

REVISTA DE MEDICINA EXPERIMENTAL

Instituto de Higiene y Salud Pública

Lima

Junio, 1943

V. I, N.º 2

HIPNOTICOS CORTICALES Y BASILARES Y ACCIONES ANTICONVULSIVANTES

Por CARLOS GUTIÉRREZ-NORIEGA

Departamento de Farmacología.

Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública.

En el grupo de los hipnóticos se incluyen sustancias muy diferentes entre sí en estructura química y acciones farmacodinámicas. Todas tienen la propiedad en mayor o menor grado de producir narcosis, principal razón de reunir las en un sólo grupo. Es posible, empero, que en el concepto "narcosis" se incluyan procesos que difieren mucho entre sí, pero que tienen en común la triada pérdida de conciencia, de movimiento y sensibilidad.

En el presente trabajo examinamos la narcosis en relación a la excitabilidad del sistema nervioso, en especial en relación a la acción anti-convulsivante. Se compararon dos tipos de narcosis, diferenciados en el presente estudio, con los grupos de clasificación topográfica de los hipnóticos. Revisaremos lo fundamental sobre esta clasificación, antes de exponer los resultados.

Por observaciones experimentales MOLITOR & PICK (42) dividieron estos medicamentos en dos grupos, según que la depresión tenga lugar en la corteza cerebral (bromuros, alcohol, aldehidos) o en los centros subcorticales (ureidos de los grupos de la malcnílúrea y de la fenilhidantoína). La decorticación suprime la acción de los primeros y refuerza a los segundos. Los anestésicos gaseosos y volátiles pertenecen al grupo cortical.

Esta clasificación ha sido confirmada por numerosos hallazgos experimentales, e impugnada por otros. El problema aún no está resuelto. Comprueban la teoría de PICK los experimentos de KEESER & KEESER (28), que inyectaron una mezcla de barbituratos (veronal, luminal y dial)

con cloruro férrico, a conejos, a los que en seguida se sacrificó e inyectó ferricianuro de potasio en los vasos cerebrales; la reacción cromática que origina con los barbitúricos este compuesto permitió reconocer su localización en el tálamo y en el cuerpo estriado, y no en otras partes. También FREISTADT (14) y BROUN, LEVY & MEYER OULIF (8) hicieron observaciones favorables a la clasificación. SAHLGREN (58) inyectando soluciones de luminal con tinta china en el sistema nervioso central observó que sólo producía sueño con la inyección intratentorial, pero no en otras regiones. Estudiando el efecto de la antipirina sobre la temperatura después de administrar hipnóticos corticales y subcorticales, RENTZ (50) se inclina también a favor de la clasificación. Recientemente, SELLEI & MAYER (59) han aportado una prueba más, fundándose en las oxidaciones, pues la respiración de la corteza disminuye, y la del tálamo y de la sustancia blanca no se alteran, con los narcóticos corticales (éter, cloroformo, cloruro de etilo), mientras que los subcorticales (evipan) disminuyen las oxidaciones del tálamo y sustancia blanca y no afectan las cerebrales. Sobre el cociente respiratorio del bulbo se comportan en forma diferente, el evipan no lo altera, mientras que el éter y el cloroformo lo disminuyen fuertemente. Finalmente WINIWARTER (72) observó que las dosis de veronal y nembutal que producen sueño y alteración de los reflejos antigravídicos no difieren en la paloma intacta y en la descerebrada.

Los estudios electroencefalográficos también han contribuido a esclarecer esta cuestión. BREMER (7) observó que los potenciales producidos por acción de los barbitúricos se parecen a los del sueño, mientras que durante la anestesia se registran grandes cambios. Resultados semejantes fueron obtenidos por ADRIÁN (1), DERBYSHIRE (11), y sobre todo por KLAUE (26) que comparando los efectos del hidrato de cloral y el veronal, encontró diferencias remarcables entre ambos hipnóticos, aunque los dos producen potenciales que no corresponden al sueño normal.

Hallazgos adversos a la clasificación fueron obtenidos principalmente por KOPPANYI, DILLE & KROP (29), que observaron una distribución uniforme de los barbitúricos en todo el sistema nervioso, refutando así a KEESER & KEESER (28). En nuevos experimentos, KOPPANYI & DILLE (30) reafirmaron sus resultados. Más recientemente, sin embargo, E. KEESER (28 b) ha repetido sus experimentos, y encuentra que la repartición de veronal no es uniforme; es mayor en el tálamo y mesencéfalo que en la corteza. Las investigaciones de MASSERMANN, (39) inyectando amital sódico con el aparato estereotáxico de Hors-

ley-Clarke, contradicen las observaciones de SAHLGREN (58), pues inyecciones intrahipotalámicas de 0.1 a 0.3 cc. de solución al 5% de aquel barbitúrico produjeron excitación cuando la inyección se hizo rápidamente (probable acción mecánica). Igualmente impugnativas son las conclusiones de GIRNDT (16) de OETTEL (44), y de STEINMETZER (63), que estudiaron el efecto de ambos grupos de hipnóticos sobre el reflejo anti-gravídico y de A. RICHARD (52) que demostró que tanto el luminal como el cloroformo deprimen los centros corticomotores y antagonizan la acción del alcanfor y de la coramina. Más tarde se ha publicado el interesante estudio de SPIEGEL y SPIEGEL-ADOLF (61). Estos autores han estudiado la influencia de los anestésicos e hipnóticos corticales y de los hipnóticos subcorticales sobre la polarización, e indirectamente sobre la permeabilidad celular, del cerebro de mamíferos, determinando la diferencia de conductividad a corrientes eléctricas de elevada frecuencia. El éter, el cloroformo y el hidrato de cloral (grupo cortical) aumentó el índice de polarización. Pero esta acción no estaba limitada a la corteza, pues se observó también en el tronco cerebral. Al contrario, los hipnóticos llamados basilares o subcorticales (el dial) aumentan los índices de polarización cortical y subcortical.

Una clasificación teniendo en cuenta la depresión oxidativa que producen los hipnóticos sobre lonjas de cerebro *in vitro* fué propuesta por JOWET (25). Un primer grupo, en el que están el uretano, el Mg, el cloral, el luminal, el evipán, cloretona y avertina, cuyo mecanismo narcótico consiste probablemente en inhibir la oxidación de la glucosa, producen modificaciones reversibles de este proceso (de 6 a 32 %) a las dosis narcóticas ordinarias. Un segundo grupo (alcohol y éter) actúan progresivamente, son probablemente irreversibles, y requieren concentraciones muy altas para producir la inhibición oxidativa.

En estas condiciones del problema nos preguntamos si el estudio de las dosis convulsivantes de algunos analépticos durante la narcosis producida por hipnóticos corticales y subcorticales, contribuirían a esclarecer punto tan debatido.

Entre los analépticos, el cardiazol, y la estricnina cuyos mecanismos y puntos de acción han sido bien estudiados, y por ser a la vez los medicamentos representativos de los analépticos de acción subcortical y espinal, fueron elegidos para este trabajo.

Con este fin los hemos empleado, y en algunos experimentos también la coramina, a diferentes dosis, en las narcosis producidas por cloralosa, alcohol, hidrato de amileno y éter (del grupo cortical) y en las

narcosis producidas por nembutal, luminal, dial, uretano y sulfato de magnesia (del grupo subcortical).

Los analépticos fueron inyectados a grandes dosis, en el animal narcotizado, haciéndose un estudio comparativo entre las dosis convulsivantes entre el animal en estas condiciones y el animal sin narcosis.

METODO

En perros narcotizados con barbitúricos, cloralosa, hidrato de cloral-morfina, éter, alcohol, sulfato de magnesia y con otros hipnóticos se determinó la dosis liminar convulsivante de cardiazol, coramina y estroscina. Se tomaron al mismo tiempo registros de presión arterial, respiración y de movimientos musculares. En el último caso se eligieron, según el experimento, diferentes músculos (gastrocnemius, tibialis anticus, esternotiroideus etc.), siendo el músculo disecado y conectado a una aguja inscriptora por un sistema de palancas. Todas las inyecciones fueron practicadas en la vena femoral. Se utilizó cardiazol Knoll, coramina Ciba y cloralosa Merck.

RESULTADOS

Estudio comparativo de las dosis convulsivantes de analépticos en el animal normal y durante la narcosis. Examinaremos primero los resultados obtenidos con cardiazol en los perros anestesiados con cloralosa, y, en segundo lugar los resultados obtenidos con otros analépticos y con otros hipnóticos.

En el perro no anestesiado el cardiazol produce convulsiones tónico-clónicas a dosis que fluctúan de 10 a 20 mgr. \times Kgr. cuando se inyecta rápidamente y por la vena safena. La figura 1, determinada con unos 80 experimentos en perros de diferentes razas, ofrecen la relación entre la dosis y la frecuencia de convulsiones. Obsérvese que la dosis liminar es 10 mgr. \times Kgr. y la máxima (100% de convulsiones) entre 18 y 20 mgr. \times Kgr. La dosis convulsivante media (D.C. 50) corresponde a 14 mgr. \times Kgr. * La duración total del ataque convulsivo no excede de 40 a 60", cifra que como puede verse en la misma figura, se modifica muy poco con la dosis. En la misma figura se ofrece las variaciones de las convulsiones tónicas y clónicas en función de la dosis.

Durante la narcosis la dosis convulsivante de Cardiazol debería estar aumentada. Esto efectivamente ocurre en la narcosis barbitúrica, en

* En una investigación realizada con 300 conejos, BIEHLER (4) encontró que las dosis convulsivantes más activa (tendencia central en una curva de distribución) corresponden a 12 y 14 mgr. \times Kgr. de peso. WERNER & TATUM (67) encontraron que la dosis convulsiva umbral de Cardiazol es 12 mgr. \times Kgr. en el conejo y por inyección intravenosa.

la que dosis de 300 mgr. \times Kgr. y aún superiores fallan. Hemos utilizado somnifeno, luminal sódico, amital sódico y principalmente el nembutal. La tabla I resume los resultados obtenidos con el último barbitúrico. La inyección intravenosa de cardiazol falla aún a dosis de 200 mgr. \times Kgr.; es decir, el umbral convulsivante del perro está 15 veces aumentado durante la narcosis barbitúrica. Otros compuestos de la misma serie actúan en la misma forma.

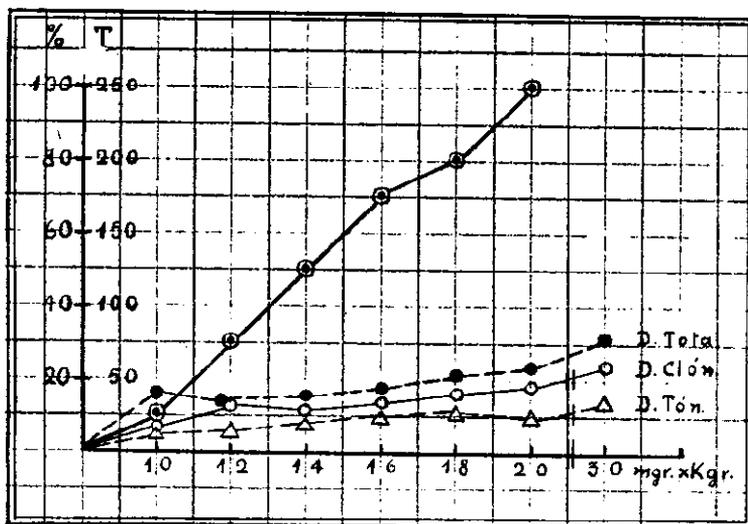


Fig. 1. Relación de dosis y frecuencia de ataques convulsivos en el perro no anestesiado. Abscisa, dosis de cardiazol. Ordenada, porcentaje de convulsiones en las cifras externas, y duración de las mismas en las internas. Curvas, de arriba abajo: frecuencia de ataques, (Línea continua); duración total, duración de la reacción clónica y duración de la reacción tónica (líneas discontinuas).

