

## RÉSUMÉ

La floridzine produit de la glucosurie sans hyperglucémie par inhibition de la réabsorption tubulaire comme il a été démontré il y a bien longtemps, mais dans des expériences prolongées chez des rats les A. A. démontrent qu'à la longue elle produit de même de l'hyperglucémie et par conséquence une véritable diabète qui n'est pas dûe uniquement à cette action sur la perméabilité rénale. La néphrectomie bilatérale sur l'animal floridzique démontre constamment une double action sur la glucémie, d'abord une phase hypoglucémique et ensuite une autre hyperglucémique jusqu'à la mort urémique. On discute le signifié de cette découverte qui est assimilée à l'effet visible dans l'intoxication aloxanique et qui confirme une fois de plus le rôle du rein dans le métabolisme hydrocarbonné et dans la régulation de la glucémie.

## ESTUDIOS SOBRE LA ACTIVACION DE LOS OCCITOCICOS

*Primera Comunicación: Sobre la acción de la Novocaína en la respuesta del útero a la hormona occitocica retrohipofisaria.*

J. BOTELLA LLUSIÁ  
y A. MALDONADO DEL CASTILLO

De la II Clínica Ginecológica de la Facultad de Medicina de Madrid y de la Maternidad Provincial. Servicio del Profesor Dr. BOTELLA LLUSIÁ.

## INTRODUCCIÓN.

La posibilidad de activar la respuesta uterina a determinados occitocicos, hace largo tiempo que nos es conocida. Ya son clásicos los descubrimientos de KNAUS y COURRIER, que demostraron cómo la coneja, sometida a la acción de la hormona estrógena (propia o inyectada), presenta en su útero una respuesta occitocica mucho mayor frente a la pituitrina.

En la rata (POMPEN, 1932), en la coneja (REYNOLDS, 1931) y en la mona (DICKINSON, 1937), han podido demostrar la activación de la contractilidad uterina frente a los occitocicos durante el estro. En la mujer, KNAUS (1935) ha demostrado durante la ovulación también un aumento en la respuesta uterina.

Inversamente, la acción excitadora o sensibilizadora de los estrógenos ha sido puesta de relieve por MARRIAN y NEWTON (1933) y por ROBSON (1933) en el animal, y por KOHN (1937) y BICKERS y MAIN (1941) en la mujer.

En la clínica esta acción sensibilizante-occitó-

cica de los estrógenos ha sido utilizada muy ampliamente (AARVAY, 1935; WOBKER, 1939-40; SIEVERS y SCHENZ, 1940). De este modo la foliculina ha podido ser aconsejada como occitocico (BOTELLA LLUSIÁ, 1945). Pero donde ha alcanzado, sobre todo, más extensión esta propiedad foliculínica, ha sido en la sensibilización del útero para la inducción artificial del parto (v. L. BOTELLA-LLUSIÁ, 1946).

En tiempos recientes, VELÁZQUEZ, GARCÍA DE JALÓN y BAYO (1945-46) han descubierto también otra acción sensibilizante del útero frente a la pituitrina. Se trata de la acción de la novocaína, que en concentraciones de 1/20.000 a 1/15.000, en el baño de infusión, es capaz de aumentar notablemente la respuesta occitocica del útero aislado frente a la hormona post-hipofisaria. En investigaciones posteriores, estos mismos autores han realizado la así llamada "diseción farmacológica" de la molécula de novocaína en lo que a esta acción sensibilizante se refiere, y han encontrado que, mientras el ácido para-aminobenzoico tiene una acción débilmente occitocica, el dietil-amino-etanol es la fracción que sensibiliza al útero a la acción de la pituitrina.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Si bien las experiencias de sensibilización del útero mediante la hormona estrógena han sido ampliamente llevadas a la clínica, donde han encontrado una completa confirmación, en cambio estos hechos experimentales descritos por los farmacólogos españoles ni han sido llevados a la especie humana, ni siquiera han sido confirmados por otros autores en terreno experimental, lo cual nos obliga, por una parte, a investigar en este mismo sentido con un fin meramente confirmatorio, y por otro lado, a estudiar la aplicación clínica posible de tales hechos. Nos hemos planteado, pues, un estudio experimental y clínico acerca de la acción de la novocaína sobre el útero humano. Este estudio se divide en dos partes, una experimental, sobre tiras de útero humano aislado, y otra clínica, en 66 partos estudiados, con registro gráfico de las contracciones.

