa que se obtuvo con 25 mg. Va en seguida al protocolo de la investigación:

Perro núm.	Peso en kilos	Dosis por kilo	S I N T O M A S	Resultado
1.	10,2	15 mg.	Ligera paresia extremidades posteriores	No duerme.
2.	10,2	20 "	Paresia extremidades con pequeño mareo ...	No duerme.
3.	9,4	25 "	Paresia ambas extremidades y mareo	Duerme a los 25 minutos.
4.	5,8	30 "	Síntomas iguales que el anterior	Duerme a los 15 minutos.
5.	23	30 "	Síntomas iguales que el anterior	Duerme a los 12 minutos.
6.	23	30 "	Síntomas iguales que el anterior	Duerme a los 9 minutos.

Estas comprobaciones demuestran que las dosis de 15 y 20 mg. de ácido dialilbarbitúrico administradas por vía venosa al perro no son hipnóticas, pues sólo el animal tuvo ligero atontamiento sin provocarle sueño. Con 25 mg. por kilo de peso, el animal comenzó a perder el equilibrio, entró en estado de "borrachera barbitúrica", como la llama FERNÁNDEZ DE SOTO¹⁴, y durmió a los veinticinco minutos después de aplicar la inyección. A la dosis de 30 mg. el animal presentó paresia de las extremidades posteriores y anteriores para entrar en estado de hipnosis a partir de quince minutos, permaneciendo los animales en posición de decúbito lateral, conservando el reflejo óculoparpebral y disminuyendo el tono muscular. Este estado duró de dos a cinco horas, después de las cuales despertaron, conservando todavía el efecto del hipnótico, que se traduce por desequilibrio en el momento de caminar, pero se recuperan gradualmente hasta llegar a su estado normal.

Durante este experimento comprobé que algunos perros, después de una hora de sueño, comenzaban a temblar, posiblemente porque disminuyó la temperatura del animal, por alteración del centro nervioso termorregulador.

He comprobado también que a los perros con mayor peso el ácido dialilbarbitúrico causa mayores estragos, pues tras dormir cinco horas, el efecto de la sustancia farmacológica dura hasta

el día siguiente; en cambio, en los perros de menor peso el efecto es menor.

La dosis narcótica del ácido dialilbarbitúrico en el perro la estudió ESTRELLA CASTILLO ALZAMORA⁵, de Lima, en 1946, encontrando que es de 0,075 g. por kilo de peso.

Después de varios experimentos he comprobado que con dosis de 0,065 g. se obtienen los mismos síntomas que con 0,075 g. por kilo de peso.

Los síntomas que presentaron los perros diez minutos después de administrar por vía venosa ácido dialilbarbitúrico, fueron: estado de narcosis, que a los veinte minutos fué profunda, pues el animal no responde a la estimulación de los reflejos; la respiración, que era de 26 incursiones por minuto, disminuyó hasta ocho respiraciones en el mismo espacio de tiempo, y la presión arterial siguió la misma evolución.

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS CONVULSIVA DE LA DIMETILAMIDA DEL ÁCIDO N-CROTONIL-A-ETILAMINO BUTÍRICO.

He determinado la dosis convulsiva a partir de 15 mg. de Micoren por kilo de peso.

Se usó un lote de ocho perros, conforme se puede apreciar en el protocolo que va en seguida:

Perro número	Peso en kilos	Dosis por kilo	E F E C T O S
1.	11,200	15 mg.	Ligera excitabilidad y creciente secreción salivar.
2.	11,000	30 "	Síntomas anteriores, más náuseas y vómitos.
3.	7,000	37,5 "	Síntomas anteriores, con temblores del cuerpo y espuma por la boca.
4.	5,600	45 "	Síntomas anotados y convulsiones a los siete minutos.
5.	5,400	52,5 "	Convulsiones repetidas.
6.	16,500	60 "	Murió después de la primera convulsión.
7.	17,000	67,5 "	Murió.
8.	8,600	75 "	Murió.