Señalamos muchas de las investigaciones que se han practicado sobre el antagonismo de barbitúricos y analépticos. HELAERS (23) no obtuvo convulsiones en el conejo en narcosis por somnifeno ni con 200 mgr. \times Kgr., siendo en este animal 30 mgr. \times Kgr. la dosis mínima mortal. DILLE & HAZLETON (12) no obtuvieron convulsiones con 300 mgr. \times Kgr. de Cardiazol en conejos narcotizados con 35 mgr. \times Kgr. de pentobarbital. En ratas intoxicadas con veronal (200 mgr. \times Kgr.) MALONEY (38) no obtuvo convulsiones con dosis de 100 a 400 mgr. \times Kgr. de Cardiazol, y sólo con 500 mgr. \times Kgr. observó convulsiones leves. Es evidente que los barbitúricos paralizan la acción convulsivante del Cardiazol. BIEHLER (4) demostró que en estos casos la dosis umbral aumenta hasta 40 veces, y que el aumento se relaciona, como era de esperarse, con las fases de la narcosis. El mismo autor hizo

la interesante observación de que los barbitúricos tienen un efecto anticonvulsivo más importante que los narcóticos de la serie grasa. En conejos con 25 mgr. \times Kgr. de nembutal WERNER & TATUM (67) no obtuvieron convulsiones con 140 mgr. \times Kgr. de Cardiazol, y con 200 ó 400 mgr. \times Kgr. solo obtuvieron fuertes convulsiones después de largos periodos de latencia. Con dosis de 40 mgr. \times Kgr. de nembutal la dosis liminar convulsivante no aumentó significativamente con respecto a las cifras precedentes. La conclusión de MALONEY & TATUM (37) es que la coramina y el cardiazol prácticamente carecen de valor en la depresión producida por barbitúricos. También RIBBELING (51) y LANGE LÜDDEKE (33) observaron aumentos de dosis umbral de Cardiazol por acción de barbitúricos (luminal, prominal). Resultados de la misma índole fueron obtenidos por PETERSEN (46) y por MEYER (41), mientras que WICHMANN (68) solo observó moderados aumentos de la dosis umbral en epilépticos tratados con barbitúricos. Interesantes son las observaciones de BLECKWENN, HODGSON & HERWICK (6), verificadas en seres humanos sometidos a narcosis barbitúrica (amital sódico y nembutal) hasta la depresión del reflejo corneal, resistieron, sin presentar convulsiones, dosis de Cardiazol hasta de 1.000 mgr. (doble de la dosis liminar normal). Es verdad que la inyección se hizo a la velocidad de 1 cc. por minuto.

TABLA I

Cardiazol mgr. \times Kgr.	Nº de animales empleados	Nº de respuestas convulsivas	Duración de las convulsiones	Variaciones de presión m.m.Hg.
10	10	0	0	+10
40	10	0	0	-20+10
100	10	0	0	-30+10
300	2	1	60"	-40+30

Los resultados que hemos obtenido en los perros anestesiados con cloral son discordantes y paradójicos, pues la cloralosa disminuye la dosis umbral para las convulsiones clónicas, pero aumenta el umbral de las tónicas. En consecuencia, el cloral produce una verdadera desmembración o disociación de los dos elementos fundamentales del ataque convulsivo. El descenso del umbral para las convulsiones clónicas es tal que 3 mgr. \times Kgr. de Cardiazol producen leves convulsiones, mientras que en el perro no anestesiados 8 mgr. \times Kgr. es infraliminar. La dosis convulsivante 50% (D.C. 50) es aproximadamente, 8 mgr. \times Kgr. en la narcosis por cloralosa. Cómparese las cifras de la tabla I y II y las figuras 1 y 2, que revelan paradójicas diferencias.

El descenso del umbral para las convulsiones se observa también con la Coramina. El perro cloralosado reacciona con convulsiones tónicas a la dosis de 20 ó 25 mgr. \times Kgr. de este analéptico mientras que la dosis convulsivante umbral del perro no anestesiado es mucho mayor. WERNER & TATUM (67) obtuvieron convulsiones en el conejo con 50 mgr. \times Kgr. de Coramina, mientras que en el conejo con 25 mgr. \times Kgr. de nembutal fué posible administrar hasta 600 mgr. \times Kgr.

También es significativa la diferencia respecto a la duración de las reacciones: en el perro anestesiado el ataque fluctúa entre 30 y 60", y es relativamente independiente de la dosis; el ataque clónico del perro cloralosado es mucho más largo, se suele prolongar muchos minutos (v. tabla II), y guarda un gran paralelismo con la dosis (fig. 2).

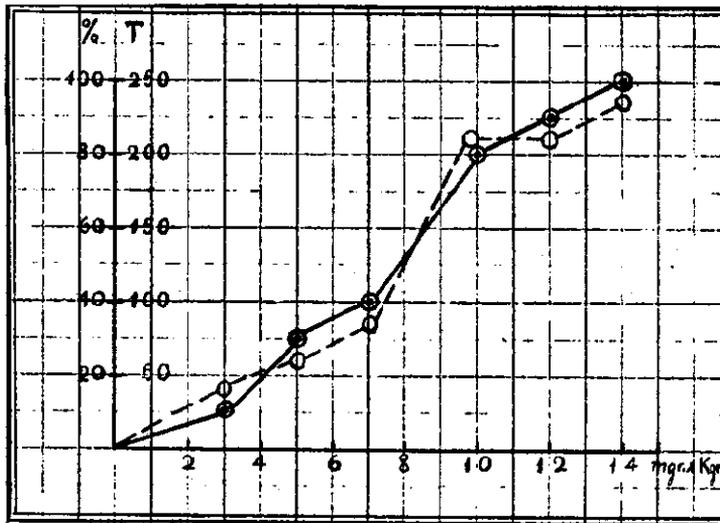


Fig. 2. Relación de dosis y frecuencia de convulsiones en el perro anestesiado con cloralosa. Frecuencia de las reacciones línea continua, y duración de la misma línea discontinua.

Indudablemente, el ataque clónico de los perros cloralosados difiere mucho, en cuanto a intensidad, duración y modificaciones neurovegetativas, del ataque tónico-clónico de los perros no anestesiados. Examinando la tabla II no sólo es notable la gran duración de las reacciones sino la pequeñez de las modificaciones circulatorias (hipertensión o hipotensión).

En el perro cloralosado es sumamente raro observar convulsiones tónicas. En un conjunto de 60 experimentos solo obtuvimos con dosis de

5 mgr. \times Kgr., una reacción tónica-clónica, acompañada de gran hipertensión arterial.

Aparentemente, la cloralosa paraliza principalmente los centros del tono, cuya excitación produce convulsiones tónicas, y no deprime e incluso estimula a los centros de las reacciones fásicas y clónicas.

Es seguro que existen notables diferencias entre el mecanismo de acción de la narcosis producida por este aldehído (la cloralosa) y la narcosis barbitúrica. La cloralosa, lo mismo que el hidrato de cloral, deprimen considerablemente la presión arterial y la respiración, pero aumentan los reflejos tendinosos. En el perro con narcosis por estos hipnóticos hay una disposición latente muy manifiesta para las convulsiones clónicas. Es suficiente dar un golpe brusco sobre la mesa en que está el perro narcotizado para que estalle una fuerte sacudida clónica. En algunos casos, solo unos dos en nuestros experimentos, la cloralosa produce verdaderas convulsiones clónicas a la vez que narcosis. Las dosis infraliminales de cardiazol y coramina intensifican los reflejos tendinosos del perro cloralosado mucho más que en el perro vigil.

Por supuesto, la profundidad de la narcosis influye sobre este fenómeno. En los perros narcotizados con una dosis superior a 10 mgr. \times Kgr. de cloralosa no se observó con tanta frecuencia convulsiones clónicas. La lista de la tabla II y la fig. 2 se refieren a perros narcotizados con 9 mgr. \times Kgr. de cloralosa (lo suficiente para originar narcosis completa). También influye el tiempo que transcurre a partir del inicio de la narcosis; la susceptibilidad epileptógena aumenta después de la primera media hora.

En algunos casos, inyectando medianas dosis de cardiazol (20 ó 25 mgr. \times Kgr.) a perros cloralosados se presentó un estado epiléptico indefinida. La inyección de 5 ó 10 mgr. \times Kgr. de nembupal suprimió las convulsiones.

También a dosis subnarcóticas (5 mgr. \times Kgr.) se observó acciones sinérgicas entre la cloralosa y el cardiazol.

Las modificaciones funcionales del sistema nervioso durante el coma insulínico tienen algunas analogías con lo que se observa en la narcosis por cloralosa: a) en ambos casos la acción narcótica y la hiperexcitabilidad del sistema nervioso (que se traduce principalmente por aumento de los reflejos tendinosos) se presentan a la vez; b) tanto en el coma hipoglucémico (*Wechsler*) como en la narcosis por cloralosa disminuye la dosis umbral de Cardiazol y hay aumento de la susceptibilidad epileptógena; c) en el coma hipoglucémico como en la narcosis predominan las convulsiones clónicas sobre las tónicas. Empero, se observan también muy importantes diferencias: a) en el coma hipoglucémico se presentan manifestaciones de hiperexcitabilidad del sistema nervioso vegetativo (hiper-neuroanfonia) mientras que lo contrario ocurre en la

narcosis; b) en el primer caso no se observan depresión del centro respiratorio; c) en la narcosis en vez de hipoglucemia se puede presentar hiperglicemia; c) mientras que en la narcosis la depresión del tono es uno de los fenómenos más constantes, en el coma hipoglucémico puede presentarse intensa hipertonia generalizada. No obstante estas notables diferencias existe un factor común entre el coma insulínico y la narcosis por cloralosa: en ambos casos se trata de un estado de profunda narcosis acompañado de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central que puede llegar hasta la descarga convulsiva. En la narcosis producida por anestésicos gaseosos o volátiles, y en especial en la barbitúrica, las manifestaciones de hiperexcitabilidad nerviosa casi nunca se presentan; y si existen están casi siempre condicionadas por complicaciones secundarias. Conviene añadir que HOAGLAND y col. (*J. of Neurophysiology*, v. 2, p. 276, 1939) observaron que el nembutal y la hipoglucemia producen alteraciones análogas sobre la actividad eléctrica cortical de los perros, sin afectar el hipotálamo.

TABLA II

Cardiazol mgr. × Kgr.	Nº de animales empleados	Nº de respuestas convulsivas	Duración de las convulsiones	Variaciones de presión m. m. Hg.
3	10	1	45	0
5	32	8	60	- 9+12
7	20	8	80	-10+20
10	20	16	210	-20+10
12	10	9	206	-20+10
14	10	10	230	-30+10

Hasta este momento no se ha verificado un estudio sistemático y riguroso, principalmente desde el punto de vista de la fisiología y fisiopatología del sistema nervioso, de los diferentes estados que se agrupan sin distinción con los nombres de "anestesia", "narcosis" y "coma". Aunque la triade pérdida de conciencia, de la sensibilidad y de los movimientos es común a estos procesos, parece indudable que un estudio más profundo revelará hechos muy interesantes y la posibilidad de disgregar o dividir procesos, que hoy se incluyen en una sola entidad, en grupos independientes. Por lo mismo las observaciones del presente trabajo nos permitirían desde ahora distinguir de la narcosis y anestesia propiamente dichas —caracterizadas por una disminución total de la excitabilidad de los centros nerviosos— las narcosis incompletas (que no debemos confundir con la seminarcosis) caracterizadas por depresión profunda de ciertos centros nerviosos simultáneamente a la hiper-

excitabilidad de otros. Desde este punto de vista la narcosis por cloralosa, y probablemente también por otros aldehidos y alcoholes, ocuparían una situación intermedia entre la narcosis típica y el coma insulínico que se acompañan de fenómenos de hiperexcitabilidad nerviosa.