## Parte experimental.

## a) Material y métodos:

Para ensayar la acción de la novocaína sobre el útero hemos empleado tiras de útero humano "in vitro". El material, procedente de hysterectomías ginecológicas en el caso de úteros no grávidos, y de cesáreas en caso de úteros grávidos, fué recogido muy fresco, inmediatamente después de la intervención. Un material especialmente favorable lo suministran las tiras tomadas de miometrios hiperplásicos, en casos de metropatía hemorrágica, y también las que se excinden del miometrio sano que circunda, formando cápsula, a los miomas uterinos. El material de cesárea debe ser tomado en cesáreas segmentarias, sobre todo de tipo transverso; se toman pocas fibras musculares y muchos elementos elásticos, con lo cual las contracciones no son tan eficaces

ni tan claras. Con objeto de poder manejar material muy reciente, se montó un dispositivo farmacológico en la vecindad del quirófano, para poder montar las tiras de útero, nada más extirpadas. Estas eran recogidas en un tubo de ensayo con líquido de Tyrode a 37°, con barboteo de oxígeno. Una vez montados los trozos de útero en su bañito correspondiente y unidos a la palanca inscriptora debidamente contrapesada, se dejaban reposar durante dos horas, al cabo de las cuales empezaban a presentar actividad contractil espontánea y buena respuesta a las drogas, que duraba próximamente una hora u hora y media más. No hemos empleado en ningún caso la técnica de aplazamiento del montaje conservando el material a 4°, tal como lo hacen Gunn y Russell (1946) y en España Ruiz-Gijón y Parache

(1947), por creerlo desfavorable para las buenas condiciones funcionales del músculo. Asimismo no hemos usado la solución de Locke, empleada por estos autores.

### b) Resultados:

La acción de la novocaína sobre el útero humano aislado ha sido ensayada en un total de 28 tiras de útero, con las cuales se practicaron hasta un total de 45 pruebas farmacológicas bajo diferentes condiciones. La distribución de estos experimentos y los resultados arrojados se ponen de manifiesto en la tabla 1.

TABLA 1.—PARTE EXPERIMENTAL

Tiras de útero humano aislado, en líquido de Tyrode a 37°. Capacidad del baño, 250 c. c.

Condiciones del experimento	Número de pruebas	RESULTADOS
Utero no grávido. Novocaína al 1 por 100, 0,01 c. c.	10	Ninguna acción.
Utero no grávido. Pituitrina Ibys, 0,01 unidad V.	10	Acción occitócica nula o muy débil.
Utero no grávido. Novocaína al 1 por 100, 0,01 c. c. + pituitrina (Ibys), 0,01 unidad V.	10	Fuerte acción occitócica con elevación del tono basal y producción de contracciones espontáneas.
Utero grávido. Novocaína al 1 por 100, 0,01 centímetro cúbico.	5	Ninguna acción
Utero grávido. Pituitrina Ibys, 0,01 unidad V.	5	Acción occitócica débil.
Utero grávido. Novocaína al 1 por 100, 0,01 centímetro cúbico + pituitrina (Ibys) 0,01 unidad V.	5	Fuerte acción occitócica con elevación del tono basal y producción de contracciones espontáneas.

Para poner en evidencia de una manera gráfica los resultados obtenidos, reproducimos también tres trazados quimográficos (figs. 1, 2 y 3). Las conclusiones que podemos obtener del examen de estos ensayos son las siguientes: la novocaína sola no parece poseer ninguna actividad sobre el útero humano aislado. Ni en el útero grávido, ni tampoco fuera del estado de gestación, se observa ningún efecto. En esto se diferencia del útero de los roedores, en los que la novocaína posee un efecto occitócico, aunque débil. Ya veremos en la discusión de estos hallazgos cómo puede explicarse esta diferencia de comportamiento por la distinta distribución de la inervación colinérgica y adrenérgica en el útero humano y en el de los roedores.

Tanto en úteros grávidos como no grávidos, una centésima de unidad Voegtlin de extracto retrohipofisario (IBYS) producía tan sólo una acción occitócica débil (capacidad del baño, 250 centímetros cúbicos). En cambio, si esta misma dosis de hormona occitócica era añadida a un

útero tratado previamente con 0,1 c. c. de solución de novocaína al 1/1.000 (cantidad muy pequeña), esto bastaba para transformar la respuesta occitócica débil en contracciones intensas y muy ostensibles. No es fácil evaluar en cuánto intensifica la novocaína la acción pituitrínica, pero probablemente no nos engañamos mucho si decimos aproximadamente que la triplifica (véanse las figs. 1, 2 y 3).

Así, pues, podemos afirmar que la novocaína se comporta en el útero humano como un *sensibilizador de la fibra muscular a la acción de la hormona occitócica retrohipofisaria*. De las dos acciones, directamente occitócica y sensibilizadora, descritas por VELÁZQUEZ, en el útero de los roedores, sólo la segunda es comprobable en el útero humano.

Nos parece del más alto interés esta conclusión, que nos ha de permitir en el futuro muy importantes aplicaciones prácticas de esta asociación medicamentosa.