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

Perro número 1: Al recibir 15 mg. por kilo de peso, por vía endovenosa, presentó ligera excitación, respiración más profunda y aumento de secreción salivar. Perro número 2: También presentó inquietud; además, náuseas y vómitos. Perro número 3: La excitación se acompañó de pequeños temblores del cuerpo, la secreción salivar fué abundante, llegándose a formar espuma en la boca; el animal se volvió huraño y buscó dónde esconderse. Perro número 4: Presentó los mismos síntomas, con fuertes temblores, que fueron reemplazados por convulsiones, que duraron algunos segundos; pasada esta reacción, el animal quedó como cansado, con el cuerpo hipersensibilizado, normalizándose su estado a medida que pasó la acción del analéptico. Perro número 5: Con dosis de 52,5 por kilo de peso, presentó convulsiones repetidas, violentas, y algunos animales en el curso de las convulsiones murieron por asfixia. Perros números 6, 7 y 8: Con dosis de 60, 67,5 y 75 mg. por kilo de peso presentaron convulsiones inmediatas y el animal murió con las últimas dosis en forma violenta o minutos después.

La dosis convulsiva según estos resultados fué de 45 mg. por kilo de peso en el perro; debo advertir que esta dosis la toleran mejor los perros de poco peso (de 5 a 12 kilos); en cambio, en los perros con más de 15 kilos, la sustancia farmacológica produjo mucho estrago; así, en un perro que pesaba 22 kilos no se pudo inyectar la dosis que le correspondía, porque antes de terminar la inyección sobrevinieron convulsiones; otros perros soportaban la dosis, pero las convulsiones se repitieron hasta tres veces.

INVESTIGACIÓN DE LA ACCIÓN ANTAGÓNICA DEL MICOREN EN LA DEPRESIÓN PRODUCIDA POR EL ÁCIDO DIALILBARBITÚRICO.

Para comprender el efecto antagónico del Micoren en la depresión producida por el ácido dialilbarbitúrico controlé primero el tiempo que dura el sueño producido por una dosis hipnótica de ácido dialilbarbitúrico en un lote de seis perros, y luego con descanso de cuatro días se les

administró por vía endovenosa la dosis correspondiente, conforme puede comprobarse en el protocolo que va en seguida:

Perros número	Peso en kilos	Dosis por kilo ác. dialilbarbitúrico	Tiempo de duración hipnosis
1.	12,400	0,030 g. por kilo.	2 horas.
2.	14,200	0,030 " "	1 hora 50'
3.	16,600	0,030 " "	5 horas 30'
4.	16,600	0,030 " "	5 horas.
5.	22,600	0,030 " "	4 horas 30'
6.	18,000	0,030 " "	5 horas 50'

Perros número	Peso en kilos	Dial Dosis por kilo	Micoren Dosis por kilo	Tiempo duración hipnosis
1.	12,200	0,030 g.	0,045 g.	1 hora.
2.	13,400	0,030 "	0,045 "	1 hora 30'
3.	16,000	0,030 "	0,045 "	4 horas.
4.	16,200	0,030 "	0,045 "	4 horas 20'
5.	22,000	0,030 "	0,045 "	4 horas.
6.	16,000	0,030 "	0,045 "	6 horas 50'

Los resultados obtenidos comprobaron lo siguiente:

Perro número 1: En estado de hipnosis barbitúrica, al administrarse dosis convulsiva de Micoren se presentaron ligeros temblores en el cuerpo y el sueño se redujo escasamente a una hora y se mantuvo despierto, pero sin recuperarse del todo. Perro número 2: En hipnosis barbitúrica, después de dosis convulsiva de Micoren, se presentaron ligeros temblores en el cuerpo, se despertó inmediatamente, se paró mientras duró la acción estimulante y después quedó dormido, pero con mayor sensibilidad, porque al menor ruido levanta la cabeza. Perros números 3, 4 y 5: La cantidad de Micoren para recuperarse fué insuficiente porque el efecto del hipnótico los hizo dormir más tiempo.

La acción depresora producida por la dosis narcótica del ácido dialilbarbitúrico se registró mediante el manómetro de mercurio de Ludwig, eligiéndose la arteria femoral; se aplicó anestesia local con Xilocrón, a fin de que no interfiriera la acción de la anestesia con la acción depre-

sora del barbitúrico. También se registraron los movimientos respiratorios mediante el neumógrafo de Marey.