Los resultados obtenidos con el alcohol etílico difieren de los anteriores. Esta sustancia aumenta significativamente el umbral. Perros en estado de profundo estupor alcohólico (por acción de 16 cc. \times Kgr. de alcohol etílico de 40°) por vía oral, manifestaron convulsiones clónicas con 2 D.C. 100 (40 mgr. \times Kgr) de Cardiazol (v. tabla IV).

TABLA III

Coramina mgr. \times Kgr.	Nº de animales empleados	Nº de respuestas convulsivas	Duración de las convulsiones	Variaciones de presión m.m.Hg.
20	5	2	1.5'	+ 20
25	8	4	3	+ 30
40	8	7	5	+ 40

Apesar que la dosis convulsivante fué duplicada, no se obtuvieron convulsiones tónicas. El ataque consistió exclusivamente en convulsiones clónicas moderadas o débiles, de breve duración, y seguidas en ciertos casos de movimientos rítmicos de las extremidades (que nunca se observan en la narcosis por cloral). Dosis menores (25 mgr. \times Kgr.) son completamente ineficaces.

En uno de los perros ~~seminarcotizados~~ con alcohol se obtuvo, por inyectarle 40 mgr. \times Kgr. de cardiazol, una interesante reacción: después de un breve ataque clónico el animal estuvo durante unos 15 minutos completamente rígido, exactamente como un animal descerebrado (los 4 miembros en extensión y la nuca en hiperextensión). La rigidez desapareció paulatinamente, primero en los miembros anteriores, luego en el posterior derecho, y finalmente en el posterior izquierdo. Encontrándose ya completamente hipotónico se produjo náusea y la rigidez reapareció nuevamente. Esta relación entre la náusea y la rigidez descerebrada la hemos observado también en los perros descerebrados: aparentemente, el proceso de excitación que se inicia en el centro parasimpático bulbar, se irradia enseguida a los centros del tono muscular. También en el estado cataléptico bulboapnético he observado algunas relaciones entre náusea e hipertonia generalizada.

Este fenómeno de rigidez de tipo descerebrado debido a un estimulante bulbar (cardiazol) es muy raro y significativo en este caso, por presentarse en el curso de

un estado de seminarcois. Durante la narcosis por barbitúricos, cloralosa o éter nunca lo hemos advertido. El animal con seminarcois etilica (hasta el grado de la dilatación pupilar, hipertonia y completa analgesia) se comportó como un animal des-cerebrado. Puesto que reacciones de este tipo no se presentan en animales mesencefálicos — porque en este caso el estímulo directo de los centros inhibitorios del tono predomina sobre el estímulo directo de estos últimos— la más correcta interpretación del fenómeno es que el alcohol a cierta dosis inhibe la corteza y el mesencéfalo, y afecta en menor grado los centros bulbotuberanciales.

En conclusión, el alcohol tiene una actividad anticonvulsiva muy superior a la cloralosa, pero muy inferior a los barbitúricos. Se parece a la primera en que inhibe mucho más las convulsiones tónicas que las clónicas.

TABLA IV

Narcótico	Dosis × Kgr.	Grado de narcosis	Cardiazol mgr. × Kgr.	Convulsiones
Nembutal . . .	25 mgr.	Profunda	100	0/10 (0%)
Eter	—	—	20	5/10 (50%)
Alcohol	16 c. c. (40°)	Superficial	25	0/ 6 (0%)
Alcohol	—	—	40	9/10 (90%)
SO4Mg.	40 cgrs.	—	14	0/ 5 (0%)
SO4Mg.	40 cgrs.	—	20	6/ 6 (100%)
Cloralosa	9 cgrs.	Profunda	7	4/10 (40%)
Cloralosa	9 cgrs.	—	14	10/10 (100%)
Úretano	1 gr.	Superficial	50	5/10 (50%)

En perros anestesiados con éter se observó que, para la fase de narcosis quirúrgica se producían en más de un 50% de casos convulsiones con D.C. 100 de Cardiazol (v. tabla IV). Como en el caso de la cloralosa, las convulsiones fueron exclusivamente clónicas. Resultados análogos fueron obtenidos por JACKSON (24) y por HAURY & GRUBER (22).

Puesto que los bromuros han sido clasificados como depresores corticales por ALBERTONI (2) aunque estudios recientes de ZONDEK & BIER (73) ROTHMANN (57) y TOXOPEUS (64), demuestran que actúan principalmente en el hipotálamo; y puesto que son medicamentos casi siempre empleados en el tratamiento de la epilepsia, hemos considerado necesario investigar sus relaciones con el cardiazol, aunque diversas observaciones recientes, en especial las de MERRIT & PUTNAM (40) demuestran que la acción anticonvulsiva de estos medicamentos es muy débil.

Cinco conejos recibieron por vía endovenosa dosis depresivas de bromuro. Durante el estado seminario que este medicamento produce en aquel animal se inyectaron dosis de 15 mgr. \times Kgr. (D. C. 50 del perro) por vía endovenosa. Cuatro de los animales experimentaron intensas convulsiones.

Algunas observaciones clínicas indican también la ineficacia del bromuro como anticonvulsivante en epilépticos tratados con bromuros durante una semana, al término de la cual se les hizo la prueba de cardiazol, demostrándose que la dosis convulsivante umbrales eran exactamente las mismas que antes del tratamiento con bromuro. Se repitió el mismo experimento con luminal demostrándose una elevación notable de la dosis convulsivante umbral (v. tabla V).

Entre los narcóticos del grupo subcortical, además de los barbitúricos ya mencionados (véase los resultados obtenidos con nembutal en la tabla I) se estudió el uretano y el sulfato de magnesia.

El sulfato de magnesia, que gracias a los estudios de YAMAWAKI (72) y de PICK (47) se considera como un hipnótico subcortical de acción mesencefálica, no impidió el efecto convulsivante tónico-clónico de cardiazol. Diez perros fueron narcotizados o seminario por inyección intrasafena de 30 ó 40 mgr. \times Kgr. de esta sal. En la mayoría de experimentos se observó que la D. C. 50 (14 mgr. \times Kgr.) fué inefectiva, pero las convulsiones se manifestaron siempre con la D. C. 100 en 6 casos, (v. tabla IV). El SO^4Mg , de acción subcortical como los barbitúricos, no puede de ninguna manera compararse a éstos. La narcosis que produce es superficial y sólo aumenta ligeramente la dosis liminar.

En los seis perros en estado de narcosis o seminario por Mg, que experimentaron convulsiones, se observó que el período de latencia estaba ligeramente aumentado (promedio 15") y que las convulsiones tónicas no eran, por lo menos en 4 casos, tan intensas como las tónicas normales. También se observó que las convulsiones clónicas se prolongaban más que lo normal. En un caso el ataque tónico fué precedido por convulsiones clónicas con una duración de 80". Esto casi nunca se observa en el perro no anestesiado. En este caso, como en la anestesia por cloralosa, el narcótico favorece la prolongación de las descargas clónicas. No se observaron variaciones significativas en la duración de las convulsiones tónicas. En cinco casos los movimientos rítmicos de las extremidades que siguen el ataque fueron intensos y prolongados. Como estos movimientos son principalmente de origen hipotalámico-mesencefálico, debemos reconocer que el resultado no concuerda con la hipótesis sobre el punto de acción mesencefálico del SO^4Mg . En cambio, los fenómenos de catalepsia postconvulsiva fueron muy notables por su intensidad y prolongación en cinco casos, y tenemos la impresión de que éste hipnótico favorece la catalepsia cardiazólica.

Este fracaso del $\text{SO}^{\cdot}\text{Mg}$ como anticonvulsivante del cardiazol concuerda con los resultados de UNDERHILL & WOOD (65) sobre el efecto negativo de esta sal sobre las convulsiones estrícnicas.

Finalmente, el *uretano*, considerado en la clasificación de PICK en el grupo de los hipnóticos subcorticales, también fué estudiado. Se utilizaron perros anestesiados con 1 gr. \times Kgr. de uretano por vía intraperitoneal. A esta dosis sólo se origina anestesia superficial: el animal duerme tranquilo, su motricidad está completamente paralizada, pero aun reacciona con débiles gemidos a los estímulos muy fuertes. Se observó en estos casos que las inyecciones de cardiazol a la dosis de 50 mgr. \times Kgr. por vía safena son inefectivas en más de un 50% de casos. La misma dosis por vía intrayugular origina convulsiones tónicas débiles en la mayoría de casos. Inyectando 100 mgr. \times Kgr. por vía safena se ori-

TABLA V

Número del caso	Dosis convul. umbral c.c.3.	Gramos bromuro al día	Dosis convul. umbral c.c.3.	Gramos luminal al día	Dosis convul. umbral c.c.3.
1	1	8	1	0.3	4
2	1.5	8	2	0.4	4
3	1.8	8	2	0.4	4.5
4	2	8	2	0.3	4
5	2	8	2	0.3	4.5
6	2.5	8	2.5	0.4	6.5
7	2.5	8	2.5	0.4	6
8	3	8	3	0.3	6
9	3	8	3	0.3	5
10	3	8	3	0.3	5
11	3.5	8	3.5	0.3	6
12	4	7	4	0.3	7
13	4	7	4	0.3	7
14	5	8	5	0.3	8
15	5	8	5	0.3	9

gina casi siempre convulsiones tónicas débiles. De acuerdo con la observación de DILLE y col., se observó que las convulsiones intensifican la depresión del hipnótico.

En los perros anestesiados con una fuerte dosis de uretano (2 grm. \times Kgr. por vía intraperitoneal) y en estado de muy profunda anestesia,

fuertes dosis de cardiazol (100 mgr. \times Kgr. por vía intrayugular) carecen de acción convulsiva.

Estos resultados nos permiten afirmar que después de los barbitúricos el uretano es el anticonvulsivante más enérgico (dentro del grupo de hipnóticos que hemos estudiado). Es además muy notable que las convulsiones en el animal con anestesia por uretano, a diferencia de las convulsiones en el animal con anestesia por cloralosa que son exclusivamente clónicas, sean casi siempre tónicas; la participación de reacciones clónicas o es muy débil o no tiene lugar.

Hay alguna relación entre las acciones anticonvulsivas de narcóticos y la clasificación de PICK, pues ciertos éteres y aldehídos (subcorticales) son anticonvulsivantes débiles e incluso rebajan el umbral de las convulsiones clónicas. Sin embargo, este resultado no puede considerarse como una prueba más a la clasificación topográfica de los hipnóticos; justifica la distinción de dos grupos de hipnóticos, y no la teoría del punto de acción.

Insistiremos sobre este tema en la discusión final. Por lo mismo, en vez de los términos "cortical" y "basilar" sería más conveniente llamar a los grupos hipnóticos de la serie grasa e hipnóticos de la serie aromática, comprendiendo en ella principalmente a los ureídos.

Estudio comparativo de las dosis convulsivantes de estricnina en el animal no anestesiado y durante la narcosis. Se eligió la estricnina dentro de estimulantes del grupo de los analépticos porque su mecanismo de acción y punto de ataque nervioso difiere por completo del subgrupo del cardiazol, picrotoxina y coramina.