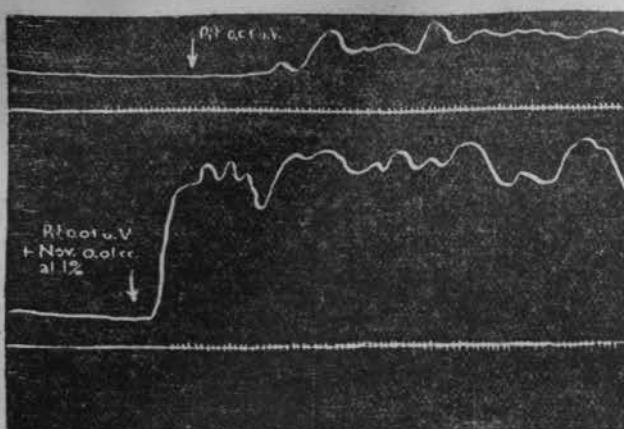


Fig. 1.—Tira de útero aislado no grávido. Tyrode a 37°. Capacidad del baño, 2'0 c. c. La gráfica de debajo es continuación de la de arriba, mediando entre ambas un lavado. Obsérvese la escasa acción de 0.01 unidades de Pituitrina sola y reforzada con 0.01 c. c. de Novocaina al 1 por 100.

#### Parte clínica.

##### a) Material y métodos:

Para probar en la clínica la acción de la novocaina, y de ésta en combinación con la pituitrina sobre el útero, elegimos parturientes de la Maternidad Provincial, Servicio del Doctor Prof. BOTELLA LLUSIÁ. En la mayoría de los casos se trataba de multiparas, pues en las primíparas el temor de desencadenar una hipertonia o una tetania uterina nos hizo ser muy cautos en ensayar la medicación. No obstante, algunas mujeres eran también primerizas. Se eligieron casos de típica indicación de inyectar pituitrina, es decir, las postimerías de la dilatación y el período expulsivo en mujeres con atonía primaria o secundaria de las contracciones. La pituitrina inyectada fué la hipopituitina de la casa Iby, y en los últimos casos el Infundin de la casa Burroughs & Wellcome. La cantidad administrada fué de 1 a 2 unidades Voegtlin, que en la mayoría de los casos es incapaz de producir por sí sola contracciones, o a lo sumo, contracciones muy débiles. La novocaina fué administrada en forma subcutánea, epidural e intravenosa, unas veces sola y otras veces asociada a la pituitrina. En total se ensayaron 66 ca-

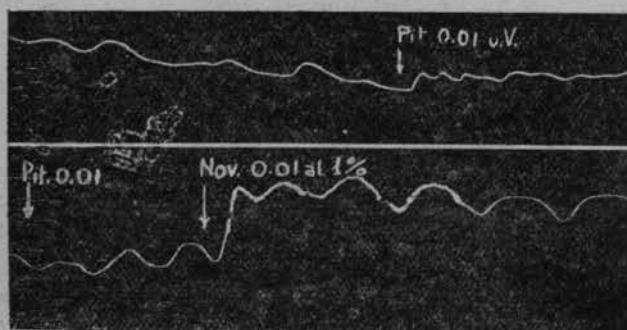


Fig. 2.—Útero humano grávido a término. Todo igual que en la figura anterior.

sos clínicos, con una ordenación de las pruebas tal y como puede verse en la tabla 2.

Toda apreciación subjetiva del modo de obrar de una droga uterina durante el parto está sometida a numerosas causas de error derivadas del criterio del observador. Al mismo tiempo se pueden tomar como efectos de la medicación fenómenos que lo son sólo aparentemente. Una droga occitocica nos puede parecer muy eficaz si acelera el parto, acortando la duración de sus períodos. Ahora bien: una aceleración semejante puede ser producida por causas que nada tengan que ver con la droga inyectada, y en muchas ocasiones, un parto lento, sin que nosotros administremos ningún remedio, se acelera espontánea y repentinamente. Quiere decirse con todo esto que sólo registrando las contracciones uterinas en un trazado quimográfico podremos obtener una demostración clara y objetivable de su acción. No es ocasión de revisar aquí los diferentes métodos de registro de las contracciones del parto. Sólo diremos que cualquier procedimiento de *tocografía interna* debe ser proscrito

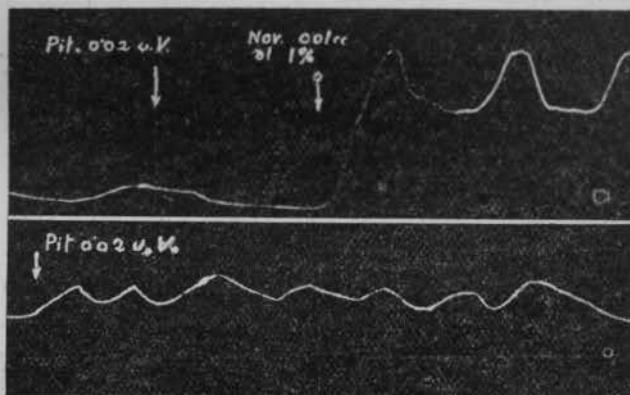


Fig. 3.—Útero humano grávido a término. Tyrode a 37°. Capacidad del baño, 250 c. c. Adición de 2 U. V. de Pituitrina + 0.01 c. c. de Novocaina al 1 por 100, lavado (sigue la gráfica debajo), adición de 2 U. V. de Pituitrina sin Novocaina. Nótense la diferencia.

