

REVISTA  
DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 29

ABRIL = JUNIO DE 1961

2

Director: RAUL PAREDES MANRIQUE, Decano de la Facultad.

Jefe de Redacción: Andrés Soriano Lleras.

Administrador: Rosalba Cufiño.

## COMITE EDITORIAL:

Luis Guillermo Forero Nougués, Andrés Soriano Lleras, Alberto Albornoz Plata, Ernesto Andrade Valderrama, Enrique Núñez Olarte, Carlo Federici Casa, Ernesto Osorno Mesa, Januario Galindo, Guillermo León Restrepo Isaza, Humberto Roselli.

Dirección: Facultad de Medicina. Ciudad Universitaria. Bogotá. Apartado Nacional N° 40.  
Tarifa postal reducida. Licencia N° 238 del Ministerio de Comunicaciones.

## CONTENIDO:

# REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 29

ABRIL — JUNIO DE 1961

2

## ELEVACION DE LA CONCENTRACION HEMATICA DE PENICILINA POR LA SULFAMETOXIPIRIDAZINA \*

Departamento Científico,  
Laboratorio Cup, S. A.

POR

JORGE SARMIENTO M.  
(Universidad Javeriana)

GONZALO MONTES D.  
(Universidad Nacional)

Estudios anteriores <sup>1, 2</sup>, han puesto de presente cierta influencia retardadora de la eliminación renal de la penicilina ejercida por los compuestos sulfamidados corrientes. Sin embargo, Bayne, Gylfe y Boger <sup>3</sup> concluyen que no hay efecto observable de las sulfonamidas triples en concentración plasmática, superior a la recomendada usualmente en terapéutica, sobre la excreción o distribución de la penicilina.

La asociación de la penicilina con los sulfamidados resulta tanto más deseable cuanto que hay una potenciación demostrada del efecto antibacteriano sobre algunos gérmenes. Sin em-

bargo, nada se sabía sobre el efecto que pudiera ejercer una sulfa de eliminación tan lenta como la sulfametoxipiridazina sobre la eliminación de la penicilina y podía, verosímilmente, presumirse que no se produjera tal retardo por no estar el mecanismo de transporte renal intensamente ocupado por la eliminación de la sulfa mencionada.

Para investigar este punto se proyectaron las experiencias que se describen en esta comunicación.

Treinta perros de ambos sexos, de peso entre 7 y 11 kilos fueron divididos en tres grupos. En todos se investigó la velocidad de desaparición de la penicilina de la sangre durante las tres horas siguientes a la administración endovenosa de 10.000 unidades por kilo de peso.

\* Trabajo inscrito en el Primer Congreso Internacional de Farmacología, Estocolmo, agosto 21 a 26, 1961.

El primer grupo solamente recibió la penicilina y refleja la eliminación normal de esta droga. El segundo grupo recibió, además de la penicilina, 10 mg. de sulfametoxipiridazina por kg. de peso, por vía endovenosa, media hora antes de la administración de la penicilina. El tercer grupo fue nefrectomizado bilateralmente, inmediatamente antes de la administración de la penicilina.

La observación se refiere a la desaparición de la penicilina de la sangre durante el lapso comprendido entre los 60 y 180 minutos después de su aplicación, tomando la concentración de penicilina en el plasma a los 60 minutos como 100%. Esta manera de proceder obedece a la necesidad de dejar transcurrir un tiempo durante el cual, con seguridad, se verifiquen todos los procesos de difusión y distribución de la droga en el organismo.

Porcentaje de actividad penicilínica residual, al cabo de 3 horas de inyectar 10.000 U/Kgr. por vía intravenosa. Se tomó como 100% el valor al cabo de 60 minutos. Los porcentajes representan la cantidad de penicilina no eliminada desde los 60 minutos hasta los 180.