En perros no anestesiados la estricnina solo produce convulsiones a la dosis de 0.25 a 0.30 mgr. \times Kgr. por vía endovenosa (ZUNZ). En una serie de 20 perros de control observamos que 0.1 mgr. \times Kgr. por inyección endovenosa lenta, solo produce estados de excitación o depresión, nunca convulsiones. Dosis de 0.15 mgr. a 0.20 mgr. \times Kgr. endovenosas producen mioclonías, hipertonia y en algunos casos breves y discontinuas descargas clónicas (v. tabla VI).

En 20 perros anestesiados con cloralosa (9 cgr. \times Kgr.) se inyectaron lentamente por la safena muy pequeñas dosis de estricnina, observándose que 10 a 40 γ \times Kgr. (0.01 a 0.04 mgr. \times Kgr.) sólo en raras ocasiones producen convulsiones clónicas. Dosis de 50 a 60 γ (0.05 a 0.06 mgr. \times Kgr.) casi siempre producen fuertes y muy prolongadas convulsiones clónicas. En algunos casos el proceso convulsivo se puede prolongar durante muchas horas.

En consecuencia, en el perro no anestesiado la dosis convulsivante límica es 0.2 a 0.3 mgr. \times Kgr. y en el perro anestesiado con cloralosa es por lo menos la cuarta parte, es decir, 0.05 ó 0.06 mgr. \times Kgr. Esta disminución de la dosis umbral para las convulsiones clónicas es tan significativa como en el caso del cardiazol, aunque se trata de medicamentos que difieren mucho entre sí por su mecanismo y punto de acción.

TABLA VI

Número del experimento	Dosis Estricnina mgr. \times Kgr.	1ª dosis Cardiazol mgr. \times Kgr.	2ª dosis Cardiazol mgr. \times Kgr.	3ª dosis Cardiazol mgr. \times Kgr.	Convulsiones
1	0.10	4	4	8	0
2	0.10	4	8	15	0
3	0.10	4	8		+
4	0.10	5	8	12	+
5	0.10	5			0
6	0.15	5	10		+
7	0.15	5	11		+
8	0.15	10			0
9	0.15	5	10		0
10	0.15	5	10		0
11	0.15	10	14		+
12	0.15	5	10		0
13	0.15	5	15	20	+
14	0.18	5	10		+0
15	0.20	5	10		+
16	0.20	5			0
17	0.20	5	10	15	0

El comportamiento de la estricnina en la narcosis barbitúrica es muy diferente. En este caso si se observan verdaderos fenómenos de antagonismo, aumentado la dosis convulsivante umbral en forma tan notable que 35 dosis letales de estricnina pueden, según BARLOW (3) ser eficazmente contrarrestadas por pentobarbital. También los trabajos de DAWSON & TAFT, KEMP, ZERFAS & MC CALLUM son muy ilustrativos.

Sobre el sinergismo de cardiazol y estricnina durante la narcosis. Hemos ya observado que algunos narcóticos del grupo de aldehidos, producen en el sistema nervioso una alteración cuyo mecanismo no co-

nocemos, que consiste en favorecer la producción de convulsiones clónicas y contrarrestar las tónicas. Si estricnizamos el animal en estas condiciones con dosis subconvulsivantes de estricnina se puede revelar algunos hechos que esclarezcan la peculiar acción de la cloralosa. En efecto ¿podría la sensibilización por estricnina restaurar la capacidad del animal anestesiado para reaccionar con convulsiones tónicas? y en cuanto a las convulsiones clónicas el cardiazol y la estricnina cuyos mecanismos de acción son muy diferentes entre si ¿actuarían como sinergistas? Si este sinergismo se presenta ¿cómo explicarlo en relación al punto de acción, subcortical en un caso y espinal en otro, de las dos drogas?

Gran número de autores han publicado observaciones sobre el sinergismo del Cardiazol con otras drogas. Merecen citarse las de HAARMANN (20) sobre la cocaína y picrotoxina, que intensifican las convulsiones cardiazólicas; las de LEDLE (35) y BIEHLER (4) sobre la morfina y otros opiáceos, que bajan el umbral, las de WECHSLER (66) sobre un descenso de 30% de la dosis umbral durante el coma insulínico. Sobre la influencia de sustancias alcalinizantes los resultados son contradictorios. Muchos afirman que la alcalinización no modifica el umbral (MESSINGER, DEAN, y GOLDMANN). Más demostrativos son los experimentos de BIEHLER, que observó aumento de umbral con reserva alcalina baja, y descenso con reserva alcalina alta. Tampoco demuestran sinergismo las observaciones realizadas con Cl NH_4 aumenta el umbral convulsivante de cardiazol. Con sales de Ca tampoco se obtuvieron resultados concordantes, aunque baja el umbral cuando se inyectan simultáneamente al cardiazol (BIEHLER). La acción de la hormona tiroidea ha sido estudiada por el último autor, que no encontró modificación del umbral en perros tireoprivos, ni aún después de administrar a estos tiroxina. Tampoco REINERS & WATTEROTT (cit. Biehler) observaron cambios en ratas tireoprivas, pero hallaron ligera disminución del mismo en ratas intoxicadas con tiroxina. Más notables son aún las investigaciones de LABES, WEDELL & SÖHRING sobre el descenso del umbral de la dosis convulsivante de Cardiazol por la pilocarpina (31) y por el ácido prúsico (32). Esta última sustancia disminuye hasta un 50% la dosis liminar. Menos demostrativas son las conclusiones de GAVIDIA (15) que al estudiar el sinergismo de los efectos vasculares de cardiazol y estricnina, sólo observó efectos sinérgicos en los casos en que el efecto de la segunda droga sobre la presión fué muy pequeño o nulo.

El sinergismo del cardiazol y la estricnina fué estudiado, en primer lugar en perros sin anestesia (v. la tabla VI). A grandes dosis de estricnina (de 0.1 a 0.15 mgr. \times Kgr.) el sinergismo solo se presentó en el 29.4% de los casos y el promedio de las dosis convulsivantes cuando hubo sinergismo sólo fué de 9.8 mgr. \times Kgr. Es necesario referir este resultado a la figura 1, que demuestra que esta dosis escasamente puede producir un 10% de reacciones positivas mientras que en el perro estricnizado su acción convulsivante comprende el 29.4%.

Con dosis mucho menores (0.02 mgr. de estriquina \times Kgr.) el efecto sinergizante es más notable, pues la dosis de 10 a 12 mgr. \times Kgr. producen efectos positivos en el 90% de experimentos (v. tabla VII). Esta disminución no es de considerable importancia, pues aunque fué posible aumentar la frecuencia de las reacciones para las dosis umbrales, no fué posible, con excepción de un solo caso, producir reacciones convulsivas con dosis infraliminales generales, aunque se obtuvo reacciones positivas con la dosis infraliminar individual. En síntesis, en el animal no anestesiado, entre el cardiazol y la estriquina sólo se observa un discreto sinergismo adicional y no sinergismo potenciatrix.

TABLA VII

Nº del experim.	Dosis convul. inicial	Duración del ataque	Estricnina $\gamma \times$ Kgr.	Cardiazol mgr. \times Kgr.	Cardiazol mgr. \times Kgr.	Duración del ataque
1	12	40"	20	8	10	45"
2	12-14	40"	20	6.5		
3	12-15	35"	20	8	12	35"
4	15	60"	20	9	12	45"
5	12-15	45"	20	8	10-12	0
6	12-14	40"	20	8	12	40"
7	12	35"	20	8	10	40"

Consideremos ahora lo que ocurre en el animal durante la anestesia por cloralosa. En este caso las condiciones son muy diferentes: primero, no conviene emplear las altas dosis de estriquina que se utilizan en el animal no anestesiado (0.1 mgr. ó 0.15 mgr. \times Kgr.), pues estas dosis producirían prolongadas convulsiones; segundo, tampoco son adecuadas las dosis umbrales normales de cardiazol (fig. 1) sino las dosis umbrales convulsivantes mucho menores de los perros anestesiados con cloralosa (fig. 2). Por este motivo para el estudio del sinergismo cardiazol-estriquina escogimos dosis muy pequeñas, 5 mgr. \times Kgr. para el primero y 10 a 50 $\gamma \times$ Kgr. para la segunda. Puesto que en el animal anestesiado, a diferencia del no anestesiado, se puede apreciar cuantitativamente las convulsiones teniendo en cuenta su duración, se eligió este factor como índice del sinergismo de las dos drogas.

Se emplearon 21 perros anestesiados con 9 mgr. \times Kgr. de cloralosa. En todos los casos se inició el experimento inyectando 5 mgr. \times

Kgr. de cardiazol, para determinar la susceptibilidad epileptógena. Luego se inyectaron lentamente dosis subconvulsivantes de estriquina, de 10 a 50 $\gamma \times$ Kgr. En algunos casos aún estas ínfimas dosis producen convulsiones clónicas; estos experimentos fueron eliminados de la serie, y sólo se inyectó cardiazol a los animales estriquinizados que no presentaban convulsiones. Cada animal recibió más de una inyección de estriquina, a fin de establecer diferencias individuales entre la reacción al cardiazol a diferentes grados de estriquinización (que como ya dijimos variaron de 10 a 50 γ por kilo de peso). En algunos casos se inició el experimento con las más pequeñas dosis de estriquina (10 $\gamma \times$ Kgr.) y en otros con dosis más fuertes (30 $\gamma \times$ Kgr.). Las inyecciones se practicaron siempre con intervalos de cinco minutos. La tabla VIII resume el resultado de estos experimentos.

Puesto que la repetición de la dosis de cardiazol en el mismo experimento crearía, sólo por efecto del mismo cardiazol, condiciones favorables para el sinergismo, se hizo en cuatro perros anestesiados con cloralosa el siguiente experimento de control: inyectar a intervalos regulares dosis de 5 mgr. de estriquina; mas no se observó que estas pequeñas dosis (cuando el total de inyecciones no es mayor de 3 ó 4) tengan efecto sinergizante recíproco. Grandes dosis de cardiazol, al contrario, sensibilizan al perro anestesiado a pequeñas dosis ulteriores; por ejemplo, un perro que no reaccionaba a dosis de 5 mgr. \times Kgr. ofrecerá una reacción positiva después de una o más inyecciones de 20 mgr. \times Kgr. En consecuencia, el efecto autosinérgico de varias inyecciones de pequeñas dosis, aún en caso de existir, es tan pequeño que de ninguna manera invalida el resultado del experimento con estriquina, pues la acción sinergizante de la estriquina ofrece resultados muy notables y no puede confundirse con una pequeña acción autosinérgica, no demostrable con las dosis empleadas.