por las molestias y, sobre todo, los peligros que puede ocasionar. Se han extendido, por tanto, universalmente el empleo de la *tocografía externa*, para cuya práctica existen numerosos aparatos, todos los cuales tienen semejante fundamento. Nosotros hemos empleado el Histerotonógrafo de FREY (1933) en forma "tonográfica", es decir, sin el empleo del aditamento circular de madera (v. GARCÍA-FUNCASTA, 1945). El aparato ha sido ligeramente modificado por VILAR y BOTELLA, con la supresión del papel ahumado y la creación de una gráfica en la que se registra el tiempo por radios (cada minuto son 6 grados) y el tono por círculos concéntricos. Con este medio hemos podido obtener trazados de fragmentos de partos, en los que se demostraba claramente la acción de la novocaina como sensibilizador a la hormona retrohipofisaria, en la forma que en el siguiente párrafo resumimos.

TABLA 2.—PARTE CLINICA

Ensayos en parturientes obteniendo registro de las contracciones con el aparato de Frey.

Condiciones del ensayo clínico	Número de casos	RESULTADOS
Novocaina intravenosa, 5 centigramos, una o dos veces.	17	En un caso, elevación del tono basal; en los demás, ningún efecto.
Novocaina subcutánea o epidural, de 0,5 a 2 gr.	5	Ningún efecto.
Novocaina, 5 cgr., seguida al cabo de un tiempo variable de pituitrina, 1 a 2 unidades V.	31	En ningún caso la novocaina produjo efecto al ser inyectada. En 29 de los 31 casos, la pituitrina fué seguida de un notable refuerzo de las contracciones.
Novocaina, 5 cgr. + pituitrina, 1 unidad V., administradas simultáneamente.	9	En todos los casos, respuesta occitócica intensa. Es digno de hacer constar que en la mayoría de los casos, 1 unidad V. no se acusa en el histerotonograma.
Pituitrina, 1 unidad V., seguida de 5 cgr. de novocaina después de un tiempo variable.	6	Enérgica respuesta occitócica a continuación, no de la pituitrina, sino de la novocaina.

### b) Resultados:

En la tabla 2 damos cuenta de nuestros resultados clínicos. Presentamos además algunas gráficas (figs. 4 a 9), que ilustran de un modo bien expresivo estos resultados.

En 17 casos se inyectó solamente novocaina intravenosa, en dosis de 5 cgr. Esto se hizo con el fin de ensayar si esta droga, análogamente a lo que ocurre en los animales, tiene por sí sola alguna acción occitócica. Ya vimos en el párrafo anterior que sobre el útero humano aislado la novocaina sola carece de poder occitócico, comportándose sólo como un sensibilizador. Del mismo modo, en ninguno de los 17 partos en que se inyectó novocaina intravenosa sola se observó ningún efecto occitócico (v. fig. 4). Hemos de sacar de aquí, por lo tanto, la conclusión de que en el útero humano, y a diferencia del de los roedores, la novocaina no tiene por sí sola ninguna acción.

En 5 casos más se inyectó por vía subcutánea o epidural novocaina. Eran estos casos en los que se trataba de dilucidar si la novocaina por estas vías tenía alguna acción sobre la dinámica uterina, con el fin de saber si la anestesia caudal continua o la anestesia local podían influir de algún modo sobre la dinámica uterina. También por esta vía la novocaina sola carece de acción sobre las contracciones del motor del parto. Esto ha sido puesto en evidencia en nuestra clínica por BEOYA y PARDO (1946).

En otros 31 casos se inyectaron a las parturientes 5 cgr. de novocaina intravenosa, seguidos después de un tiempo variable de 1 a 2 unidades Voegtlin de pituitrina. A pesar de que esta dosis de occitócico es muy pequeña, y en la

mayoría de los casos no provoca por sí sola contracciones apreciables, aquí, en este caso, gracias a la acción de la previa inyección de novocaina, la respuesta del útero fué muy fuerte en todos los casos (figs. 5, 6 y 7).

En 9 casos más la inyección de pituitrina y de novocaina fué simultánea, inyectándose 5 cgr. de la segunda y 1 unidad V. de la primera. En todos los casos se observó también una potente respuesta contráctil del útero.