### I.—PENICILINA

Nº	× 60	× 120	× 180	Porcentaje
1	15.36	7.68	1.92	12,5%
2	15.36	15.36	1.92	12,5%
3	15.36	1.38	0.52	3,4
4	0.96	0.96	0.12	12,5
5	1.92	0.96	0.48	25,0
6	1.92	0.48	0.48	25,0
7	0.48	0.24	0.24	50,0
8	15.36	1.92	0.96	6,25
9	7.68	3.84	0.96	12,5
10	7.68	3.84	0.96	12,5
11	15.36	3.84	0.96	6,25
12	7.68	3.84	0.96	12,5
13	15.36	3.84	1.92	12,5

Resumen: media aritmética 15,63%  
error standar 3,35

### II.—PENICILINA Y SULFAMETOXIPIRIDAZINA

Nº	× 60	× 120	× 180	Porcentaje
1	1,024	4.096	0,00	
2	4,096	2.048	1,024	25,0%
3	4,096	4.096	1,024	25,0
4	8,192	0,512	2,04	25,0
5	1,024	0,128	0,512	50,0
6	0,512	2.048	0,064	12,5
7	4,096	4.096	2,048	50,0

Nº	× 60	× 120	× 180	Porcentaje
8	8,192	3,84	1,024	12,5
9	3,84	30,72	1,92	50,0
10	30,72	7,68	15,36	50,0
11	3,84	7,68	1,92	50,0
12	7,68	1,92	3,84	50,0
13	3,84	3,84	0,48	12,5
14	7,68		0,96	12,5

Resumen: media aritmética 32,69%  
error standar 4,81

### III.—NEFRECTOMIA

Nº	× 60	× 180	Porcentaje
1	3,84	3,84	100,00%
2	3,84	3,84	50,00
3	7,68	7,68	100,00
4	15,36	15,36	100,00

Resumen: media aritmética 87,5%  
error standar 12,5

### IV.—PRUEBAS DE SIGNIFICACION DE LA DIFERENCIA ENTRE LOS VALORES MEDIOS

$$t = \frac{X - X_1}{\sqrt{\Sigma^2 + \Sigma_1^2}}$$

a)  $X_1 =$  Penicilina;  $- X =$  Penicilina más sulfa.  
 $t = 2,91$   $P \leq 0.01$ .

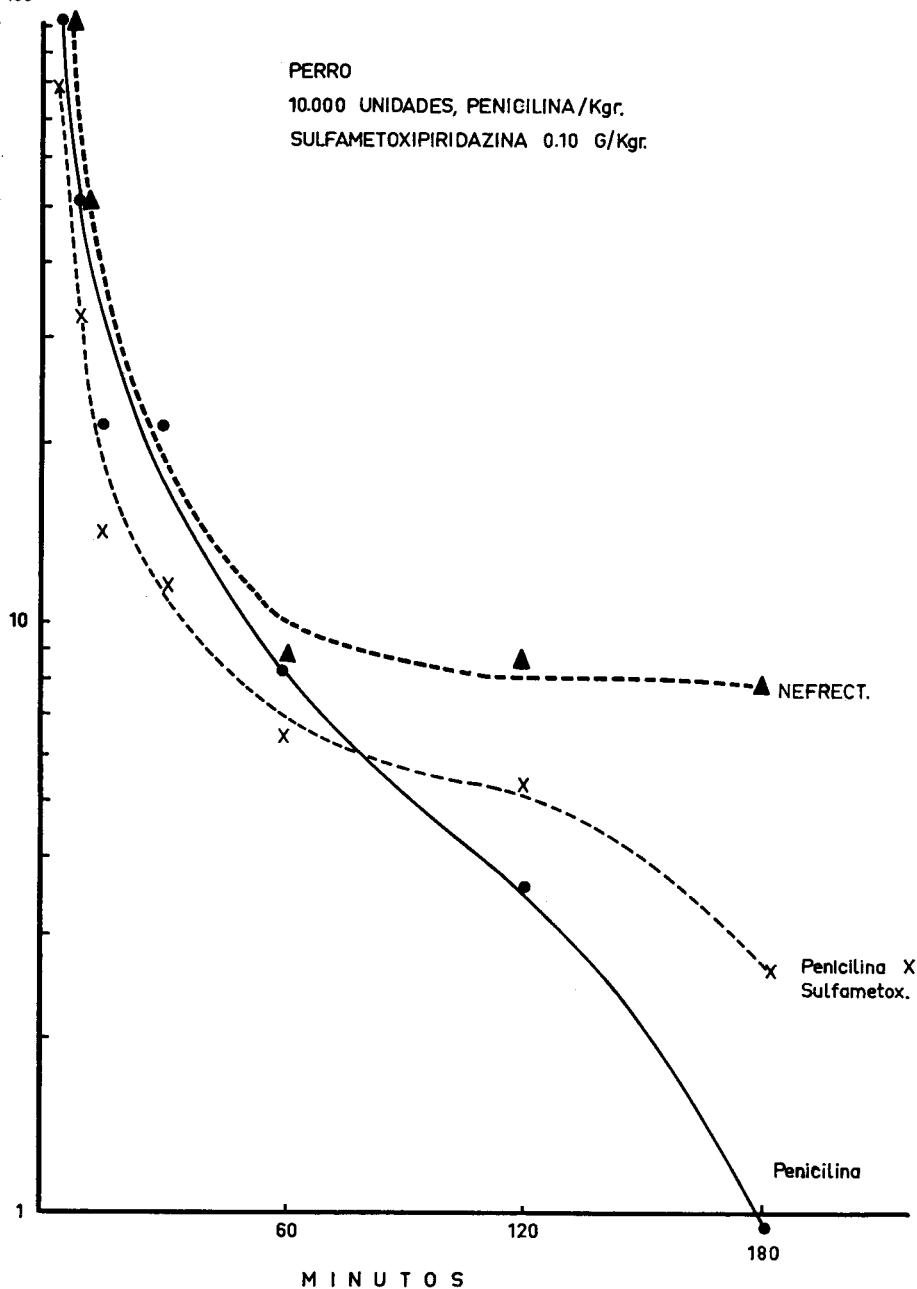
b)  $X_1 =$  Penicilina y sulfa;  $- X =$  Penicilina y nefrectomía.  
 $t = 4,09$   $P \leq 0.001$ .