El estudio del sinergismo cardiazol-estriquina en el perro cloralosado revela resultados completamente diferentes de los obtenidos en el perro no anestesiado. En primer lugar, se observa que la frecuencia de reacciones positivas para una pequeña dosis de cardiazol, prácticamente umbral, aumenta en forma notable y en estrecha relación con la dosis de estriquina previamente inyectada. En segundo lugar se observa considerable descenso de la dosis liminar, que de 5 ó más miligramos llega a reducirse a 1 y 0.5 mgr. \times Kgr. en algunos casos (v. fig. 3). En tercer lugar, como se puede observar en la fig. 4 aumenta notablemente la intensidad de las convulsiones y la frecuencia de las descargas clónicas por minuto: por ejemplo, aumentando la dosis de estriquina el número de con-

tracciones clónicas ascendió de 50 ó 60 a 200 por minuto (fig. 7). En cuarto lugar, la duración de las respuestas aumenta en forma progresiva,

TABLA VIII

Estricnina γ \times Kgr.	0	10	20	30	40	50
Cardiazol mgr. \times Kgr.	5	5	5	5	5	5
Numero del experimento	Duración	Duración	Duración	Duración	Duración	Duración
1	1		2	4		
2	0	0	1	2	3	
3	0		0		3	5
4	0		1.5		8	38
5	0	0	2.5	3	3.5	
6	0	0	1.5	2	7	
7	1			4	5.5	9
8	0					1
9	0					
10	0		1.5		2	
11	0				27	
12	1	5			7	
13	1	3		5	7	
14	1	2.5				
15	0	2				
16	0		0	8		
17	0		4	15		
18	0	1		8		
19	0	1	2.5	3.5	14.5	
20	0	0	0	6	14.5	
21	0	0				
Dosis convulsivan- tes mínimas. mgr. \times Kgr. . .	5	3	2	1	1	0.5
% Reacciones +	23.8	54.54	72.72	100	100	100
Promedio duración	1	2.41	2.62	5.25	8.50	13.1

al extremo de que la reacción que sólo dura escasamente 60'' con la dosis inicial de cardiazol se pasa a duraciones, para la misma dosis, de 23 mi-

nutos (fig. 4). El esquema de la fig. 5, nos demuestra los promedios de estas variaciones.

Inyectando dosis mayores de $50 \gamma \times \text{Kgr.}$ de estriquina no fué posible obtener resultados demostrativos, pues en este caso este alcaloide origina convulsiones muy prolongadas, y entonces no se puede diferenciar la reacción cardiazólica de la estriquina. Pero aún en este caso no fué posible obtener convulsiones tónicas, lo cual significa que el efecto *antitónico-convulsivo* que produce la anestesia por cloralosa no es contrarrestado por la estriquina, ni aún a fuertes dosis (por ejemplo, 1ª inyección sensibilizante de estriquina, $50 \gamma \times \text{Kgr.}$; 2ª inyección, cardiazol, 30 mgr. $\times \text{Kgr.}$).

En conclusión, el cloral a dosis narcóticas favorece en forma muy notable el sinergismo de cardiazol y estriquina con respecto a las convulsiones clónicas, pero no favorece el sinergismo con respecto a las convulsiones tónicas. Respecto a las primeras se trata de un caso de sinergismo potenciatrix, pues la substancia sinergizante, la estriquina, no pro-

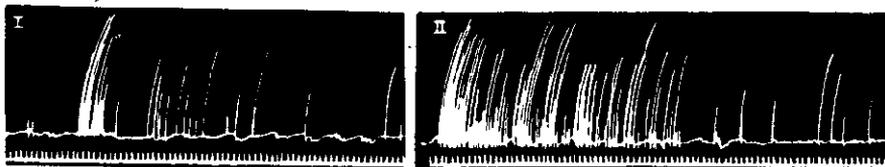


Fig. 3. Miograma de músculo gastrocnemio. I, Reacción en el perro cloralosado al inyectar 5 mgr. $\times \text{Kgr.}$ de cardiazol. II, Reacción producida en el mismo perro por 1 mgr. $\times \text{Kgr.}$ de cardiazol después que se le inyectó estriquina ($50 \gamma \times \text{Kgr.}$).
Tiempo 5".

duce a las dosis empleadas, ningún efecto convulsivo. Este resultado, como otros, demostraría la independencia de los mecanismos de las convulsiones tónicas y clónicas que se manifiestan como fenómenos muy diferentes entre sí, y regidos por distintas leyes.

Sobre la respiración y presión arterial no se obtuvieron, en este estudio del sinergismo cardiazol-estriquina, variaciones de valor significativo.

Características de las convulsiones en la narcosis. Como ya observamos, el ataque producido por el Cardiazol en el perro sin anestesia se caracteriza por un período tónico de 10" de duración media, seguido de un período clónico de 20 ó 45", al que suele seguir un estado de hipertonia con descargas clónicas breves separadas por largos intervalos. Exa-

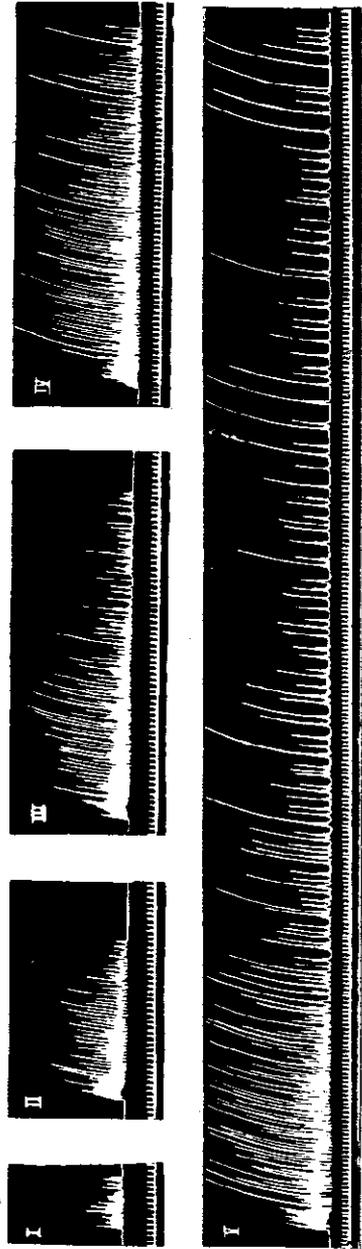


Fig. 4. Contracciones del músculo gastrocnemio de un perro cloralosado originadas por inyección de 5 mgr. \times Kgr. de cardiazol. I, Reacción inicial, antes de la estricnina. II, Después de la inyección de 10 y \times Kgr. de estricnina. III, IV y V, después de repetir la inyección de la misma dosis de estricnina. Puesto que los efectos de este último estímulo se suman y acumulan, se puede considerar que la estricnización era, antes de cada una de las inyecciones de cardiazol 20, 30 y 40 y \times Kgr., respectivamente.

minaremos el miograma de la fig. 6, que corresponde al músculo gastrocnemio de un perro: La reacción se inicia bruscamente como una contracción tetánica durante la cual se observan finas y discretas sacudidas clónicas. Al final del periodo tónico hay un brusco debilitamiento del tétanos y al mismo tiempo se inician las contracciones clónicas. A medida que las contracciones clónicas se intensifican el tétanos decrece. La frecuencia de las contracciones clónicas disminuye progresivamente, pero el tono del músculo no retorna a su estado inicial, persistiendo una reacción hipertónica que corresponde a la rigidez postconvulsiva. Esta

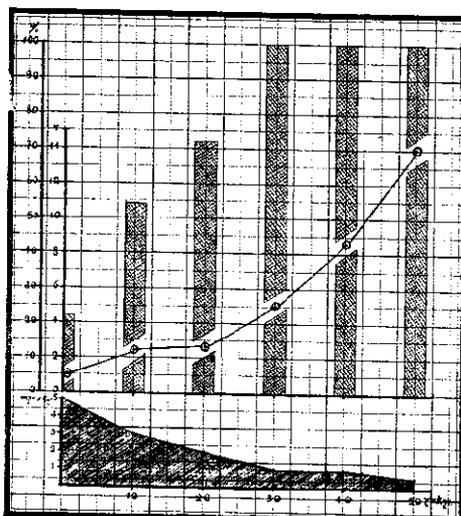


Fig. 5. Sinergismo de estricnina y cardiazol en el perro cloralosado. La abscisa expresa la dosis de estricnina ($\gamma \times \text{Kgr.}$). La ordenada exterior la frecuencia de reacciones; la ordenada superior e interior, la duración de las reacciones; la ordenada inferior la dosis convulsivante liminar. La duración y frecuencia de las reacciones cardiazólicas en función de la estricnización está expresada por la curva y las columnas respectivamente. La curva descendente inferior expresa la relación de la dosis liminar con la estricnización.

reacción es común a los flexores (el que acabamos de examinar) y a los extensores.

El miograma de las convulsiones del perro cloralosado es muy diferente. El periodo de latencia es algo mayor, por lo menos 15". No se observa en ningún caso la contracción inicial de tipo tetánico. Así en la

figura 7, que podemos tomar como modelo, se ve que el fenómeno empieza con contracciones débiles y espaciadas, a las que siguen contracciones progresivamente más intensas y frecuentes. Las grandes contracciones clónicas suelen durar algo más de $1/5$ de segundo, separadas por intervalos de $2/5$ ó $3/5$ de segundo. Se observa un moderado aumento del tono. Así como el fenómeno progresa, fuertes contracciones alternan con otras débiles, con tendencia a formar grupos, separados por intervalos durante los que las contracciones son todas débiles y menos frecuentes (v. fig. 7). Esta reacción clónica se prolonga muchos minutos, por lo menos tres o cinco; es decir, es por lo menos tres o cinco veces más prolongada que la reacción tónico-clónico del ataque normal.

En algunos casos las contracciones clónicas son más prolongadas, lo que casi siempre es debido a la llegada de nuevos impulsos nerviosos durante el período de relajación (v. fig. 7). No se observa en ningún momento sumación de estas contracciones breves y aisladas para originar un tétanos.

A diferencia del ataque convulsivo del animal anestesiado que excepto pequeñas variaciones tiene una gran constancia de intensidad y duración, el ataque clónico de la narcosis por cloralosa presenta gran variabilidad de intensidad, duración e incluso de frecuencia de descargas. Estos tres factores dependen de la dosis. La fig. 5 expresa el promedio de los resultados de la duración de las convulsiones, y del porcentaje de reacciones positivas, en función de la dosis. Diferencias de la intensidad de las contracciones son evidentes en la fig. 7. En el miograma I la reacción convulsiva fué producida por una dosis de 4 mgr. \times Kgr. de Cardiazol; y en el miograma II por una dosis de doble, 8 mgr. \times Kgr. Entre las dos reacciones no solo hay diferencias notables de duración total del ataque y de intensidad, sino de frecuencia de impulsos clónicos por unidad de tiempo. Así, mientras que para la dosis de 4 mgr. \times Kgr. hay, durante 60 segundos, unas 60 contracciones clónicas (v. fig. 7, I), para una dosis dos veces mayor, 8 mgr. \times Kgr. se producen 120 descargas por minuto; es decir, dos veces más que en el primer caso. Este aumento de la frecuencia de las descargas clónicas sólo es proporcional a la dosis dentro de ciertos límites, pues para dosis más fuertes nunca llega a ser mayor de 200 ó 220 contracciones por minuto, lo cual corresponde aproximadamente a la duración de $1/5$ a $1/3$ de segundo de la contracción muscular clónica.

Puesto que en el animal anestesiado con cloral existe una estrecha relación entre la intensidad, duración del ataque y frecuencia de descar-

gas clónicas por unidad de tiempo de un lado y la dosis por otro; y puesto que esta relación no es tan evidente en el perro no anestesiado, se plantea un importante y sugestivo problema: El sistema nervioso intacto sigue, con respecto a la acción convulsivante del cardiazol, la *ley del todo o nada* (por lo menos dentro de ciertos límites y excluyendo las contracciones clónicas y mioclonías de muy breve duración de las inyecciones frustradas). La duración del ataque en este caso, para el hombre y mamíferos superiores, es de 30 a 60", con umbral definido. En el animal cloralosado no rige la ley del todo o nada, pues aún dosis muy débiles pueden provocar reacciones minúsculas (fig. 3).