Puede objetarse que 1 U. V. de pituitrina por sí sola es capaz de desencadenar las contracciones observadas, y que la novocaina previa o simultáneamente inyectada carece de acción, no siendo, por tanto, demostrativos estos experimentos clínicos. Para convencernos de que esto no era así, en 6 mujeres más se inyectó la pituitrina antes de recibir la novocaina, y en todos los casos se vió que con una unidad V. no se producían contracciones, pero que al útero así tratado bastaba con administrarle 5 cgr. de novocaina intravenosa para observar una intensa acción occitócica (v. figs. 8 y 9).

De estas investigaciones clínicas se deduce, por lo tanto, que la novocaina no ejerce por sí sola ningún efecto occitócico, pero que su administración intravenosa sensibiliza al útero a la acción pituitrínica, de tal forma, que dosis de esta hormona, por sí solas incapaces de provocar contracciones, causan una enérgica acción motriz si actúan después de la administración endovenosa de dicho anestésico local.

Los resultados de las pruebas "in vitro" e "in vivo" con el útero humano son exactamente superponibles. En ambas condiciones la novocaina se comporta como un sensibilizador, pero no como un occitócico.

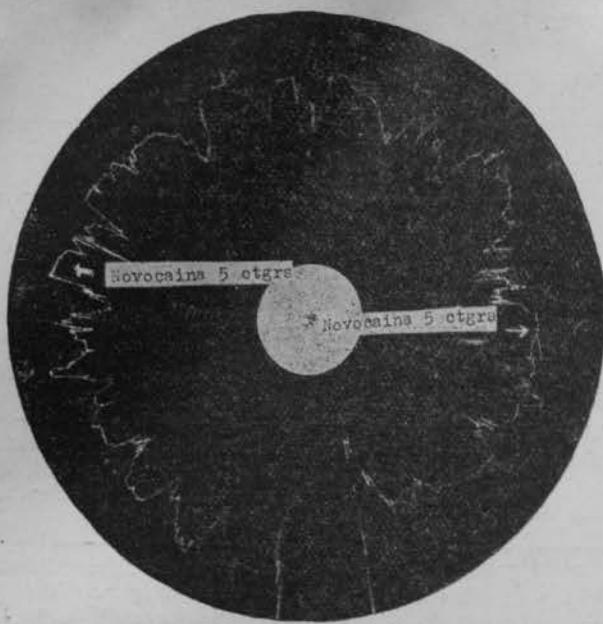


Fig. 4.—Registro de las contracciones uterinas con el Histerotónografo de Frey. Acción de una doble inyección endovenosa de Novocaina. Ningún efecto.

#### COMENTARIO.

Digamos ahora que estos hallazgos nos parecen de una gran importancia práctica. No sólo gracias a ellos podemos obtener extractos hipofisarios reforzados, capaces de ejercer intensa acción occitocica con muy pequeña concentración de hormona, sino que además podemos obtener ventajas indudables en las gestosis, en las que conocemos perfectamente la contraindicación para emplear extractos retrohipofisarios totales (conteniendo pitresina). Ahora bien; los extractos purificados de tipo Orasthina son ca-

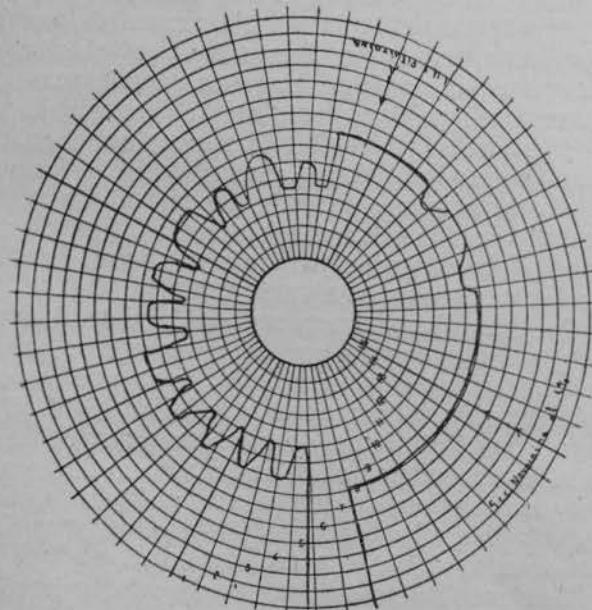


Fig. 5.—Registro histerotónográfico: 5 cgrs de Novocaina intravenosa y diecisésis minutos después, 1 U. V. de Pituitrina. Nótense el efecto intenso de tan pequeña dosis occitocica. Modificación Botella y Vilar a la técnica de Frey.

ros y difícilmente asequibles, pero si gracias a la sensibilización con novocaina podemos ahorrar cantidad de extracto total, podemos con dosis de 1 a 2 U. V., que no son peligrosas para una eclampsia o preeclampsia, conseguir un efecto occitocico perfectamente eficaz.