c)  $X_1 =$  Penicilina;  $- X =$  Penicilina en perro normal.  
y nefrectomía.

$$t = 5,55 \quad P \leq 0,001$$

Escala  
Log.  
Unit./100  
C. C.

PERRO  
10.000 UNIDADES, PENICILINA/Kgr.  
SULFAMETOXIPIRIDAZINA 0.10 G/Kgr.



## RESULTADOS

Puede verse que a los 180 minutos y en promedio solamente subsistía el 15,63% de la actividad de la Penicilina en el primer grupo, con un error standard de 3.35. En el segundo grupo, o sea en el que recibió penicilina y sulfametoxipiridazina, en promedio, subsistía al cabo de los 180 minutos el 32,69% de la actividad penicilínica, con un error standard de 4.81. En los animales nefrectomizados subsistía en promedio, al cabo de los 180 minutos, el 87,5% de la actividad penicilínica con un error standard de 12.5; este grupo sólo comprende 4 animales.

El análisis estadístico de estos resultados muestra que el nivel de significación de las diferencias anotadas entre la aplicación de penicilina sola y penicilina más sulfametoxipiridazina es de  $P < 0,01$ ; entre la penicilina más sulfametoxipiridazina y nefrectomía es de  $P < 0,001$ ; y entre penicilina sola y nefrectomía es de  $P < 0,001$ .

## CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

Estos resultados dejan ver claramente que la sulfametoxipiridazina en la experiencia descrita elevó al doble el promedio de concentración de penicilina en la sangre al final de la tercera hora. También sugieren estos resultados que, aunque la sulfametoxipiridazina se excreta muy lentamente, desde el principio bloquea parcialmente el mecanismo de transporte tubular renal, lo cual, a su vez, permite pensar que la dificultad de la eliminación de la sulfametoxipiridazina no está en su capacidad de acceso a este mecanismo de transporte.

En la actualidad, están en progreso experiencias encaminadas a medir la filtración glomerular simultáneamen-

te con observaciones similares a las descritas.

## SUMMARY

Triple sulfonamides can reduce the renal excretion of penicillin <sup>1, 2, 3</sup>. However, Bayne, Gylfe and Boger <sup>4</sup> disproved that effect. Nothing has been said about this effect, so far we know, in relation with the slowly excreted sulfamethoxipiridazine.

To study this the following experiences were designed:

Dogs, weighing between 7 and 11 Kg., were divided into three groups. Serum penicillin activity was measured during three hours following the intravenous application of ten thousands units per Kg. The second group, besides penicillin, received half an hour before 10 mg. per Kg. of sulfamethoxipiridazine intravenously. The third group was nephrectomized bilaterally, before penicillin.

For comparison purposes we took serum penicillin activity sixty minutes after application, as the 100% value and observed it for two hours more. The results was expressed as the residual percentage of activity.

*Results:* In the group treated with penicillin alone the remaining serum penicillin activity after three hours was 15,63%, standard error: 3.35.

In the second group (penicillin plus sulfamethoxipiridazine) the remaining serum penicillin activity was 32,69%, standard error: 4.81.