En consecuencia, la cloralosa actúa sobre el sistema nervioso en forma muy peculiar: eleva considerablemente el umbral para las convulsiones tónicas y rebaja el umbral para las clónicas. Aparentemente, paraliza algún mecanismo que en el sistema nervioso no anestesiado se opone a las convulsiones clónicas. Lo mismo se puede decir respecto a las convulsiones estrícnicas. ¿Existe alguna relación entre esta capacidad de retener o transformar los impulsos clónicos o fásicos y las funciones tónicas? ¿Puede el sistema nervioso normal transformar las descargas clónicas incipientes en excitación potencial evitando así la descarga epiléptica? ¿Si, como está demostrado, la cloralosa paraliza los centros tónicos, puede explicarse por esta acción el descenso del umbral para las convulsiones clónicas? En otros términos, ¿actúa la cloralosa, e hipnóticos de la misma especie, alterando un mecanismo de transformación de los estados de excitación, que funciona como amortiguador de descargas? Todas estas preguntas surgen de los resultados experimentales.

Las contracciones clónicas de diferentes grupos musculares durante anestesia por cloralosa son relativamente débiles en los músculos de las extremidades, especialmente de los segmentos distales (mano y antebrazo) y muy fuertes en los músculos del tronco y cuello. La acción selectiva del analéptico sobre la musculatura del tronco explicaría porque la cloralosa tiene menos acción depresiva sobre las neuronas motoras.

Puesto que la cloralosa es un hipnótico del grupo cortical, y su acción depresiva se ejercería principalmente sobre la corteza cerebral, podríamos explicar la diferencia de la acción convulsivante de los analépticos en los animales con o sin anestesia considerando la participación que tiene la corteza sobre las convulsiones. Esta posibilidad debe rechazarse radicalmente. La parálisis de la corteza cerebral ni favorece la producción de descargas clónicas ni suprime las tónicas. En los animales decorticados, en especial en los descerebrados, no solamente persis-

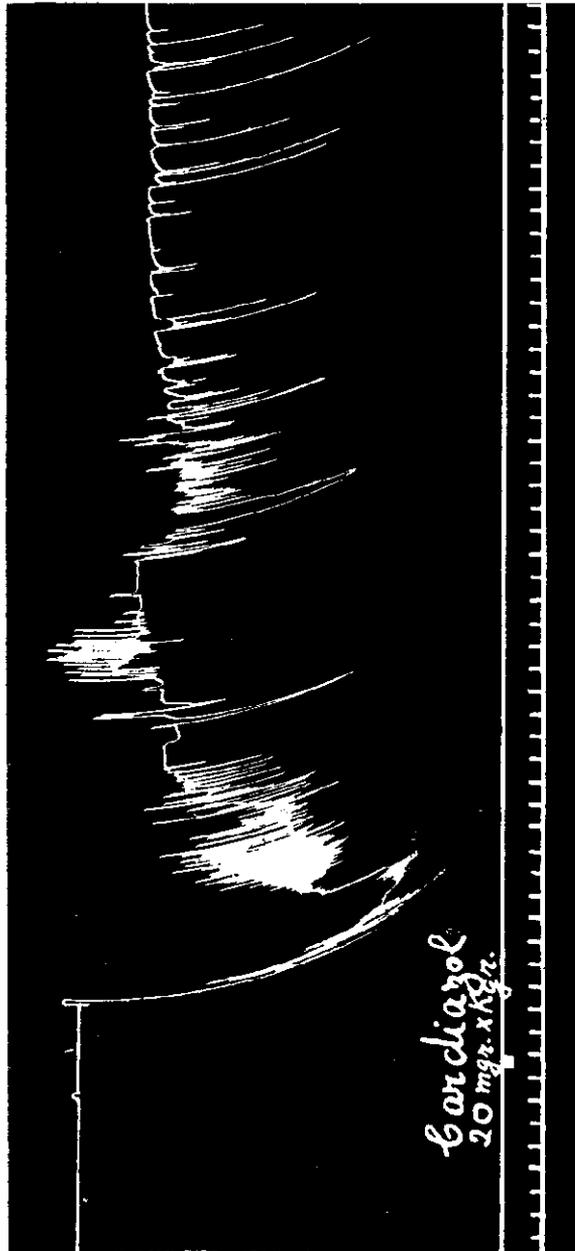


Fig. 6. Contracciones del músculo gastrocnemio de perro no anestesiado durante las convulsiones cardiazólicas. Obsérvese los períodos tónico y clónico de la reacción, y la prolongada hipertonia subsiguiente sobre lo que se insertan contracciones clónicas aisladas. Tiempo 6".

ten las reacciones tónicas sino que en muchos casos se observa debilitamiento e incluso abdición de las clónicas (7). La especial fenomenología del ataque convulsivo del animal anestesiado no se debe a la acción del hipnótico sobre la corteza cerebral, sino a una acción específica del hipnótico sobre los centros tónicos, o sobre los mecanismos fisiológicos de la descarga tónica.

Una cuestión muy importante, pero de la cual en la actualidad tenemos muy escasa información, es la diferencia que, en cuanto a las modificaciones bioquímicas de la sangre durante la narcosis, debe existir entre los narcóticos de los grupos cortical y basilar. Ciertos narcóticos del grupo cortical (el cloroformo y el éter) producen una notable disminución de la reserva alcalina e incluso una acidosis no compensada, que STEHLE & BOURNE (62) atribuyen al ácido fosfórico, que pasaría de los músculos a la sangre. La morfina, otro narcótico cortical, también disminuye el pH por acumulación de CO₂. Ya hemos observado que este alcaloide disminuye la dosis convulsivante umbral de cardiazol (35), habiendo demostrado LEAKE y WATERS (34) que altas concentraciones de CO₂ (30%) pueden suscitar convulsiones en el hombre anestesiado. En relación al fenómeno que estudiamos —el descenso de la dosis umbral convulsivante en el curso de ciertas narcosis— conviene señalar lo siguiente: algunos perros cloralosados tenían al principio del experimento la sangre muy cianótica por depresión respiratoria. Los analépticos usados estimularon la respiración y desapareció la cianosis, pero no se observó cambio en el umbral epileptógeno.

No se ha demostrado que los barbitúricos tengan igual efecto perturbador sobre el equilibrio ácido-básico de la sangre. Por supuesto, toda desviación hacia la acidosis favorece las convulsiones, y, en consecuencia el peculiar efecto de la cloralosa puede explicarse por este mecanismo (es decir el sinergismo entre la cloralosa y cardiazol podría establecerse por el descenso de pH producido por este hipnótico). El problema tiene estrecha relación con las convulsiones espontáneas que ocurre durante la anestesia.

En los últimos años el estudio de las convulsiones espontáneas en el transcurso de la anestesia ha suscitado interés. HADFIELD (19), WOOLMER & TAYLOR (70), SMITH (60) y WRIGHT (71) creen que la piroxia fué el factor determinante de las convulsiones en la mayoría de los casos publicados. Otros autores, KEMP (27) COLLIP & BACKUS (10) atribuyen gran importancia a la hiperventilación. PINSON (48) atribuye al CO₂ un importante papel en el origen de las convulsiones. En el interesante estudio de CASSELS, BEEKER & SEEVERS (9) se llega a la conclusión de que las convulsiones muy rara vez se presentan en ratas bajo la acción del éter, pero que éstas ocurren a altas temperaturas y por aumento del CO₂, lo cual conduce a fuerte irritabilidad cerebral.

En síntesis, las notables diferencias observadas entre los hipnóticos de los grupos cortical y basilar en relación a su capacidad anticonvulsivante no solo se puede explicar teniendo en cuenta su diferente localización en el sistema nervioso, o la forma especial como actúan sobre di-

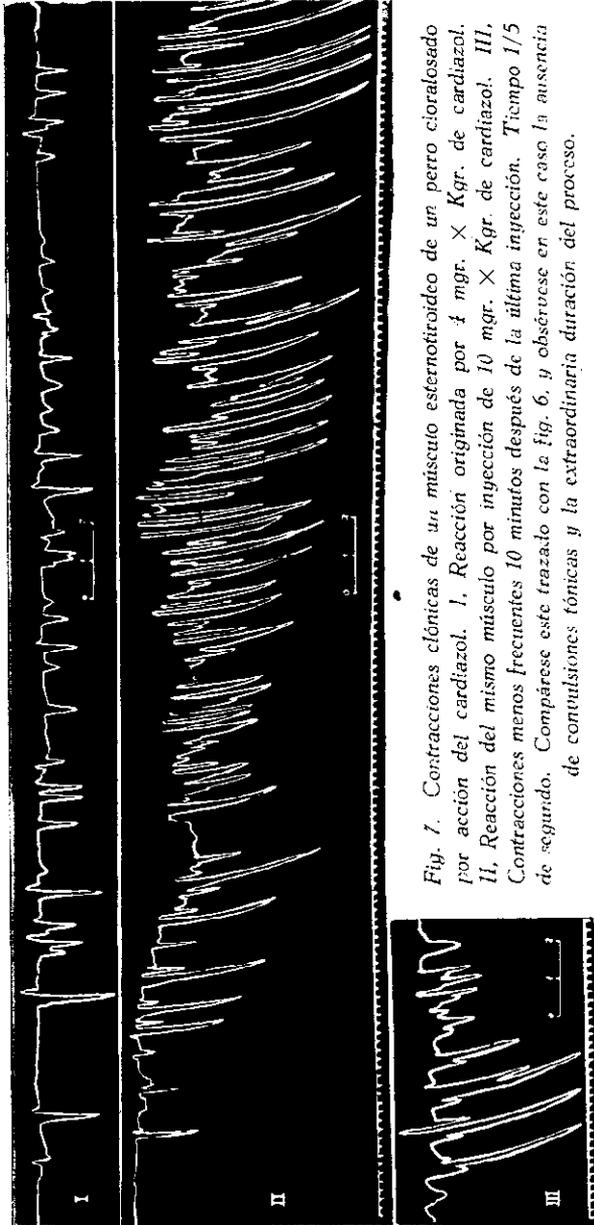


Fig. 7. Contracciones clónicas de un músculo esternocleidomastoideo de un perro cloralesado por acción del cardiazol. I, Reacción originada por 1 mgr. X Kgr. de cardiazol. II, Reacción del mismo músculo por inyección de 10 mgr. X Kgr. de cardiazol. III, Contracciones menos frecuentes 10 minutos después de la última inyección. Tiempo 1/5 de segundo. Compárese este trazado con la fig. 6, y obsérvese en este caso la ausencia de convulsiones tónicas y la extraordinaria duración del proceso.

ferentes sistemas de neuronas funcionalmente aliadas, sino también por la diferente forma como ambos grupos de medicamentos modifican la química de la sangre promoviendo a través de estas modificaciones acciones farmacológicas secundarias.

DISCUSION

En la primera parte de esta sección serán consideradas las diferencias de acción anticonvulsivante de los hipnóticos estudiados, con especial referencia a su clasificación en corticales y basilares. En la segunda parte se estudiaron las convulsiones durante la narcosis, encarando los problemas de sus características y diferencias con respecto a las convulsiones del animal sin anestesia, y en especial de su mecanismo de acción.

Los hipnóticos basilares (los barbitúricos), paralizan a dosis narcóticas la acción de los convulsivantes basilares (Cardiazol). Los barbitúricos aumenta de 15 ó 20 a 200 ó 300 mgr. \times Kgr. la dosis convulsivante umbral de Cardiazol, demostración de que los depresores basilares antagonizan el efecto de los estimulantes basilares.

