

# LA NARCOSIS EN SU MECANISMO DE ACCION

por el

Prof. LORENZO VELÁZQUEZ

En tres sentidos principales se tiende desde la más remota antigüedad a lograr la anestesia, sobre todo con fines quirúrgicos.

Ya en *sentido mágico*, desde la misma medicina sacerdotal con invocaciones a las divinidades, pasando por las *concepciones astrales* de la Edad Media, y la magia con amuletos y medicamentos sugestivos, hasta llegar en el siglo XVIII al célebre *magnetismo animal* de Francisco Mesmer, médico vienes que hizo de París su principal campo de acción, y terminado la evolución de estas prácticas en el *hipnotismo*, que llega a su apogeo con la escuela de Salpetriere (Vulpian y Charcot) en la segunda mitad del siglo pasado. Los intentos de la *electricidad galvánica* como narcotizante tampoco resolvieron de forma ideal el problema.

Otro cauce que, con más o menos intermitencias, fué bastante seguido es el logro de anestesias o insensibilidad por medio de *compresiones*, que ya en la *medicina asiria* se hacía con un lazo, comprimiendo las venas alrededor del cuello (éxtasis venoso por acumulo de  $\text{CO}_2$  en encéfalo o en compresiones fuertes, alcanzando hasta carótidas por isquemias cerebrales). En los miembros, para realizar operaciones y amputaciones. Olvidado este procedimiento durante la Eda Media, fué resucitado por James Moore (1784) por compresión de los troncos nerviosos, y, sobre todo, por el cirujano de Kiel Friedrich von Esmarch, quien a fines del siglo pasado, y con la venda de su nombre, intentó obtener los mismos efectos. No olvidemos que la compresión prolongada tiene marcados inconvenientes, tales como aumento de la permeabilidad capilar y edemas, al soltar la ligadura, con disminución de la sangre circulante, pudiendo aparecer hasta un colapso circulatorio mortal; estas perturbaciones se aceleran con la aplicación de calor y se retardan con

la aplicación del frío. De aquí que en casos de embolias, la vitalidad de los tejidos se prolongue más con aplicación local de frío, enfriamiento de la extremidad (Schwiegk y Schottler, 1943). El mismo hielo se aplica localmente para la anestesia, desde Larrey y Vulpian, con una cierta base científica.

El otro camino o directriz para lograr la anestesia ha sido el utilizar en forma general o local cuerpos o drogas más o menos soporíferas o anestésiantes, como la mandrágora, con toda su historia de magia y misterio; el cannabis, opio, belladona, cicuta, etc., en vinos o preparados diversos. Los griegos y romanos, con la clásica *pedra de Menphis*, que pulverizada y rociada con vinagre llegaba a insensibilizar (probablemente por el carbónico despreendido). En la Edad Media, y en la escuela de Salerno, surge la *esponja somnífica*. Por el camino de la química se logra, al fin, a mediados del siglo pasado, la verdadera anestesia quirúrgica (protóxido de nitrógeno, éter, cloroformo), y la local con cloruro de etilo. Señalemos que en la historia de la narcosis se ha dejado de consignar en casi todas las obras y trabajos clásicos que la primera llamada sobre este problema fué dada por Paracelso, que en el capítulo séptimo de su obra *De las cosas o remedios naturales*, que puede considerarse como uno de los *Consilia* farmacoterapéuticos fundamentales, señala que con el vitriol éter dulce (no otro que el aceite dulce de vitriolo, que al mezclar el aceite de vitriolo—ácido sulfúrico—con espíritu destilado—alcohol—había obtenido y descubierto en 1540 el aprendiz de farmacéutico en Leipzig Valerius Cordus) lograba, según experimentó en pollos, un sueño parecido al normal.

\* \* \*

La *narcosis*, del griego *narcao*, estar rígido, en su concepto más amplio, incluye aquellos estados producidos por agentes terapéuticos que conducen a una pérdida de conciencia y de la motilidad, con supresión del dolor; esto se logra en una primera fase de tipo encefálico, necesitándose en un escalón más suprimir los reflejos medulares para entrar en la narcosis de tipo quirúrgico. Experimentalmente, aquello se logra al decapitar el animal (persistencia de los reflejos, sin existir movi-

mientos voluntarios), en tanto la última fase de arreflexia se obtiene por la destrucción de la medula (en una rana, por ejemplo). En el caso de conseguir estas acciones por narcóticos, el fenómeno es reversible.