In the nephrectomized group the remaining activity was 87,5%, standard error: 12.5 (four animals only).

The statistical analysis shows the level of significance between first and second group is  $P < 0,01$ ; between the

second and third group  $P < 0,001$ ; and between first and third group  $P < 0,001$ .

Sulphamethoxypyridazine significantly interfered with the penicillin elimination.

At the moment experiences are in progress in order to measure simultaneously the glomerular filtration rate.

(First International Pharmacological Meeting Karolinska Institutet. Stockholm 60, Sweden).

#### BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> MILLER, A. K., & VERWEY, W. F.: Effect of Probenecid on Combined Penicillin and Triple Sulfonamides Therapy of Experimental Streptococcal Infections. *Antibiotics*, 4: 169-172, Feb., 1954. (Citado en U. S. Dispensatory, ed. 1960, I:987).

<sup>2</sup> SHLAES, W. H.; VOLINI, I. F.; FELSENFELD, O., & BURBIDGE, E.: The Antibacterial Action of Combinations of Penicillin and Sulfonamides. II. Clinical Observations. *Antibiotics*, 2: 25-29, Jan. 1952.

<sup>3</sup> BAYNE, G. M.; GYLFE, J. & BOGER, W. P.: Sulfapyrimidines: A Study of Their Effect Upon Penicillemia. *Antibiotic M*, 1: 266-269, May, 1955.

Los autores hacen público su agradecimiento a los doctores Walter Piringer y Julio Luque M., ambos del Departamento Científico del Laboratorio Cup, por la titulación de penicilina en las muestras de sangre y por sus valiosas sugerencias en el desarrollo del trabajo.

# EFECTO DEL DICLORHIDRATO DE 7-metoxi-3-cloro-9-(1-metil-4-DIETILAMINO) BUTILAMINO-ACRIDINA EN PLACA MIONEURAL, GANGLIO SIMPÁTICO CERVICAL SUPERIOR, ÁREAS CORTICALES Y NUCLEOS SUBCORTICALES

Departamento de Fisiología.  
Facultad de Medicina.  
Universidad Nacional.—Bogotá.

POR:

ROBERTO GUERRERO-FIGUEROA,  
GERARDO GONZÁLEZ C.,  
ANTONINO BARROS Y  
EDUARDO LAVERDE R.

Es frecuente el uso del Diclorhidrato de 7-metoxi-3-cloro-9-(1-metil-4-dietilamino) butilamino-acridina (*Clorhidrato de quinacrina*) por <sup>1, 2, 11, 14</sup>, en la epilepsia, pero hasta ahora se desconoce el mecanismo anticonvulsivante de la droga. El objeto de este trabajo es aclarar a qué nivel actúa la droga y cuál es su mecanismo bioquímico. En vista de lo anterior se inició un plan de estudio sobre el efecto de la droga en preparación neuromuscular, ganglio simpático superior cervical, nivel cortical y núcleos subcorticales. En la primera parte, o sea, la preparación neuromuscular, se utilizó como animal experimental el ratón. La segunda realizada en gatos, fue dividida en dos grupos: el *A*, consistió en aislar el ganglio simpático cervical superior con el objeto de obtener poten-

ciales evocados por estimulación del nervio en su porción presináptica y registros en ramas postsinápticas, antes y después de administrada la droga. En el grupo *B*, cuyo objeto fue producir, mediante estímulos eléctricos, post-descargas en complejo amigdaloide, región septal, núcleo supramamilar, girus ectosilviano, área motora, y áreas visual primaria y secundaria.

De esta manera se valoró durante varios días el umbral o voltaje, duración, difusión de las post-descargas, las cuales fueron estudiadas antes y después de administrada la droga.

## MATERIAL Y MÉTODO

El trabajo fue dividido en dos partes: la primera se practicó en un lote

de 25 ratones blancos de ambos sexos. Fijación del animal, previa anestesia con éter. La preparación consistió en aislar el músculo gastronecmio y atarlo a una palanca inscriptora de un químógrafo. El nervio ciático fue aislado en el muslo, y separados los planos musculares se formó un bolsillo el cual se mantuvo lleno de aceite mineral a una temperatura de 37° centígrados, durante todo el curso del experimento. El nervio ciático fue colocado sobre un electrodo bipolar, de acero inoxidable, el cual fue utilizado para aplicar el estímulo indirecto. El estímulo directo se llevó a cabo mediante dos agujas de acero inoxidable colocadas, una en el tendón del músculo gastronecmio y la otra en la región ventral del mismo.

