

# LO QUE EL MEDICO DEBE SABER SOBRE LA PENICILINA

por el

Prof. Dr. Lorenzo Velázquez

**C**ON las *sulfamidas* y la *penicilina* ha bajado de forma considerable el peligro frente a muchas enfermedades infecciosas, y si a esto agregamos la utilización del *plasma humano* (plasmoterapia), en la actual guerra mundial (1939-1945), el porcentaje de mortalidad en las heridas ha bajado a un 3 por 100, frente a un 80 por 100 en la guerra del 1914 al 1918, y dichos medios han permitido devolver a los frentes los 2/3 de los heridos (ANDREW C. IVI. 1945).

**PENICILINA.**—En el hongo que en 1911 fué descubierto y bautizado por WESTLING (*Penicillium notatum Westling*), descubre FLEMMING (1929) la presencia de una sustancia que destruye ciertas bacterias en los medios de cultivo. De ésto, y de momento, no se pensó en obtener resultados prácticos en la clínica. Fué indudablemente la guerra y el estímulo de competir o aun superar a las sulfamidas, lo que estimuló al equipo de investigadores de Oxford, con FLOREY a la cabeza, hasta lograr un gran éxito. En 1940 obtiene penicilina en un cierto estado de pureza, apta ya para usos clínicos. En una tercera etapa, en fin, y previo un viaje de FLOREY y HEATLEY a los Estados Unidos se logra por los norteamericanos en gran escala y cada vez más pura, lo que ha permitido su llegada al campo terapéutico en mayor cantidad. Hoy, y a base de la consecución de dos onzas (56,7 gramos) de penicilina sódica pura se estudian las constantes de actividad y pureza para crear el "standard" (U S P o Farmacopea E. U.) y valorándola en miligramos, en lugar de las algún tanto arbitrarias unidades Oxford.

La penicilina se presenta en ampollas, bajo forma de *polvo seco*, muy soluble, ya en agua destilada o en suero fisiológico, y, para inyectarla, rigurosamente estériles. Hasta ahora viene en unidades Oxford, con 100.000 de ellas cada ampolla. En tanto la química pueda lograrla sintética, *el mayor rendimiento viene dado por la modificación de los medios de cultivo del hongo* (agregando extractos de granos húmedos o germinados, por su *purificación* (quitando proteínas y cuerpos de impurezas que le dan mayor toxicidad) y *por los adelantos en la desecación* (en lugar de por "congelación" con escaso rendimiento, se deseca hoy utilizando el *calor electrónico*, con una rapidez de cerca de 50 veces mayor). Se *guarda en frigorífica*.

Algunos puntos de utilidad para el médico práctico pueden fijarse así:

- a) *Infecciones y procesos en los que están indicados las penicilinas y su grado de actividad.*
- b) *Técnicas y vías de administración.*
- c) *Dificultades inherentes a la rápida eliminación de este medicamento y modo de retardarla.*
- d) *Posibles accidentes: modo de evitarlos.*
- e) *Resultados y conclusiones finales.*

a) *Infecciones y procesos en que están indicadas: su actividad.*— Es muy eficaz este tratamiento en *estafilococias* y *estreptococias* (sobre todo hemolíticas); en *neumococias*. En todos estos casos, si hay colecciones purulentas formadas deben vaciarse.

En *gonococias sulfamidorresistentes* y en general en todas las complicaciones producidas *por el gonococo*.

Se estudia actualmente en gran escala en el tratamiento de la *sífilis*; ya experimentalmente, LEVADITI ha visto en el conejo la esterilización de las lesiones, y, en la clínica, los autores norteamericanos han encontrado resultados muy alentadores, aunque no hay motivo todavía para asegurar su superioridad sobre las quimioterapias clásicas, ya de largo historial.

En la *fiebre recurrente*, *actinomicosis*, y *endocarditis bacterianas*, puede ensayarse, por parecer también útil, al menos

con relativa frecuencia; en las endocarditis no hay que confiar demasiado.

En caso de *infecciones en cavidades serosas*, pleura, meningitis, peritoneo, puede ser muy eficaz la inyección de la penicilina en la misma cavidad.

*No debe emplearse la penicilina*, por ser ineficaz, en afecciones tíficas, disentéricas, de coli, piociánico, proteus, melitensis, rickettosis, Friedlander, en general, en las de virus filtrables (poliomielitis, encefalitis, etc.). Tampoco en gripe, reumatismo febril, tuberculosis, leucemias, tumores, etc.