La narcosis, en el concepto señalado, puede referirse a cualquier tipo de ser movable, en tanto el término de "anestesia", usado primeramente por Oliver Wendell Holmes en 1846 en una carta que escribía a Morton, se aplica en general al referirse a acciones narcóticas del grado quirúrgico y de animales superiores. La narcosis puede alcanzar a todos los órganos y tejidos, siendo sólo cuestión de grados el que unos, como el sistema nervioso lo sean en fase iniciales, en tanto otros, como el corazón, resistan mucho antes de narcotizarse (irrigación del corazón con su propia sangre). La narcosis viene dada como un *producto de la concentración*, ya del inhalado, ya del inyectado o del ingerido; en último término se trata de la "concentración en sangre" del narcótico o intensidad si se trata de otro agente no farmacológico, la misma corriente galvánica, bien estudiada a este respecto por Scheminzy, de Insbruck. La resistencia de las funciones nerviosas a su anulación por los narcóticos sigue obedeciendo, en general, a la ley de Huxling Jackson, o sea que es tanto mayor esa resistencia cuanto más vitales resulten para el organismo (cuanto más antiguos sean esos elementos en la escala zoológica o en el desarrollo del ser).

La narcosis, como hecho objetivo, se puede apreciar con toda facilidad; pero el serio y arduo problema aparece en el momento en que pretendemos explicar el *íntimo mecanismo de esta narcosis*: las teorías se suceden ininterrumpidamente. Ya poco después de haberse descubierto la anestesia general, Bibra y Harless, en 1847, sientan la primera interpretación al pensar que el componente lipoideo del cerebro se disolvía por el anestésico y era transportado al hígado.

Claudio Bernard, en 1875, sienta la narcosis como una depresión reversible de diversas funciones, pues en cuanto falte la reversibilidad deja de considerarse como narcosis. Una semiacoagulación reversible en la célula nerviosa explicaría este fenómeno narcótico, teoría que después trataron de resucitar

Bancroft y Richter en 1930. La estabilidad coloidal sería alterada a estos efectos; pero tal interpretación fué desechada definitivamente por Henderson y Lucas en 1932, ya que hay sustancias que alteran dicho equilibrio coloidal hasta un estado de semicoagulación y carecen en absoluto de acción narcótica.

Trauber, en 1904-1905, desarrolla una teoría, que es después ampliada por Lillie (1909) y Warburg (1920), teoría que se basa en la relación entre la actividad de un narcótico y la reducción por el mismo de la tensión superficial del agua. Para Warburg, al acumularse los narcóticos en la membrana celular desplazarían las enzimas que haya en la misma, y al tiempo disminuiría la permeabilidad de la membrana. Zondek y Bansi creen que el desplazamiento hormonal de la membrana por el narcótico es lo que tiene lugar. Werworn piensa en una asfixia celular por la acción de los narcóticos, en tanto Beutner cree en una paralización de las corriente eléctricas de los elementos nerviosos por la acción de tales fármacos.

En medio de todas las teorías que hasta el día se han emitido para explicar el mecanismo íntimo de la narcosis, tenemos que pensar lo mismo que en aquellas enfermedades frente a las cuales se aconsejan múltiples medicamentos para curarlas; ello es la más fehaciente prueba de que no hay ninguno de ellos que sea eficaz de verdad en la misma. Todas las funciones vitales para la célula se han tocado en estas interpretaciones: su contenido y distribución de lipoides, sus procesos metabólicos, sus procesos oxidativos, su permeabilidad, su grado de hidratación, su tono vitamínico, enzimático y hormonal, la solubilidad del narcótico en los lipoides, como en la teoría que tuvo más boga, la de Meyer y Oberton (1899-1901), y hoy de no gran valor. La teoría de Meyer y Oberton, que es más que una ley, ya que no trata de explicar el mecanismo de la narcosis, sino que trata solamente de establecer que hay una relación entre la acción narcótica de un medicamento y el *coeficiente de partición*, cosa que hoy, a pesar de los trabajos de Meyer—hijo—(1937), creemos de muy escaso valor; este último autor ha visto que a medida que aumenta el coeficiente de distribución o partición del alcohol oleico/agua, en lugar de emplear como sistema el aceite de olivas/agua, disminuía la con-