Algunos hipnóticos y anestésicos del grupo cortical (éter, cloralosa, alcohol, bromuros) no impiden el efecto convulsivante de dosis máximas de cardiazol (nos referimos a las dosis convulsivantes del animal no anestesiado). Al contrario algunos de estos narcóticos (la cloralosa) hacen descender en proporciones muy notables la dosis umbral para las convulsiones clónicas. Según CANNON & ROSENBLUETH (54) la cloralosa ofrece las mejores condiciones entre los hipnóticos para obtener efectos convulsivos por faradización de la corteza, lo que está en pugna con la clasificación del hidrato de cloral, cloralosa, y en general de los aldehidos, en el grupo cortical. Los mismos autores advierten diferencias entre las narcosis por cloralosa y por barbitúricos en otros aspectos: mientras que la excitación eléctrica del ciático produce actividad cortical en el primer caso, no se producen, según FORBES & MORISON (13) en el segundo; y mientras que con la cloralosa la respuesta autopirolongada al estímulo cortical eléctrico se propaga de una región a otra, con el dial tiende a permanecer estacionaria (54). De aquí se deduce que los hipnóticos y narcóticos del grupo cortical no impiden las convulsiones producidas por convulsivantes de acción basilar, pero tampoco impiden las convulsiones de origen cortical.

El sulfato de magnesia, considerado como hipnótico basilar (con localización principalmente mesencefálica) no impide a dosis narcóticas la acción convulsivante de los convulsivantes basilares; mientras que el alcohol etílico, clasificado en el grupo cortical, tiene acción anticonvulsivante mucho más considerable.

No podemos estimar estos resultados experimentales como nuevas pruebas a favor de la clasificación topográfica de PICK & MOLITOR (42). Indudablemente, hay algunas concordancias, pero susceptibles de una nueva interpretación. En primer lugar conviene distinguir entre el efecto narcótico y el anticonvulsivante. Aunque la mayoría de los hipnóticos y narcóticos son a la vez anticonvulsivantes, no siempre ocurre que estas dos propiedades sigan riguroso paralelismo. En un estudio sobre algunos hipnóticos BIEHLER (5) llegó a la conclusión de que no existe paralelismo entre las acciones narcóticas y anticonvulsivante.

Se puede dividir a los hipnóticos en cuatro grupos: I, los que actúan con igual intensidad como hipnóticos y anticonvulsivantes (barbitúricos y uretano); II, los narcóticos e hipnóticos que poseen muy débil acción anticonvulsivante (bromuros, alcohol, sulfato de magnesia); III, los narcóticos que favorecen las convulsiones clónicas e impiden las tónicas, es decir, los que tienen una acción anticonvulsiva incompleta (hidrato de cloral, cloralosa). *

Es posible que investigaciones futuras permitan formar un cuarto grupo de sustancias de fuerte acción anticonvulsivante y débil acción narcótica. Entre los mismos barbitúricos ya se han señalado diferencias entre el poder relativo de las acciones narcótica y anticonvulsivante. Más recientemente POLLOCK, FINKELMAN & TIGAY (49) han señalado la existencia de anticonvulsivantes no narcóticos (ácido aminocacético, piridina, nicotinamida y ácido fenilcincomínico).

La acción de la estricnina, convulsivante espinal modificada por los hipnóticos corticales y basilares en la misma forma que el cardiazol, in-

* Respecto al de las hidantonias, consideradas en el grupo basilar se requieren nuevas investigaciones. Desde que PUTNAM & MERRIT (*Science*, v. 85, p. 525, 1937) llamaron la atención sobre la acción anticonvulsivante del dilantin, se han publicado algunos trabajos no definitivos sobre su punto de acción: FROST (*J. Mental Sc.*, v. 85, p. 976, 1939) ha estudiado su antagonismo con Cardiazol; y KNOEFFEL & LEHMANN (*J. Pharm. Exper. Ther.* v. 76, p. 194, 1932) estudiaron su acción anticonvulsivante para estímulos eléctricos. Aunque los últimos autores observaron que dicha acción no se presenta en animales descerebrados, no se puede negar su efecto basilar porque se eliminaron con la descerebración los núcleos subcorticales.

dica que la ausencia de verdadero antagonismo entre hipnóticos corticales y convulsivantes subcorticales, y la existencia de este antagonismo con hipnóticos basilares, no depende del punto de acción. Los barbitúricos son también eficaces antagonistas de la estricnina, aunque su acción es espinal lo que indica que los antagonismos observados no dependen del punto de acción. La misma acción del cardiazol, según resultados de numerosas investigaciones, * no es exclusivamente subcortical. Además, HANDLEY, SWEENEY & BROKMAN (21) demostraron que existe antagonismo pento-barbital sódico-cardiazol sobre el consumo de O_2 y sobre la utilización de glucosa en el cerebro de la cabeza perfundida.

A continuación estudiamos las convulsiones en la narcosis, lo que nos permitirá un análisis más detallado sobre las diferencias de las acciones narcótica y anticonvulsiva.

En el animal sin anestesia el fenómeno sigue aparentemente la *ley del todo o nada*, porque a partir de la dosis umbral del convulsivante el ataque estalla con máxima intensidad y dura de 30 a 60" en casi todos los casos. Más uniforme es aún la duración del período tónico.

Las convulsiones exclusivamente clónicas del animal anestesiado con cloralosa, siguen la *ley de las respuestas progresivas*, la dosis convulsivante umbral desciende mucho y la duración es sumamente variable (fluctuando de 30" a 30') (fig. 2). Esta notable prolongación de las convulsiones clónicas se relaciona con la observación de PFEIFFER, FOSTER & SLIGHT (45) de que durante el sueño invernal de animales invernantes la coramina produce convulsiones clónicas lentas que duran dos o tres días. La notable regularidad fenomenológica del ataque convulsivo tónico-clónico desaparece por completo con la narcosis.

Las diferencias entre estos dos tipos de respuesta convulsiva se relacionan también con las formas de anestesia, pues en la narcosis o semi-narcosis por éter, alcohol o sulfato de magnesia predominan las convulsiones clónicas. Los hipnóticos se pueden clasificar cuanto a las modificaciones que producen independientemente sobre los factores tónicos o clónicos del ataque. Los barbitúricos y el uretano actúan paralizando

* Consultense los siguientes trabajos monográficos: WILHELM BIEHLER: "Zur Phänomenologie und Pharmakologie des Cardiazol-Krampfes" Allgemeinen Zeitschrift für Psychiatrie und ihre Grenzgebiete, v. 116, p. 2 C. GUTIERREZ-NORIEGA: "Neurobiología de las convulsiones epilépticas" Revista de la Asociación Médica Argentina, v. 53, p. 865, 1940; y "Fisiopatología y Neurobiología de la epilepsia producida por Cardiazol", Tesis Doctoral, Lima, 1940.

ambas reacciones, pero su acción anticonvulsiva predomina sobre la reacción clónica; pero si alguna vez estallan convulsiones en el curso de la narcosis barbitúrica o por uretano, son casi exclusivamente tónicas.

Se puede formular muchas hipótesis sobre el por qué de este interesante fenómeno. ¿Es la inhibición de las convulsiones tónicas lo que facilita las clónicas? Esto sería posible si, como creen ciertos neurofisiólogos, las convulsiones tónicas resultan de la sumación de descargas clónicas (MUSKENS, 43). CANNON & ROSENBLUETH (55) han formulado la hipótesis de un proceso de inhibición originada por las convulsiones, pero no existe prueba directa de esta suposición.

La inhibición de ciertos hipnóticos sobre las convulsiones tónicas no es resultado de su probable efecto depresor sobre la corteza. Al contrario, en los animales descerebrados (en especial bulbares y protuberanciales) predomina las reacciones tónicas sobre las clónicas (17). Además, las dosis convulsivantes de los animales descerebrados son 2 ó 3 veces mayor que las dosis normales mientras que la narcosis por cloralosa se observa que la dosis umbral para las convulsiones clónicas es 2 ó 3 veces menor. Esto no debería ocurrir si, conforme a la clasificación de PICK & MOLITOR (42) tuvieran los aldehidos acción predominante o exclusivamente cortical.

Aparentemente el efecto depresor de ciertos hipnóticos (cloral y cloralosa) se ejerce no sobre una región determinada del cerebro, sino sobre el complejo sistema de centros, corticales basilares y del tallo cerebral relacionados con las funciones tónicas, dejando intactas, o incluso estimulando, los centros de las descargas clónicas. En otros trabajos ya hemos ofrecido múltiples observaciones sobre la dualidad de origen y mecanismo de convulsiones tónicas y clónicas (17).

La reactividad epileptógena en la narcosis por cloralosa no solo difiere de la correspondiente en el animal normal desde el punto de vista cualitativo, sino por el notable descenso de la dosis umbral (2 ó 3 veces menor); como si la cloralosa y el cardiazol fueran sinergistas, el hipnótico actuaría en este caso estimulando los centros nerviosos de las descargas clónicas o fásicas.

Puesto que los centros de las reacciones clónicas están situadas por encima de la protuberancia (17), el sinergismo cardiazol-cloralosa debe efectuarse en los núcleos basilares o en la corteza cerebral misma.

Durante la narcosis por cloralosa el sinergismo del cardiazol con la estricnina es mucho más notable que en el animal sin anestesia; la acción sinergista se efectuaría por un mecanismo de tipo estrícnico. Es de-

cir, el mecanismo de la acción convulsivante del cardiazol durante la anestesia sería diferente del normal. Esta hipótesis se funda en el hecho de que el cardiazol puede provocar reacciones convulsivas del tipo clónico por acción directa y local sobre las células internunciales (18). Sin embargo, los centros motores son directamente los puntos de ataque, lo que fué demostrado por pequeñísimas inyecciones directas en dichos centros (18). En el perro cloralosado la depresión de este hipnótico sobre los centros motores tónicos impide la reacción convulsivante tónica, sin excluir la reacción clónica dependiente tal vez del sistema internuncial.

Sin invocar un sinergismo potenciatrix entre cloralosa y cardiazol el descenso del umbral para las convulsiones clónicas también podría originarse por la supresión, por efecto de la cloralosa, de un mecanismo regular que impide la transformación de las excitaciones en descargas clónicas, sea por transferencia de la excitación a otros sistemas de neuronas, o por aumento de la resistencia de la sinapsis a nivel de las células motoras.

El cardiazol, lo mismo que la estriquina, actúa por doble mecanismo, por estímulo directo sobre las neuronas motoras y sobre las neuronas internunciales pero mientras la primera de aquellas acciones es la principal en el mecanismo de las convulsiones cardiazólicas, lo contrario ocurre en el caso de la estriquina (18).

Los hechos aquí registrados sugieren un nuevo punto de vista para la clasificación de los hipnóticos y para la comprensión de sus mecanismos de acción. La clasificación en corticales y basilares no se ajusta siempre a los datos que revela el experimento. La consideración de que los sistemas motor e internuncial tienen diferentes susceptibilidades y afinidades para las sustancias químicas será sumamente fructuosa y no solo permitirá establecer nuevos puntos de vista sobre los hipnóticos, sino, en general sobre la farmacología del sistema nervioso. Ya BREMER (7b) primero, y luego FORBES & MORISON (13) enunciaron la hipótesis, que es de sumo interés para la interpretación de las diferencias entre los barbitúricos y los otros hipnóticos, de que los primeros (barbitúricos) actúan selectivamente sobre las neuronas internunciales en la corteza cerebral.

RESUMEN

Se estudian las diferencias de los hipnóticos corticales y basilares desde el punto de vista de sus acciones anticonvulsivantes. Los resultados son los siguientes:

1. Los hipnóticos del grupo basilar (barbitúrico y uretano) poseen un poder anticonvulsivante considerablemente mayor que los hipnóticos del grupo cortical (alcoholes, aldehidos, bromuros, éter), con excepción del sulfato de magnesia, clasificado en el grupo subcortical, que tiene muy poca acción anticonvulsivante.