Después de inyectar dosis narcótica del ácido dialilbarbitúrico se produce disminución de la presión arterial y de la respiración, que de 20 respiraciones por minuto disminuyó a 12 en el mismo espacio de tiempo. Una vez que el animal estuvo en completa narcosis se le inyectó una dosis convulsiva de Micoren, comprobándose que disminuye ligeramente la presión para luego aumentar hasta la normal; la respiración se tornó profunda, aumentando el ritmo de 12 a 20 por minuto. La acción restauradora del analéptico se mantuvo mientras actuó, que fué más o menos de quince a veinte minutos; después volvió a imperar la acción depresora del barbitúrico, por lo que se volvió a inyectar nueva dosis de Micoren, que nuevamente produjo los mismos efectos que la primera dosis, pero se agregaron temblores en el cuerpo y la respiración se hizo más profunda; como el animal estaba hipersensible, se le volvió a inyectar nueva dosis de ácido dialilbarbitúrico; entonces la presión volvió a disminuir, pero esta vez ya no se recuperó, muriendo el animal por parálisis de la respiración, aunque por unos segundos se sentían en forma débil los latidos cardíacos.

Para interpretar los resultados de investigación que tratan de comprobar si existe antagonismo farmacológico entre ácido dialilbarbitúrico y Micoren, es necesario exponer el plan de la investigación. Se trató de conocer la duración del sueño en perros que recibieron dosis hipnótica y la letalidad de los que fueron intoxicados. En seguida se administró Micoren para conocer cómo influye el analéptico sobre el sueño barbitúrico, acortando su duración, y cómo disminuye la letalidad de los perros. Además, se investigó la dosis convulsiva del Micoren para no administrar más de la dosis tolerable, a fin de evitar las convulsiones, que producen depresión secundaria que prolonga el tiempo que el animal necesita para recuperarse.

El Micoren, por los resultados obtenidos, es analéptico que antagoniza la acción deprimente e hipnótica del ácido dialilbarbitúrico. Su cualidad más destacada es el estímulo del centro nervioso respiratorio que combate la anoxia.

El Micoren a la dosis de 0,045 g. por kilo de peso disminuye a la mitad de duración el efecto hipnótico del ácido dialilbarbitúrico. Los autores peruanos que estudiaron el antagonismo entre barbitúricos y diversas sustancias farmacológicas, desde JOSÉ CRUZ CORNEJO⁸, han tratado de hallar un fármaco que antagonice la acción depresora (hípica) y letal de los barbitúricos.

CRUZ CORNEJO estudió en 1945 la acción antagónica entre estriquina y barbitúricos, comprobando que disminuyó la letalidad en la intoxicación por feniletilmalonilúrea. ESTRELLA CASTILLO ALZAMORA⁹, en 1946, investigó el antagonismo farmacológico entre estriquina y áci-

do dialilbarbitúrico, encontrando que la dosis hipnótica y tóxica es de 0,030 g. y de 0,075 g. por kilo de peso, respectivamente, y que la estriquina acorta la hipnosis y disminuye los efectos letales. WENCESLAO TEJEDA¹⁰, en 1948, puso en evidencia el antagonismo farmacológico entre picrotoxina y barbitúricos. En 1950, RAQUEL GHILARDI MEZZICH¹¹ comprobó en forma experimental el antagonismo entre succinato de sodio y barbitúricos. OTTO GIUSTI LA ROSA¹², en 1951, probó que existe antagonismo farmacológico entre pentametilenotetrazol y pentobarbital, y BERTHA GONZÁLEZ PICKMANS¹³, en el mismo año, estudió el antagonismo entre anfetamina y ácido dialilbarbitúrico y tiobarbiturato (1, metil-bitil-etil sódico).

De estos trabajos peruanos interesan, como se comprende, los que se llevaron a cabo con analépticos, por ser el Micoren droga de esta clase de acción farmacodinámica; pero fuera de este análisis discriminativo debe prestarse atención a la dosis del analéptico que es capaz de antagonizar al barbitúrico y los efectos secundarios que el analéptico puede producir.

W. BENSTZ¹⁴, en 1953 y 1954, en Suiza, estudió las cualidades analépticas del Micoren, encontrando que compensa el déficit respiratorio causado por 0,02 g. de morfina, y que en sujetos aparentemente sanos y enfermos la circulación de la sangre no se altera, pues el pulso se mantiene en el ritmo que tenía y la tensión arterial tampoco ofrece variación, salvo ligerísimo incremento.

H. KUNZE y K. MECHOLKE¹⁵ estudiaron la acción de Micoren en la embarazada, y A. G. POTIER¹⁶ experimentó la acción de esta sustancia farmacológica en el hombre sano, comprobando que la inyección de 3 c. c. de Micoren por vía intravenosa no influye sobre el ritmo respiratorio, aumentando de modo evidente la amplitud y el volumen minuto de sangre que circula, que de 8,4 pasa a 35,1.