El estímulo consistió en pulsos rectangulares originados por un estimulador Electronic, con duración de 0.05 msec., diferentes voltajes y frecuencias. El *Clorhidrato de quinacrina*, fue administrado en la preparación neuromuscular y en el ganglio simpático cervical superior a dosis única de 2,5 mgr. por kilo de peso, vía intraperitoneal. En los animales con electrodos crónicamente implantados, en áreas corticales y subcorticales, se usó dosis inicial de 2 mgr. por kilo de peso y dosis de sostenimiento de 1 mgr. por kilo de peso, vía intraperitoneal, cada 24 horas. Además, en la preparación neuromuscular, se administró *Metilsulfato de Neostigmine U. S. P.* a la dosis de 25 gamas por kilo de peso, vía intraperitoneal.

La segunda parte de este trabajo se realizó en gatos de ambos sexos y fue dividida en dos grupos: A y B. En el grupo A se estudió, mediante preparación aguda, el componente sináptico del ganglio simpático cervical superior, previa anestesia con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal a dosis de 35 mgr. por kilo de peso.

Se practicó incisión en región ventral del cuello: se aisló, por planos de clivaje, la tráquea, y se canuló mediante sección en el tercio inferior. Luégo se rechazó el extremo cefálico hacia arriba y se practicó una sección en la parte más alta de la tráquea. Se llevó hacia la región cefálica el muñón esófago-traqueal separando los tejidos más profundos. Se aisló el tronco simpático cervical superior y se separaron las fibras preganglionares. Seccionando los músculos prevertebrales de un lado, se aislaron en los agujeros de salida del cráneo, los nervios vago, hipogloso, espinal y glosofaríngeo. Se seccionaron estos nervios y así se pudo aislar fácilmente las fibras post-ganglionares del ganglio simpático cervical superior. Se practicó un bolsillo con los planos musculares de esta región y se mantuvo lleno de aceite mineral a 37° centígrados, durante el tiempo que duró el experimento. Se colocó un electrodo bipolar de platino en las fibras preganglionares, preferible en un lugar bastante distal del ganglio. Con un electrodo bipolar de plata clorurada se llevó a cabo el registro de las fibras post-ganglionares cuya señal fue amplificada con un pre-amplificador A. C. *Grass* y luégo llevada a un osciloscopio, de doble rayo, marca *Dumont*, conservando constante la velocidad del barrido y la amplificación. El estímulo, cuya salida se tomó de un estimulador *Grass S-4*, se caracterizó por pulsos cuadráticos, únicos, a frecuencias de 60, 120, 240 y 300 ciclos por segundo con el objeto de buscar activación post-tetánica.

En el grupo B, se trabajaron animales con electrodos crónicamente implantados, bajo anestesia de pentobarbital sódico a la dosis de 35 mgr. por kilo de peso, vía intraperitoneal. Con un esterectóxico tipo *Johnson Scientific Instrument*, se llevó a cabo la implantación de electrodos bipolares, de

acero inoxidable, en los siguientes núcleos subcorticales: núcleo dorsomedialis, dorsalis lateralis del complejo amigdaloides, núcleo supramamilar del hipotálamo posterior y región septal. Con el objeto de practicar corticografía se implantaron electrodos monopolares, de acero inoxidable, en las siguientes áreas corticales: girus ectosilviano, área motora, áreas visual primaria y secundaria. La fijación crónica fue realizada con acrílico dental sobre la tabla externa del cráneo. Siete días después del trauma quirúrgico los animales fueron sometidos a estimulación en los diversos núcleos subcorticales y áreas corticales con un estimulador tipo *Grass*, modelo S-4, para producir post-descargas epilépticas post-estimulación. El estímulo aplicado fue de pulsos cuadráticos, con duración de 0.01 msec. a un voltaje comprendido entre 0.9 a 10 voltios, frecuencia de 50 a 100 ciclos por segundo durante 2 a 5 segundos. Como medio de registro fue utilizado un *Electroencefalógrafo* tipo *Grass*, de ocho canales.