centración narcótica para los renacuajos en medio acuoso. Hoy se sabe que no existe, ni mucho menos, una relación exacta entre el coeficiente de distribución de un medicamento y su poder de narcosis. Por no referir nada más que un ejemplo podemos citar que entre dos cuerpos, como el hidrato de cloral y la acetona, con coeficientes de partición aproximadamente iguales, su acción narcótica es muy distinta. En el caso del hidrato de cloral se muestran acciones narcotizantes unas 36 veces más intensas que en el de la acetona, y, en cambio, sus coeficientes de partición son, respectivamente, de 0,236 (hidrato de cloral) y de 0,235 (acetona).

Nuestros estudios que comienzan en 1944, en colaboración con el Dr. Elio Membrado, nos han llevado a aceptar la narcosis por otro camino más lógico, al parecer, cual es la *parálisis reversible de la acetilcolinogénesis*. A continuación señalamos los resultados de nuestros trabajos.

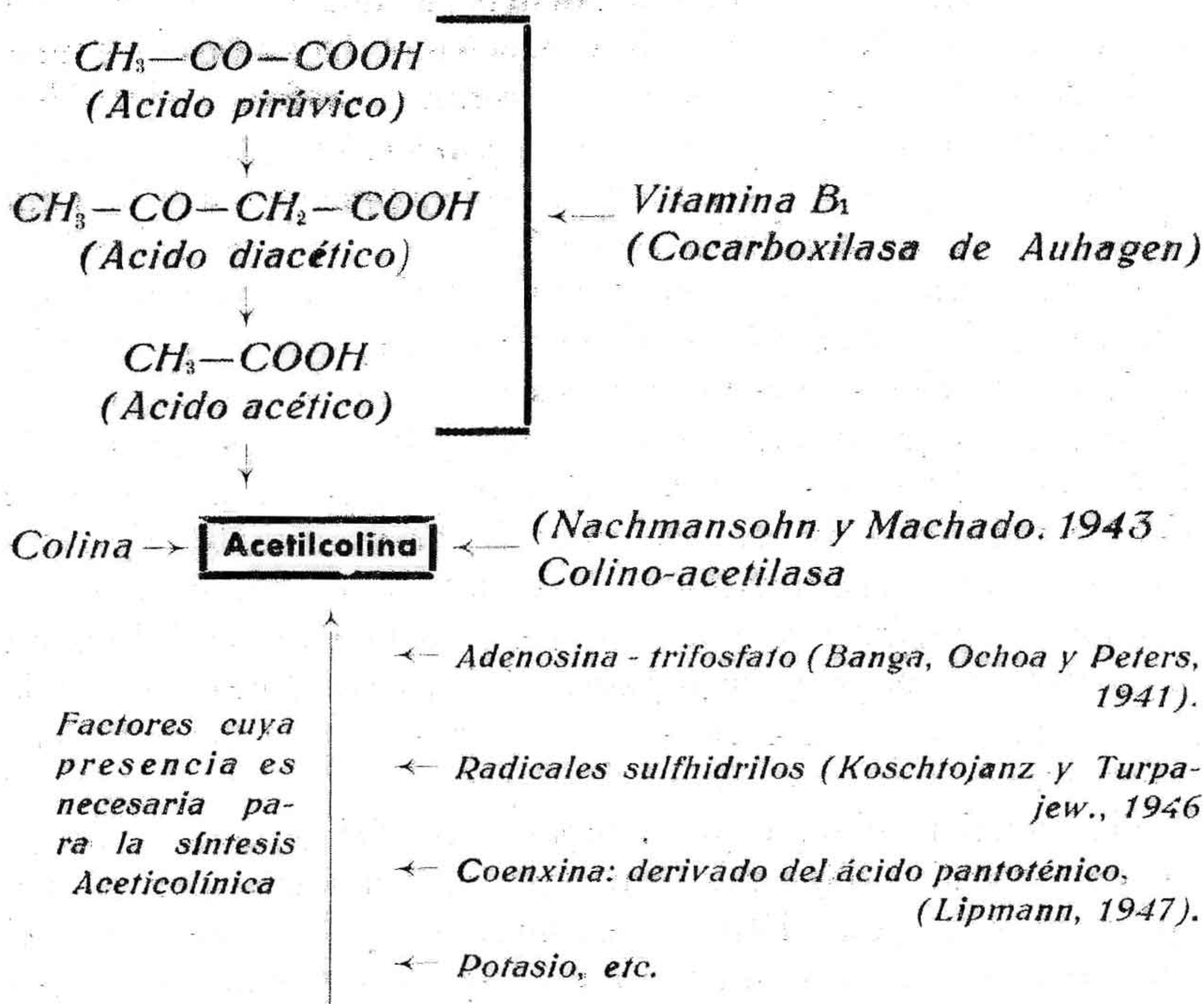
## NUEVAS CONCEPCIONES SOBRE EL MECANISMO DE LA NARCOSIS

Con este mismo título hicimos nuestra primera comunicación con Elio Membrado en el año 1944 (*Trabajos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas*, tomo III, pág. 271, y *Farmacoterapia Actual*, noviembre de 1944, núm. 5). Entonces llegamos a la conclusión de que la narcosis se debía a una *parálisis reversible de la acetilcolinogénesis*, partiendo de la idea de que, aparte de *matices especiales* para cada narcótico en relación íntima con su estructura química (los halogenados, muy narcóticos, pero resultan muy peligrosos por comportarse como tóxicos bulbares, etc.); en este caso se encuentran, por ejemplo, el *cloroformo*, la *avertina*, el *alcohol tricloroetílico*. Aparte de estos matices, pensamos nosotros que algo común debía de haber entre todos estos medicamentos o sustancias químicas que explicase la narcosis. Como vimos, en preparados de sanguijuela de Fuehner Hinz, el líquido cefalorraquídeo del perro en estado de vigilia, sin anestesiar por tanto, da una ligera respuesta acetilcolínica; la acetilcolinorraquia viene siendo de 5 a 10 cen-

tésimas de gamma por c. c. del líquido. En el momento de anestesiar al animal con hidrato de cloralmorfina se aprecia la desaparición total de la respuesta a la acetilcolina. Como ni la morfina ni el hidrato de cloral a las concentraciones a que pueden encontrarse en el liquor alteran en nada la reacción acetilcolínica, hay que pensar en que desaparece la acetilcolina por el motivo de la narcosis.