Para contrarrestar el efecto hipnótico del ácido dialilbarbitúrico se administró Micoren a la dosis de 45 mg. por kilo de peso, comprobándose que disminuye el tiempo de la narcosis y que no se presentan efectos secundarios.

CONCLUSIONES.

1.^a Se estudió el antagonismo farmacológico entre dimetilamida del ácido N-crotonil-etilaminobutírico y dimetilamida del ácido N-crotonil-a-propilaminobutírico y ácido dialilbarbitúrico.

2.^a Esta sustancia farmacológica es analéptico cardiorrespiratorio que contrarresta la depresión de los barbitúricos y los efectos hipnóticos de dosis mayores.

3.^a La dosis sedante del ácido dialilbarbitúrico es de 30 mg. por kilo de peso y la dosis narcótica es de 65 mg. por kilo de peso.

4.^a La dosis convulsiva de Micoren por vía endovenosa es de 45 mg. por kilo de peso.

5.^a Cuando el Micoren se administra en dosis inferiores a la necesaria, resulta ineficaz para neutralizar la acción hipnótica de los barbitúricos, aunque se comprueba que mejora el ritmo y la amplitud respiratoria.

6.^a Las dosis grandes de Micoren provocan convulsiones, originando depresión secundaria, que prolonga el tiempo que se necesita para que los animales se recuperen.

BIBLIOGRAFIA

1. BENSTZ WOLFGANG.—Die Medizinische, 35, 1.115, 1953.
2. BENSTZ WOLFGANG.—Die Medizinische, 36, 510, 1954.
3. BUCKMAN, J.—Brit. Med. J., 2, 203, 1955.
4. CARRATALÁ, ROGELIO.—Los barbitúricos (estudio toxicológico), pág. 41. Buenos Aires, 1933.
5. CASTILLO ALZAMORA, ESTRELLA.—Antagonismo farmacológico: Acido dialilbarbitúrico-estricnina. Tesis presentada en la Facultad de Farmacia, Lima, 1946.
6. CANCHOLA RAZO, H.—Estudio experimental de la acción analéptica de algunos derivados del ácido crotonil. Guadalajara, 1955.
7. CARVALHO, J. S. y FLORA, A.—J. do Médico, 15, 428, 1955.
8. CRUZ CORNEJO, JOSÉ.—Crónica Médica, 62, 129, 1945.
9. CLEMMENSEN, CARL.—Acta Méd. Scand., 148, 83, 1954.
10. DALTON, H. W.—Lancet, 2, 469, 1950.
11. DRIPPS ROBERT, D.—J. Am. Med. Ass., 139, 148, 1949.
12. ECKENHOFF JAMES, E., SCHMIDT, CARL F., DRIPPS ROBERT y SEYMUR KETY, S.—J. Am. Med. Ass., 139, 780, 1949.
13. ECHEVESTE ORTEGA, R. A.—El Micoren en la asfixia del recién nacido. Guadalajara, 1955.
14. FERNÁNDEZ DE SOTO.—Farmacognosia, 5, 113, 1947.
15. JONES WARREN, A., DOOLEY, JAMES y MURPHY, JOHN, R.—J. Am. Med. Ass., 143, 884, 1950.
16. GHILARDI M., RAQUEL.—Crónica Médica, 67, 3 y 25, 1950.
17. GIUSTI LA ROSA, OTTO.—Crónica Médica, 70, 129, 1953.
18. GOODMAN, L. y GILMAN, A.—Bases farmacológicas de la terapéutica, 1, 295. México, 1945.
19. GONCALVES LAFORTE.—Medicina e Cirugía, 27, 17, 1956.
20. GONZÁLEZ PICKMANS, BERTHA.—Crónica Médica, 71, 137, 1954.
21. GUTIÉRREZ NORIEGA, CARLOS.—Farmacología y sus aplicaciones terapéuticas, 139. Lima, 1950.
22. GUERRA PÉREZ, FRANCISCO.—Farmacología experimental, 224. México, 1946.
23. HOUSSAY, B. H.—Guía de trabajos de fisiología, 133. Buenos Aires, 1941.
24. KUNZE, H. y MEHELKE, K.—Rev. Port. d'Obst., 6, 333, 1953.
25. LEIMDORFER, A.—Arch. Internat. Pharmacod., 100, 323, 1955.
26. MAYER HANS, H. y GOTLIEB, R.—Farmacología experimental, 135. Madrid, 1930.
27. NUKI, B.—Jap. J. Exp. Med., 32, 1955.
28. NILSSON, E. y EYRICH, B.—Act. Méd. Scand., 139, 127, 1951.
29. N. N.—América Clínica, 30, 272, 1957.
30. POTIER, A. G.—Contribution à l'étude d'un nouvel analéptique, Préparation G₆ 668, ou Micorene, Paris, 1955.
31. ROSELLÓ HÉCTOR, J.—Terapéutica clínica y farmacodinamia, 3, 1.222. Montevideo, 1945.
32. RUBIRALTA, SALVADOR.—Prensa Méd. Mex., 20, 100, 1955.
33. ROCHE, L. y MARIN, A.—Rev. Lyonnaise Med., 6, 951, 1957.
34. SOLLMAN TORALD.—Farmacología y sus aplicaciones a la terapéutica y toxicología, 285. Barcelona, 1949.
35. STEINHARD, O.—J. do Médico, 22, 1.385, 1953.
36. TEJADA GARCÍA, WENCESLAO.—Crónica Médica, 65, 44, 1946.