Otra cuestión que merece ser aquí comentada es el posible mecanismo de acción de la novocaina sobre el útero. Parece posible que este mecanismo se ejerza a través del sistema enzimático de la colinesterasa. En efecto, AMMON y ZIPP (1941) y VELÁZQUEZ y su escuela (1945-46) han demostrado que los anestésicos locales del grupo de la cocaína, y en particular la novocaina, inhiben la colinesterasa, comportándose análogamente a la eserina, aunque no con tanta actividad. Tengamos en cuenta ahora que la acetilcolina y la colinesterasa tienen una gran importancia para la dinámica uterina. De antiguo son

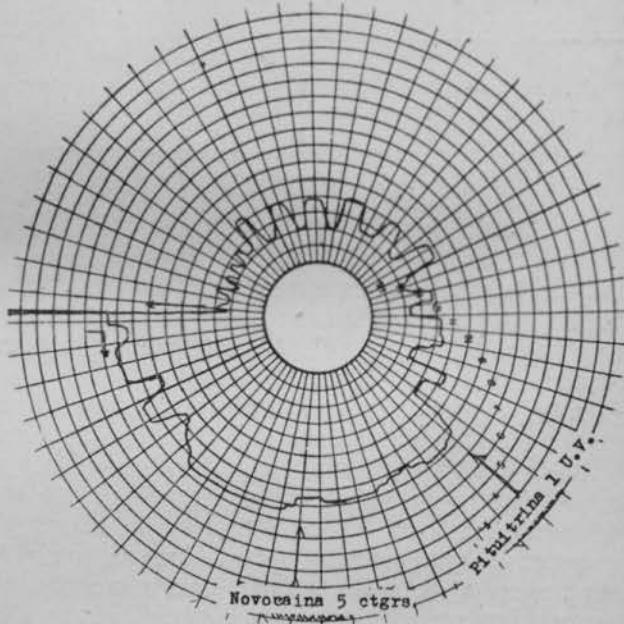


Fig. 6.—Igual que la anterior, entre la inyección de Novocaina y la de Pituitrina, diez minutos de diferencia. Modificación de Botella y Vilar.

conocidas las investigaciones de SIEVERS (1928), KOTTLORS (1929), WREDO (1930), HAUPSTEIN (1932), GADUMM (1936) y otros, que han hallado cantidades considerables de acetilcolina en la placenta y en el micrometro en el momento en que se inicia el parto. Esta acumulación de acetilcolina, dotada de poder occitocico, es uno de los factores esenciales para el desencadenamiento de la actividad contráctil uterina y el comienzo del parto. Sin embargo, no se trata de una sobreproducción de acetilcolina en este momento. La acetilcolina se forma a un ritmo relativamente continuo durante toda la gestación (BISCHOFF y col., 1932; STRACK y GEISENDÖRFER, 1933). Lo que ocurre es que durante todo el embarazo una continua actividad de la colinesterasa placentaria destruye esta sustancia excitadora. NAVRATIL (1939) y después WOODBURY

y ccl. (1945) y BALAGUER (1945), han estudiado la colinesterasa durante el embarazo. Este enzima se produce en cantidades continuas, pero su producción decrece en los pródromos del parto. Esta decadencia de la colinesterasa provoca la capacidad reactiva del útero a las diferentes sustancias excitadoras que desencadena el parto. Parece admisible que por este mismo mecanismo de inhibición de la colinesterasa sea como actúe la novocaina para sensibilizar el útero a la pituitrina; sin embargo, esto no pasa de ser una pura hipótesis de trabajo, que servirá de base a ulteriores investigaciones y estudios.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES.

1.—La novocaina por sí sola carece de acción sobre el útero humano, tanto "in vivo" como "in vitro".

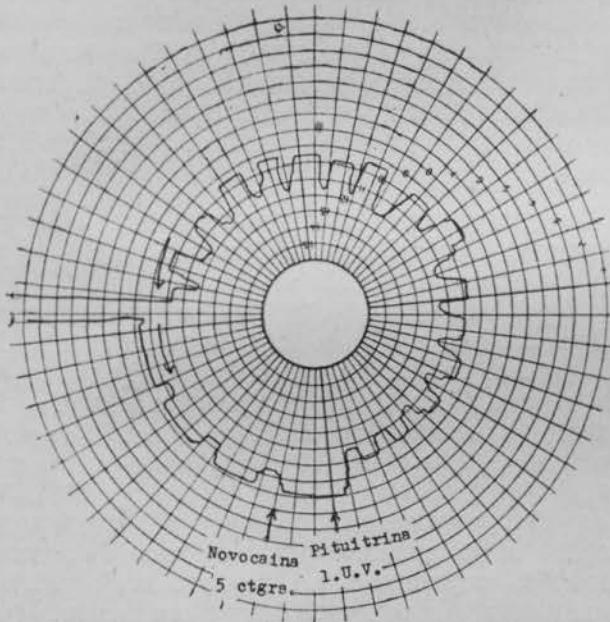


Fig. 7.—Igual que las anteriores. A los tres minutos de la Novocaina se inyecta la Pituitrina. Modificación de Botella y Vilar.