\* \* \*

Es ya un hecho bien adquirido el de la formación de acetilcolina por una rápida síntesis en el organismo cuando ella es necesaria, y, siendo su función de intervenir activamente en los procesos de conducción, se forma, y una vez cumplida su



GRÁFICA NÚMERO 1

Esquema de los factores que intervienen en el proceso de la acetilcolinogénesis

misión se destruye, ocurriendo una y otra función en los músculos y en el tejido nervioso. Hasta ahora la colinesterasa,

como enzima disgregadora, sólo ha sido encontrada en estos tejidos.

En la síntesis de la acetilcolina intervienen la *colina*; el *ácido acético*, que surge de un metabolismo de gran interés; el *ácido diacético*, y éste, a su vez, del *ácido pirúvico*. En la gráfica 1 puede verse el conjunto de factores hasta hoy conocidos que intervienen en la génesis de la acetilcolina. Analicemos ligeramente estos factores: El *ácido diacético* es un cuerpo de naturaleza intermediaria y de tipo cetónico. El mismo acetato, no sólo el piruvato, puede, por condensación, originar el diacético (MagKay, 1940; Buchanan, 1946).

En posesión de la colina y del radical acético la síntesis solamente tiene lugar cuando además de una enzima, la *colinoacetilasa*, de Nachmansohn y Machado, hay presentes una serie de factores: un quantum de *potasio*, *radicales sulfhidrilos*, la vitamina B<sub>1</sub> bajo forma de *cocarboxilasa*, de Auhagen, y una *nueva coenzima* encontrada recientemente por Lipmann (1947), *derivada del ácido pantoténico*.

Cualquiera de estos factores, unos más y otros menos, incrementan la formación acetilcolínica, surgiendo un estímulo en la conducción o una hiperfundición en entros nerviosos, hiperfundición que traduce a veces un espolazo funcional. La acción del potasio, en sentido colinérgico, bien estudiado hace tiempo por Feldberg, fué demostrado después como *hipertensor* por Lina Stern, profesora de Fisiología en Moscú, y como *analéptico respiratorio* por nosotros con García de Jalón. La inyección suboccipital de potasio (cloruro potásico) es uno de los más seguros analépticos respiratorios, según pudimos demostrar.