La técnica empleada consistió en tomar áreas corticales equivalentes en los dos hemisferios, o sea, técnica de registro comparativo e igualdad de condiciones para los núcleos subcorticales. Con el objeto de valorar las condiciones del estímulo y la efectividad de las post-descargas, los animales estuvieron en control, cada 24 horas, durante 5 a 10 días. Al aplicar la dosis inicial de la droga, se practicaron registros cada 12 horas, hasta encontrar un efecto inicial franco, y luego se continuó la dosis de sostenimiento durante 15 a 20 días, con registros cada tercer día: nuevamente se hicieron controles cada 24 horas durante 15 días después de suspendida la administración de la droga. Para control macroscópico del sitio donde fue realizada la estimulación se practicó perfusión salina hipertónica, fijación con

formalina al 10% más 1% de ferrocianuro de potasio. Cortes y revisión de estructuras.

## RESULTADOS

*Preparación neuromuscular.*—Siendo nuestro objetivo buscar la acción de la droga a nivel de la placa mioneural, se inició la estimulación indirecta hasta lograr un estímulo umbral que en la figura número 1 fue de 0.5 voltios y el estímulo máximo valorado en 1.1 voltios con una duración constante de 0.05 msec. Fue utilizado el estímulo máximo para producir tétanos imperfectos con una frecuencia de 10 ciclos por segundo durante 5 segundos. En los tétanos perfectos se aplicó el mismo estímulo con una frecuencia de 60 a 120 ciclos por segundo. La figura número 2 es demostrativa de cómo disminuye la amplitud de la respuesta en un porcentaje equivalente a 42%, cuya máxima acción de la droga fue considerada entre los 40 y 60 minutos después de administrada, siendo su fase inicial a los 10 minutos. El umbral aumenta de 0.5 a 1 voltio. Se consideró que para obtener una respuesta umbral es necesario un aumento en porcentaje equivalente en 50%.

La respuesta al tétano imperfecto y al tétano perfecto también se modifica en amplitud, siendo su disminución equivalente a 95,5% para una frecuencia de 10 ciclos; 54% para la de 60 y 51% para la de 120. La recuperación al umbral y amplitud de respuesta fue obtenida entre los 120 a los 160 minutos después de administrada la droga. La figura número 3 muestra el efecto del metilsulfato de neostigmine U. S. P. en un animal que fue sometido 50 minutos antes a la administración de Clorhidrato de Quinacrina, con la aplicación de 25 gamas de metilsulfato de neostigmine por

kilo de peso. Estando el animal en el máximo efecto del Clorhidrato de Quinacrina se obtiene a los 10 minutos la recuperación del umbral y la amplitud de la respuesta.

*Preparación de ganglio simpático cervical superior.*—La figura número 4 muestra un control antes de la administración de la droga, en el cual se puede observar un potencial bifásico que no sufre modificación alguna después de administrada la droga. La figura número 5 representa un control 50 minutos después de administrada la droga (vía endovenosa). Se tomaron controles cada 10 minutos durante un tiempo total de 6 horas, sin sufrir modificación la respuesta.

*Descripción de Post.*—Descargas producidas por estimulación de áreas corticales y núcleos subcorticales.

La estimulación del área cortical motora, la región septal, los núcleos del complejo amigdaloide y el núcleo supra-mamilar hipotalámico a voltajes comprendidos entre 0.9 a 10 voltios, con duración de 0.01 msec. y frecuencia de 50 a 100 ciclos por segundo, durante un tiempo de 2 a 5 segundos, desencadenó post-descargas que han sido registradas en área motora, girus ectosilviano, áreas visual primaria y secundaria, acompañada de difusión a estructuras subcorticales, complejo amigdaloide, hipotálamo posterior y región septal. La post-descarga evocada por la estimulación del claustrum<sup>8</sup> y complejo amigdaloide está precedida de cambios de conducta en el animal caracterizados por masticación, salivación intensa y deglución, lo cual sirvió como control visual de la efectividad del estímulo; luego se inician las post-descargas bilaterales