2.—La novocaina sensibiliza al útero humano aislado, tanto en estado grávido como fuera de gravidez, frente a la acción occitócica de la pituitrina. El útero previamente tratado con novocaina responde tres veces más enérgicamente que sin tratar.

3.—La novocaina inyectada intravenosamente sensibiliza al útero de la mujer parturiente, frente a la acción de la pituitrina, provocando aceleración en la intensificación de las contracciones del parto, con dosis de 1 unidad Voegtlín.

4.—La importancia práctica y el mecanismo de acción de este efecto han sido comentados.

## BIBLIOGRAFIA

- AAVAY.—Endocrinologie, 14, 6, 1934.  
AMMON y ZIPP.—Klin. Wschr., 20, 1.126, 1941.  
BALAGUER.—Bol. Soc. Obst. Gin. Buenos Aires, 24, 3-0, 1945.  
BEDOYA y PARDO.—El Parto Indoloro. Bergua. Madrid, 1946.



Fig. 8.—Inyección de Pituitrina seguida de Novocaina. La acción de la primera no se deja sentir hasta que no se inyecta la Novocaina.

- BICKERS y MAIN.—J. Clin. Endocr., 1, 992, 1941.  
BOTELLA.—Sem. Med. Esp., 8, 465, 1945.  
BOTELLA, L.—Ibid., 9, 147, 1946.  
DICKIENSON.—Amer. J. Obst. Gyn., 33, 1.027, 1937.  
FREY.—Zbl. Gynäk., 57, 545, 1933.  
GADDUM.—Gefässerweiternde Stoffe aus Blut und Gewebe Leipzig. G. Thieme, 1936.  
GARCIA FUNCASTA.—Rev. Esp. Obst. Gyn., 2, 423, 1945.  
GUNN y RUSSELL.—J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 53, 205, 1946.  
HAUPTSTEIN.—Arch. Gynäk., 110, 263, 1932.  
KROHN.—Amer. J. Obst. Gyn., 34, 379, 1937.  
KOTTLORS.—Zbl. Gynäk., 53, 2.937, 1929.  
MARIAN y NEWTON.—J. Physiol., 78, 19, 1933.  
NAVRATIL.—Klin. Wschr., 18, 963, 1939.  
POMPEN.—Acta Brevia Neerl., 2, 13, 1932.  
REYNOLDS.—Amer. J. Physiol., 97, 106, 1931.  
ROBSON.—J. Physiol., 79, 139, 1933.  
RUIZ-GIJÓN y PARACHE.—Rev. Esp. Obst. Gyn., 6, 153, 1947.  
SIEVERS.—Ztschr. f. Biol., 87, 319, 1928.  
SIEVERS y SCHENZ.—Zbl. Gynäk., 64, 1.522, 1940.  
STRACK y GEISENDÖRFER.—Arch. Gynäk., 160, 543, 1936.

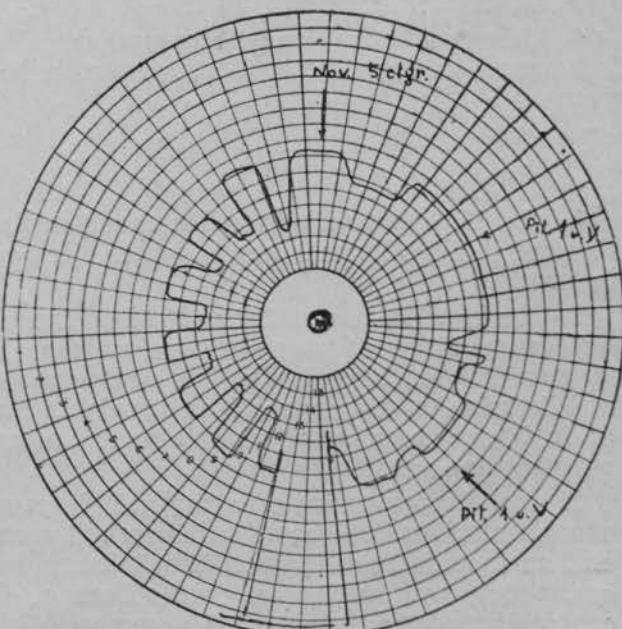


Fig. 9.—Igual que la anterior. Dos inyecciones de Pituitrina sin efecto. La acción occitócica aparece al inyectar Novocaina. Técnica de Botella y Vilar.

VELÁZQUEZ, JALÓN y BAYO.—Trabajos del Inst. Nacional de Ciencias Médicas, 4, 151, 1945, y 6, 148, 1946.  
VELÁZQUEZ.—Farmacoterapia actual, 3, 655, 1946.  
WORKER.—Arch. Gynäk., 170, 301, 1940.  
WOODBURY y colbs.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 585, 1945.  
WREDE.—Arch. Gynäk., 140, 365, 1930.