La participación de los grupos sulfhidrilos en la síntesis acetilcolínica ha sido puesta en claro recientemente por Koschtanz y Turpajew (1946), pues anulados estos grupos por el cloruro mercúrico se evita toda respuesta acetilcolínica por estímulo del vago sobre el corazón. En sentido reversible, como donador de grupos sulfhidrilos, tenemos la cisteína.

La vitamina B<sub>1</sub> es fundamental para la síntesis de la acetilcolina; en una palabra: sin aneurina, la enzima que realiza dicha síntesis, la colino-acetilasa, queda sin poder actuar. Los

trabajos, sobre todo de Feldberg, Mann y Quastel, Prado Tagle, de Chile, con sus colaboradores Egaña y Ugalde, etc., han demostrado completamente este aserto. Posiblemente mucha de la sintomatología de los animales y personas en estado de insuficiencia tiamínica tengan este origen, o sea la falta en la génesis de la acetilcolina; así se explica que del lado del sistema muscular y nervioso aparezca la más rica sintomatología de estos cuadros carenciales. Aun cuando hoy, y sobre todo después de los trabajos de Lorente de No y de Gallego (1947-48), que han demostrado que la acetilcolina no logra la despolarización del nervio y que, por tanto, no puede considerarse que la acetilcolina resuma todo en la transmisión del impulso nervioso, sí qued ebe constituir, en el menor de los casos, un escalafón intermedio en esta transmisión.

En el primer trabajo a que antes aludimos realizado en colaboración con Elio y en el que vimos una desaparición de la acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo, podría pensarse que no fuese este fenómeno el primario, sino el secundario; esto es, que en primer lugar de ser narcosis producida por la parálisis de la acetilcolinogénesis, fuera ésta secundaria a la narcosis. La primera sería así la narcosis y la segunda la desaparición de la acetilcolina por parálisis de su formación. Aunque esto no fuese lógico a la vista de los fenómenos y resultados experimentales, sí que sería posible.

Una serie de experiencias hemos hecho después en colaboración con las doctoras Pérez Carnicero y Urtasun (1947) y creemos que ellas constituyen un argumenton a favor de nuestra interpretación de la narcosis. La técnica experimental ha sido la siguiente: en perros aproximadamente del mismo peso y sexo, se ha producido la muerte por la administración suboccipital de cloroformo (solución al 1 por 100 en suero salino isotónico). Una vez fijada la dosis mortal en administraciones repetidas o única, se ha realizado la misma serie de experiencias con administración previa de vitamina B<sub>1</sub>, observando los resultados comparativamente a las anteriores.

La interpretación que nosotros damos en consonancia con nuestra doctrina del mecanismo de narcosis como parálisis de la función acetilcolinogenética, es sencillamente que, reforzan-

do el sistema enzimático que preside esta síntesis de la acetilcolina, se necesita más dosis del cloroformo para producirla.

Si la narcosis fuese la primera y resultase como secundaria la parálisis de la acetilcolinogénesis, se explicaría muy mal el *papel anticlorofórmico* en este caso de la tiamina o aneurina, tanto más cuanto que la vitamina B<sub>1</sub> no figura entre los fármacos "despertadores" por acción estimulante sobre los centros del sueño, como sabemos que lo hacen, por ejemplo, la estriemina, el cardiazol, la efedrina y benzedrina. En nuestro sentir, figuraría esta mayor resistencia a los narcóticos por parte de los centros vitales (respiratorios, vasomotores) en presencia de una fuerte de tiamina, como nuevo argumento de que *la narcosis es ni más ni menos que la parálisis de la acetilcolinogénesis*. El refuerzo con la vitamina B<sub>1</sub> del sistema acetilcolinogenético explicaría en este caso que sea necesaria una cantidad bastante mayor del tóxico cloroformico para producir la muerte del animal. (*Per Farm. Actal.*, 48, 373, V.)

#### B I B L I O G R A F I A

Burn (J. H.): "Avances en Farmacología y Terapéutica". Espasa-Calpe, Madrid, 1948, pág. 340.

Lorenzo Velázquez (B.): "Nuevas concepciones sobre el mecanismo de la narcosis". Trabajos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas. 1944, tomo III, pág. 271.