2. Algunos hipnóticos del grupo cortical (cloralosa) disminuyen notablemente a dosis narcótica el umbral para las convulsiones clónicas, producidas por el cardiazol, coramina y estriquina; pero aumentan el umbral para las convulsiones tónicas. Estos hipnóticos actúan paradójicamente, como anticonvulsivantes y como sinergistas de los convulsivantes.

3. El sinergismo de cardiazol y estriquina para producir convulsiones clónicas es mucho más notable durante la narcosis por cloralosa que en el animal no anestesiado.

4. Existen significativas diferencias cualitativas y cuantitativas entre las convulsiones del animal no anestesiado y las convulsiones del animal durante la narcosis por cloralosa. En este último caso no se produce la reacción tónica, las reacciones neurovegetativas son más débiles, pero la duración de las convulsiones clónicas es considerablemente mayor.

5. Las diferencias de actividad anticonvulsivante observadas entre los dos grupos de hipnóticos, no pueden ser tomadas como prueba de la clasificación topográfica (córtico-basilar). Al contrario, sugieren que algunos hipnóticos del "grupo cortical" deben su típica manera de actuar a una acción estimulante tanto sobre la corteza cerebral como sobre los centros subcorticales. Se discute la posibilidad de que el sistema interuncial sea el que principalmente se estimula. Así, mientras que en la narcosis de tipo barbitúrico disminuye la excitabilidad de todo el sistema nervioso de relación, en la narcosis producida por ciertos aldehidos la disminución de excitabilidad sólo se efectúa en ciertos sistemas de neuronas, intensificándose muy notablemente en otros.

La diferencia principal entre los hipnóticos llamados *corticales* y *basilares* no dependería del punto de acción sino de acciones estimulantes secundarias de ciertos centros nerviosos corticales y subcorticales originadas por los hipnóticos del primer tipo.

Expresamos nuestro agradecimiento al Sr. Erwin Henning, de la casa "Knoll" por habernos proporcionado el cardiazol utilizado en este trabajo.

SUMMARY

Differences of the so-call cortical and subcortical hypnotics are studied from the viewpoint of their anticnulsant action.

1. The anticonvulsant action of some subcortical hypnotics (barbiturates and urethane) is considerably stronger than the anticonvulsant action of some cortical hypnotics (alcohol, aldehydes, bromides, ether), with the exception of magnesia sulphate, classified in the subcortical group, which was found to have very weak anticonvulsant action.

2. A hypnotic of the cortical group (chloralose) remarkably increases the reflex excitability of the central nervous system, and diminishes the amount of metrazol, coramine and strychnine required to produce clonic convulsions. Potentation between this hypnotic and analeptics is demonstrable.

3. Synergism between metrazol and strychnine to produce clonic convulsions is much more noteworthy in the animal anesthetized with chloralose than in the unanesthetized animal.

4. Significant quantitative and qualitative differences were shown between the convulsions of the unanesthetized animal and the convulsions of the animal anesthetized with chloralose. In the latter case tonic convulsions were not found to occur, (but clonic convulsions in the animal anesthetized with chloralose are considerably more prolonged than clonic convulsions in unanesthetized animal).

5. During the narcosis produced by barbiturates the depressive action occurs in the total nervous system. During the narcosis produced by chloralose an increase of excitability of some cortical and subcortical centers is demonstrable. The possility that internuncial system is stimulated, is discussed. All the narcotics used as hypnotics do not paralyze the central nervous system in essentially the same way.

BIBLIOGRAFIA

1. E. D. ADRIÁN : *Journal of Physiology*, v. 87, p. 83, 1936.
2. P. ALBERTONI : *Archive für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 15, p. 248, 1882.
3. BARLOW : *Journal Amer. Med. Ass.*, v. 98, p. 1980, 1932.
4. W. BIEHLER : *Archive für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 178, p. 693, 1935.
5. W. BIEHLER : *Naunyn-Schmiedebergs Archives*, v. 178, p. 693, 1935.
6. W. J. BLECKWENN, E. R. HODSON & R. P. HERWICK : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 69, p. 81, 1940.
7. F. BREMER : *Compt. rend. Soc. de Biol.*, v. 118, p. 1235, 1935. b) v. 124, p. 848, 1937.
8. D. BROUN, J. LEVY & P. MEYER-OULIF : *Compt. rend. Soc. de Biol.*, v. 107, p. 1522, 1931.
9. W. H. CASSELS, T. J. BEEKER & M. H. SEEVERS : *Anesthesiology*, v. 1, p. 56, 1940.
10. J. B. COLLIP & BACKUS : *American Journal of Physiology*, v. 51, p. 551, 1920.
11. J. A. DERBYSHIRE, A. J. REMPEL, B. FORBES & E. LAMBERT : *American Journal of Physiology*, v. 116, p. 577, 1936.
12. J. DILLE & W. HAZLETON : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 67, p. 276, 1939.
13. A. FORBES & B. R. MORISON : *Journal of Neurophysiology*, v. 2, p. 112, 1939.
14. K. FREISTADT : *Medizinische Klin.*, v. 26, p. 1709, 1930.
15. R. GAVIDIA : *Revista de Medicina Experimental*, v. 2, p. 47, 1943.
16. O. GIRNDT : *Archive für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 167, p. 90, 1932.
17. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Revista de Neuro-Psiquiatría*, v. 1, p. 373, 1938, y v. 3, p. 60, 1940.
18. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 2, p. 132, 1943.
19. C. F. HADFIELD : *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 21, p. 33, 1928.
20. HAARMANN : *Verh. dtsch. pharmak. Ges. Giere*, s. 96, 1936. (cit. Biehler).

21. C. A. HANDLEY, H. M. SWEENEY & B. BROOKMA : *Proc. Soc. Exper. Biology and Med.*, v. 48, p. 670, 1941.
22. V. HAURY & CH. GRUBER : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 65, p. 227, 1939.
23. E. HELAERS : *Archives Internationales de Pharmacodinamie et de Therapie*, v. 35, p. 221, 1929.
24. D. JACKSON : *Amer. Journ. Labor. Clin. Med.*, v. 20, n. 1, 1934.
25. M. JOWET : *Journal of Physiology*, v. 92, p. 322, 1938.
26. R. KLAUE : *J. für Psychol. und Neurol.*, v. 47, p. 510, 1937.
27. W. N. KEMP : *Anesthesia and Analgesia*, v. 12, p. 1, 1933.
28. E. KEESER & J. KEESER : *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 125, p. 251, 1927. b) v. 186, p. 449, 1937.
29. T. KOPPANYI, J. M. DILLE & A. KROP : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 52, p. 121, 1934.
30. T. KOPPANYI, J. M. DILLE : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 54, p. 84, 1935.
31. R. LABES, K. WENDELL & KL. SÖHRING : *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv*, v. 185, p. 379, 1937.
32. R. LABES, K. WENDELL & KL. SÖHRING : *Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 185, p. 379, 1937.
33. A. LANGELÜDDEKE : *Sitzungsbericht d. Ges. f. Beförd. d. Ges. Naturwiss.* su Marburg 73, s. 8, 1938. (cit. Biehler).
34. C. D. LEAKE & R. M. WATERS : *Anesthesia and Analgesia*, v. 8, p. 17, 1929.
35. LENDLE : *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv*, v. 181, p. 408, 1936.
36. J. S. LUNDY : *Surgery*, v. 1, p. 666, 1937.
37. A. H. MALONEY & A. L. TATUM : *Archives internationales de Pharmacodinamie et de Therapie*, v. 42, p. 200, 1932.
38. A. H. MALONEY : *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, v. 25, p. 155, 1935.
39. J. MASSERMANN : *Archives of Neurology and Psychiatry*, v. 37, p. 616, 1937.
40. H. H. MERRIT & T. J. PUTNAM : *Archives of Neurology and Psychiatry*, v. 39, p. 1003, 1938.
41. A. R. MEYER : *Ugeskr. Læg (Dän)*, p. 520, 1939, (cit. Biehler).
42. H. MOLITOR & E. P. PICK : *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 115, p. 318, 1926.
43. L. J. MUSKENS : *L'Epilepsie*, 1926, Paris.

44. H. OETTEL : *Tun-Chi med. Monatschr.*, v. 12, p. 169, 215, y 234, 1937 (análisis en *Zentralbl. für des gesamte Neurol. und Psychia.*, v. 87, p. 326, 1937).
45. C. PFEIFFER, M. A. FOSTER & D. SLIGHT : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 67, p. 307, 1939.
46. PETERSEN : *Allg. Zeit. Psychiatr.*, v. 11, 1939 (cit. Biehler).
47. E. P. PICK : *Deutsche Ztzchr. für Nervenh.*, v. 106, p. 238 y 304, 1928.
48. K. B. PINSON : *British Medical Journal*, v. 1, p. 956, 1927.
49. L. POLLOCK, I. FINKELMAN & E. L. TIGAY : *Proc. Soc. Exper. Biology and Medicine*, v. 49, p. 159, 1942.
50. E. RENTZ : *Zentralb. für des ges. Neurol. und Psychiat.*, v. 87, p. 297, 1937.
51. RIBBELIN : *Psychiatr. Bl.* (Nd), p. 86, 1938 (cit. Biehler).
52. A. RICHARD : *Compt. Rend. Soc. Biol.*, v. 125, p. 558, 1937.
53. C. P. RICHTER : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 42, p. 471, 1931.
54. A. ROSENBLUETH & W. B. CANNON : *American Journal of Physiology*, v. 137, p. 681, 1942.
56. E. C. ROSENOW & R. M. TOVELL : *Amer. Journ. Surgery*, v. 34, p. 474, 1936.
57. H. ROTHMANN : *Presse Medical*, N° 23, p. 452, 1935.
58. E. SAHLGREN : *Acta psychiat. et neurolog.*, v. 9, p. 129, 1934.
59. C. SELLEI & F. MAYER : *Archives für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 187, p. 699, 1938.
60. F. W. G. SMITH : *British Medical Journal*, v. 1, p. 77, 1934.
61. E. A. SPIELGEL & M. SPIEGEL-ADOLF : *Archives Internationales de Pharmacodinamic et Therapie*, v. 58, p. 149, 1938.
62. R. L. STEHLE & W. BOURNE : *Journ. Biol. Chem.*, v. 3, p. 17, 1942 y *Journ. Amer. Med. Ass.*, v. 83, p. 117, 1942.
63. K. STEINMETZER : *Archive für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 180, p. 37, 1935.
64. TOXOPEUS : *Archive für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 154, p. 247, 1930.
65. UNDERHILL & WOOD : *Journal of Pharmacology and Exper. Ther.*, v. 36, p. 129, 1929.
66. WECHSLER : *Nervennarzt*, N° 3, p. 129, 1938.
67. H. W. WERNER & A. L. TATUM : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 66, p. 260, 1939.
68. WICHMANN : *Z. Neurol.*, v. 159, p. 582, 1937.

69. WINIARZ : *Polska Gaz. Lek.*, Nr. 44, 1937 (cit. Biehler).
70. R. F. WOOLMER & S. TAYLOR : *Lancet*, v. 1, p. 1005, 1936.
71. A. D. WRIGTH : *British Medical Journal*, v. 1, p. 949, 1935.
72. F. WINIWARTER : *Archives für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 185, p. 95, 1937.
73. S. YAMAWAKI : *Archive für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 136, p. 1, 1928.
74. B. ZONDEX & BIER : *Klinische Wochenschrift*, N° 18, p. 760, 1932.
75. E. ZUNZ & H. GRACIUNESCU : *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, v. 58, p. 213, 1938.