## SUMMARY

1. Novocain alone has no action upon the human uterus "in vitro" or "in vivo".
2. Novacain sensitizes the isolated human uterus, whether it be in a pregnant state or not, to the oxytocic action of pituitrin. The uterus that has been previously treated with novocain responds thrice as energetically as the untreated one.
3. Novocain that has been intravenously injected sensitizes the uterus of pregnant women, increasing the action of pituitrin and thus provoking greater and more frequent contractions in parturition with doses of one Voegtlín unit.
4. The practical importance and the mechanism of the action of this effect are commented.

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Novocain allein hat keinerlei Wirkung auf den menschlichen Uterus weder *in vivo* noch *in vitro*.
2. Novocain macht den isolierten menschlichen, schwangeren und nicht schwangeren Uterus Pituitrin gegenüber sensibel. Die vorher mit Novocain behandelte Gebärmutter reagiert drei Mal intensiver als die nicht vorbehandelte.
3. Intravenös verabreichtes Novocain sensibilisiert den Uterus einer Gebärenden Pituitrin gegenüber, so dass die Geburtswehen beschleunigt und verstärkt werden, wenn man eine Voegtlín-Einheit verabreicht.
4. Die praktische Bedeutung und der Wirkungsmechanismus dieser Aktion werden besprochen.

## RÉSUMÉ

1. La Novocaine d'elle même manque d'action sur l'utérus humain aussi bien *in vitro* que *in vivo*.
2. La Novocaine sensibilise l'utérus humain isolé, aussi bien en état gravide qu'en dehors de la gravidité, en face de l'action occitocique de la Pituitrine. L'utérus traité au préalable avec de la Novocaine répond trois fois plus énergiquement que sans le traitement.
3. La Novocaine injectée par voie intraveineuse sensibilise l'utérus de la femme qui accouche, en face de l'action de la Pituitrine, provoquant une accélération en intensification des contractions de l'accouchement, avec doses d'une unité Voegtlín.
4. L'importance pratique et le mécanisme d'action de cet effet ont été commentés.

## ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LOS SUEROS ANTITOXICOS EQUINOS MODIFICADOS POR ENZIMAS

(III Comunicación.)

F. MORENO DE VEGA

De nuestros trabajos anteriores<sup>1-2</sup> se deducía que, tanto la acción proteásica como la carbohidráctica, modificaban los sueros de procedencia equina en cuanto a sus propiedades sensibilizantes y desencadenantes respecto del cobayo, investigadas por la prueba del choque anafiláctico mediante inyección intracardíaca, y por el método de Schultz-Dale. También daban a entender nuestros ensayos que los sueros proteásicamente desnaturados se comportaban en la clínica humana como muy poco aptos para producir los fenómenos inherentes a la enfermedad del suero. Hemos continuado nuestros estudios sobre tales materias, ahondando algo más en lo referente al proceso de la desnaturización carbohidráctica, y hemos ampliado la casuística clínica de las preparaciones proteásicas, ensayando asimismo los productos carbohidráticos.

DESNATURALIZACIÓN CARBOHIDRÁTICA.—Hemos observado que así como la diastasa funciona con mayor eficiencia frente al almidón a un pH entre 5 y 6, respecto del objeto perseguido por nosotros, es más activa a más bajas potencias de hidrógeno, oscilantes entre 3 y 4. Operando en estas condiciones se originan productos precipitables por el reactivo de Tanret en frío, que seredisuelven por el calor, y las preparaciones que se obtienen pierden aptitudes desencadenantes para el cobayo sensibilizado por el suero equino bruto, tal y como se expresó en uno de nuestros trabajos anteriores<sup>2</sup>. La producción de sustancias precipitables por el Tanret con redisolución en caliente no se debe, como pudiera parecer a primera vista, a un proceso hidrolítico del suero, porque hemos comprobado que se origina también en el seno de las disoluciones de diastasa ajustadas a pH entre 3 y 4 y sometidas a la acción prolongada de determinadas temperaturas (37-39-40°).

Como contraprueba ineludible, dispusimos un suero equino al grado de dilución conveniente, ajustado a pH de 3,5, agregando a una parte la diastasa y dejando otra como testigo, sin fermento; porque interesaba tener la seguridad de que la desnaturización no era debida a una baja potencia de hidrógeno, sino a la acción de la carbohidrata. En efecto, las globulinas aisladas de ambas preparaciones se comportaron de un modo muy diferente: las provenientes de la digestión diastásica no originaron, inyectadas intracardíicamente (0,01 de proteína) al cobayo suero sensible, sino ligeras manifestaciones anafilácticas (prurito, erizamiento de pelo, etc.), o no produjeron fenómeno alguno, suscitando, a iguales dosis, las globulinas no fermentadas, los