*Su valor es dudoso* en casos de infecciones mixtas de peritoneo e hígado, con germen dominante Gram negativo (perforación de apéndice, abscesos hepáticos, infecciones urinarias); tampoco es segura frente al estreptobacilus moniliforme (mordedura de rata de curso febril).

b) *Técnica y vías de administración*.—Partiendo del polvo amarillento o pardusco, se disuelve asépticamente en agua o suero salino isotónico, de forma que cada c. c. lleve 1.000 a 5.000 unidades. Hay que tener en cuenta al hacer las soluciones si ha de administrarse por la *vía venosa* o la *intramuscular*. Por la venosa si ha de ponerse de una vez o de una inyección, en cuyo caso vale la dilución señalada, o si ha de ponerse "gota a gota", pues entonces convendrá que vaya por 1 c. c. 25 a 50 unidades. En aplicación intramuscular debe darse poco volumen a los efectos de mejor tolerancia (5.000 unidades por 1 c. c.). *En aplicaciones locales* deben de hacerse soluciones con 250 a 500 unidades por c. c. La vía subcutánea no se emplea por resultar dolorosa. *Por la boca es inactiva*.

*¿Qué dosis debe emplearse?* La dosis diaria oscila, como es natural, según el enfermo y la enfermedad. Generalmente oscila entre las 50.000, las 100.000 unidades en las veinticuatro horas, como dosis medias. Como la penicilina se elimina rápidamente por la orina, para mantener el nivel útil ha de darse la dosis de las veinticuatro horas de modo fraccionario, cada tres o cuatro horas. Después veremos los intentos que se realizan para retardar la eliminación penicilínica. En la administración continua "gota a gota" no cuenta este inconveniente, pero es práctica de hospitales y clínicas. Si hay que inyectarla

en cavidades después de vaciar el pus, se puede hacer de 20.000 a 50.000 unidades, una o dos veces al día. En meninges, ya en punción raquídea o cisternal, 10 c. c. con 1.000 unidades por c. c. una o dos veces al día.

La cantidad total de penicilina, muy variable también, según los casos, oscila entre 500.000 y 1.000.000 de unidades como cifras medias, y en los diez a quince días que pueda durar un tratamiento, por término medio.

c) *¿Cómo retrasar la eliminación penicilínica?* Si esto se consigue, la concentración en sangre se sostiene y su acción bactericida es más acentuada. La concentración máxima de penicilina para frenar el crecimiento bacteriano en los líquidos orgánicos se puede calcular en 200 unidades por litro, o sea menos de 1/8 de miligramo. (La penicilina sódica pura llega a una potencia de 1.610 unidades Oxford por un miligramo).

Todavía está en ensayo y no puede, por consiguiente, darse una pauta concreta sobre el empleo del *ácido paraaminohipúrico*, del *diodrast*, de los alcalinos, de la clara de huevo, de la administración del medicamento en protamina, en mixturas oleoparafínicas, etc. Uno de los inconvenientes de esta medicación sigue siendo el de que a la hora de la inyección ha bajado el nivel o título penicilínico en sangre a 1/4 y a cero al cabo de las dos horas.

d) *Peligros posibles*.—En general éstos son escasos, casi nunca graves, y tienden a disminuir a medida que se obtiene más pura y se emplea con más corrección adaptable a los tipos de enfermedades donde es útil. Se han descrito *escalofríos*, *cefalalgia*, *fiebre*, sensación de calor en la cara. A veces, *urticaria* de probable origen alérgico; en algún caso *tromboflebitis* en el punto de la inyección (intravenenosa). Con la vía intramuscular parecen ser menores los accidentes referidos.

e) *Resultados y conclusiones*.—Si en medio de la era sulfamídica la penicilinoterapia se ha abierto amplio camino y de manera firme, es indudable que esta quimioterapia, cuyo mecanismo de acción no se ha precisado aún, tiene acciones y eficacia indudables. Tiene la penicilina, por el hecho de tener que administrarse casi siempre en inyección (salvo las aplica-