SUMMARY

1. Pharmacological antagonism between N-crotonyl-a-ethyl-aminobutyric acid dimethylamide, N-crotonyl-a-propylaminobutyric acid dimethylamide and diallylbarbituric acid was studied.

2. This drug is a cardio-respiratory analeptic counteracting depression induced by barbiturates and hypnotic effects of larger doses.

3. The sedating dose of diallylbarbituric acid is 30 mg. per kg. of body weight; the narcotic dose is 65 mg. per kg. of body weight.

4. The convulsant dose of Micoren by intravenous route is 45 mg. per kg. of body weight.

5. When Micoren is given in lower doses than necessary it proves ineffective in neutralizing the hypnotic action of barbiturates, although it was found that the respiratory amplitude and rate improved.

6. Large doses of Micoren induce convulsions and give rise to secondary depression which prolongs the period required for the recovery of animals.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird die pharmakologische Gegenwirkung von Dimethylamid der N-Krotonyl-a-ethylaminobuttersäure, Dimethylamid der N-Krotonyl-a-propylaminobuttersäure und Diallylbarbitursäure eingehend untersucht.

2. Es handelt sich um eine pharmakologische Substanz mit analeptischer Wirkung auf Herz und Atmung, welche der Depression von kleinen Dosen und der hypnotischen Wirkung grösserer Dosen von Barbiturmitteln entgegenwirkt.

3. Die sedative Dosis von Diallylbarbitursäure beträgt 30 mg. pro Kilo Körpergewicht und die narkotische Dosis 65 mg. pro Kilo Körpergewicht.

4. Die krampferregende Dosis des intravenös verabreichten Micoren beträgt 45 mg. pro Kilo Körpergewicht.

5. Wird Micoren in kleineren Dosen als erforderlich ist verabreicht, so ist keine neutralisierende Wirkung des Mittels auf den hypnotischen Effekt der Barbitursubstanzen zu beobachten, obwohl eine Besserung im Rhythmus und in der Atmungsbreite beobachtet wird.

6. Grosse Dosen von Micoren rufen Konvulsionen hervor mit sekundären Depressionserscheinungen, wodurch die Zeitspanne die zur Erholung der Tiere erforderlich ist, verlängert.

RÉSUMÉ

1. Etude de l'antagonisme pharmacologique entre diméthylamide de l'acide N-crotonil-a-éthylaminobutyrique et diméthylamide de l'acide N-crotonil-a-propylaminobutyrique et acide diallylbarbiturique.

2. Cette substance pharmacologique est analeptique cardio-respiratoire qui contrecarre la dépression des barbituriques et les effets hypnotiques de plus fortes doses.

3. La dose sédatrice de l'acide diallylbarbiturique est de 30 mg. par kg. de poids et la dose narcotique est de 65 mg. par kg. de poids.

4. La dose convulsive de Micoren par voie endoveineuse est de 45 mg. par kg. de poids.

5. Lorsqu'on administre le Micoren à des doses inférieures aux nécessaires il résulte inefficacité pour neutraliser l'action hypnotique des barbituriques quoiqu'on observe qu'il améliore le rythme et l'ampleur respiratoire.

6. Les fortes doses de Micoren provoquent des convulsions produisant des dépressions secondaires, qui prolongent le temps dont ont besoin les animaux pour se récupérer.