ciones locales) y dada la escasez con que ha llegado en estos primeros tiempos, un *constante control médico*. Ello ha evitado el abuso e incorrección en su empleo, cosas que se han dado para las sulfamidas por el hecho de ser activas en forma de sencillas pastillas y comprimidos. Junto a esta ventaja de la penicilina aparece la que poseen las *sulfamidas* de su *comodidad en la administración* y de tanta o mayor rapidez de acción (cuando son útiles). Ni una ni otra son panaceas frente a los procesos infecciosos, pero entre ambas se ha dado un paso gigante en la lucha terapéutica con un sinfin de enfermedades infecciosas. En nuestro sentir, frente a una infección por estafilococos, estreptococos, neumococos y gonococos, y, en general, donde sean activas las sulfamidas, se puede comenzar un correcto tratamiento por éstas (sulfamidopiridina en neumococos, sulfamidotiazol en las otras) y una de dos: o cede rápidamente, en cuyo caso con gran comodidad de tratamiento habremos resuelto el problema terapéutico, o se ve que no cede, y es momento de acudir a la penicilina si el caso y gravedad lo requieren. Uno y otro fármaco no son incompatibles; esta es la gran ventaja. Estamos en franco período de optimismo en el momento de estas quimioterapias, pero apuntemos que cabe desgraciadamente un ensombrecimiento de esta euforia para el futuro, debido principalmente a una *progresiva resistencia* de ciertos gérmenes, hecho ya descrito para el gonococo frente a las sulfamidas. Es curioso también consignar, que así como de *remedios químicos naturales haciendo quimioterapia* (ipecacuana, quina, mercurio, antimonio) se pasa a dar pasos gigantescos en ésta de mano de la *química sintética* (salvarsanes, plasmoquina y atedrina, antimoniales de síntesis, sulfamidas), volvemos ahora, en maravillosa quimioterapia, a tomar contacto con los productos logrados por la Naturaleza misma, interpretada entonces por esos hongos con conidióforos en forma de pincel: *los Penicillium*. (*per Farmacoterapia Actual*) pág. 278-1946.

# GENESIS DE LA CARIES DENTARIA

por el

Prof. Dr. Lorenzo Velázquez

**H**E aquí un problema que interesa sobremanera y sobre el que no hacen más que aportarse trabajos, algunos de considerable interés. Sobre un terreno orgánico constitucional apto a su producción, parecen intervenir factores del lado de la saliva. El medio bucal, la saliva en particular, va mostrando cada vez más importancia biológica. Aparte de la ptialina, mucus, detritus celulares, albúmina, sales, sulfocianuro y demás elementos de antiguo conocidos, la saliva reúne otra serie de particularidades. Esta secreción, posee propiedades reductoras por contener una dehidrogenasa y ellas contribuyen a la protección junto con el moco, del lábil ácido ascórbico o vitamina C. La saliva es un líquido que tiene una baja tensión de oxígeno, lo que permite, según pudo demostrar Pincus, que en ella exista un germen anaerobio, el “micrococcus gasógenes”. La misma “lisozima”, descubierta por Flemming, descubridor también de la penicilina, se encuentra en la saliva y posiblemente no sea ajena a los procesos defensivos antibacterianos a lo largo del aparato digestivo. En esta misma secreción salival, como ocurre en otras secreciones y tejidos, en un tanto por ciento de individuos se encuentran los antígenos o aglutinógenos ABO y los MN y aun el rhesus (Rh). Así, de esta forma, la saliva se va concibiendo cada vez como un líquido más complejo y que indudablemente debe llenar una serie de cometidos fisiológicos de interés.

---

En la "caries" hay indudablemente un factor terreno, constitucional, modelado por el nivel de ciertas vitaminas (A y D) en función del metabolismo proteico y cálcico; pero aparte de esto se siguen estudiando otros factores que pueden ser más o menos fundamentales:

En trabajos de un par de años fecha, Turner y Crane, del Foryth Dental Infirmary, Radcliffe College, han encontrado una cierta relación entre el contenido de la saliva en amilasa (actividad amilásica), sin poder fijar, por lo demás, en qué consiste esta relación, lo que ha sido aportar un dato de observación demasiado ambiguo y de escaso valor por el momento.

Un hecho que parece más concreto es el señalado recientemente por Kesel y colaboradores, de Illinois, según el cual, hay sujetos con una boca inmune a la caries y en ellos no se encuentran nunca el "lactobacilo acidófilo"; si en estos sujetos se realiza la siembra de tal bacilo en la boca se observa que desaparece con rapidez de la misma: unas horas después de la siembra ha desaparecido. En la boca sana de los sujetos inmunes a la caries hay enzimas que liberan amoníaco, inhibiéndose así el lactobacilo acidófilo e impidiéndose tal alteración; el amoníaco surgiría como consecuencia de la acción de tales enzimas sobre los aminoácidos de los mismos restos alimenticios proteicos o de las mismas albúminas eliminadas por la saliva. Las mencionadas enzimas están, según los autores Kesel y colaboradores, en íntima relación con la normalidad constitucional y metabólica del sujeto. El factor terreno no debe ser nunca olvidado, lo mismo que ocurre en el caso de las "paradentosis" en el sentido de Weski (1931).

(per Farmactpia. Actal.; IV, 33, 193 Madrid, 1947)

# 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 anestесias 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 narcótica, 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.

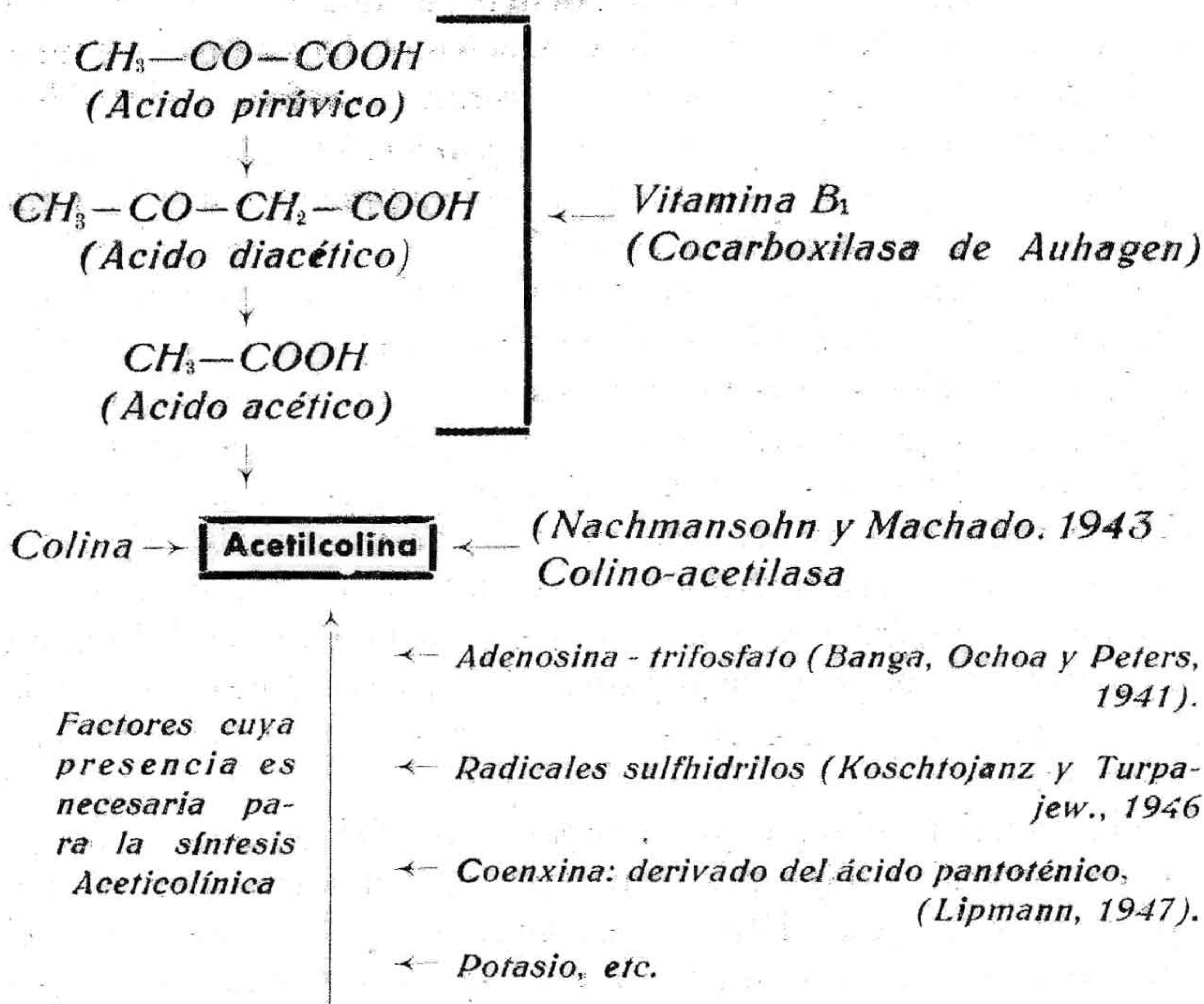
## NUEVAS CONCEPCIONES SOBRE EL MECANISMO DE LA NARCOSIS

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.