que en las áreas corticales se caracterizaron por una actividad sincrónica de onda-y-espiga, con frecuencia de 3 a 4 por segundo, con una amplitud de 150 microvoltios y una duración total de 20 a 30 segundos (figura 6). La estimulación del núcleo supra-mamilar hipotalámico originó cambios de conducta que se caracterizaron por midriasis, reacción de furia, micción, los cuales fueron una demostración objetiva de la efectividad del estímulo. La post-descarga evocada se caracterizó por una actividad rítmica bilateral de espigas, cuya frecuencia está comprendida de 20 a 30 por segundo, amplitud entre 150 a 180 microvoltios en áreas corticales, y de 75 a 100 microvoltios en núcleos subcorticales. Se puede considerar como un patrón asincrónico de activación para luego ser interrumpido por un complejo sincrónico rítmico de post-descargas de espiga-y-onda con frecuencia de 3 a 6 por segundo que se continúan por larga duración, seguida de un patrón de agotamiento con pronta recuperación. Es de notar que la frecuencia de espiga en el período inicial es mayor en los núcleos subcorticales (figura 12), pero más corta en duración total. Las post-descargas evocadas por la estimulación de la región septal difieren muy poco de las producidas por la estimulación del complejo amigdaloide. Esta produjo cambios de conducta en el animal, que se caracterizaron por desviación contralateral de la cabeza y contracciones faciales.

#### EFFECTO ANTICONVULSIVANTE DEL CLORHIDRATO DE QUINACRINA EN POST-DESCARGAS

La figura 6 corresponde al gato número 2, el cual desencadenó post-descargas por la estimulación del complejo amigdaloide con un estímulo de 10 voltios, umbral para originar post-des-

cargas con difusión bilateral cortical. Los demás caracteres del estímulo no sufrieron modificaciones durante las diversas estimulaciones recibidas por este animal. Considerando constantes la duración de 0.01 msec., la frecuencia de 100 ciclos por segundo y un tiempo total de 5 segundos. Este registro sirvió de control y fue comparado con una serie de trazados obtenidos bajo acción de la droga.

La figura 7 (gato 2), muestra el mismo animal con 12 mgrs. de la droga, en el cual la estimulación del complejo amigdaloide no desencadenó post-descargas a una estimulación de 15 voltios.

La figura 8 (gato 2), es demostrativa de post-descargas corticales por estimulación del complejo amigdaloide con dosis de 12 mgrs. y un estímulo de 20 voltios. Es de anotar que con 12 mgrs. de la droga el umbral para producir post-descargas es el doble del control. Además, se produjeron cambios en la frecuencia de las post-descargas, que se caracterizaron por un aumento de la frecuencia en la actividad rítmica de onda-y-espiga, con disminución del voltaje.

La figura 9 (gato 2), representa un trazado del mismo animal pero 18 horas después de suspendida la administración de la droga, en el cual fue inefectiva una estimulación de 12 voltios para originar post-descargas corticales.

En cambio la figura 10 (gato 2), muestra que una estimulación de 18 voltios desencadena post-descargas después de 18 horas de suspendida la droga.

La figura número 11 (gato 2), la cual fue tomada 36 horas después de administrada dosis única de 12 mgrs. de la droga, es demostrativa de la recuperación del umbral-control para producir post-descargas con una estimulación de 10 voltios.

La figura 12 corresponde al gato número 4, el cual fue estimulado en núcleo supra-mamilar del hipotálamo posterior, desencadenando post-descargas en las áreas corticales, los núcleos del complejo amigdaloide, el hipotálamo posterior y la región septal. La estimulación umbral para producir post-descargas fue de 0.9 voltios, duración de 0.01 msec. y frecuencia de 100 ciclos por segundo, durante un tiempo total de 2 segundos. Esta figura corresponde a un control sin droga. La duración total de las post-descargas transcurrió en un tiempo de 30 segundos.

La figura número 13 corresponde al mismo animal pero con 18 mgrs. de Clorhidrato de Quinacrina y fue necesaria una estimulación de 30 voltios para desencadenar post-descargas caracterizadas por actividad rítmica sincrónica y menor voltaje, con duración de 26 segundos.

La figura número 14 (gato 4), representa un trazado después de administrar un total de 68 mgrs. de la droga, siendo necesaria para producir las post-descargas una estimulación de 100 voltios con disminución de la amplitud en áreas corticales en relación al registro control, pero aumento del voltaje en regiones subcorticales, acortamiento del tiempo de post-descargas y actividad rítmica sincrónica.

## DISCUSION

De acuerdo con la teoría química de la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular, es necesario concebir un mecanismo que implique la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas y una membrana receptora para producir una respuesta contráctil del músculo cuando es estimulado por una señal única,<sup>4, 12, 10</sup>. Es conocido que el mínimo

cuantitativo de la acetilcolina que se requiere para producir un potencial evocado en una fibra muscular es cerca de  $5 \times 10^{-16}$  moles. Si esta cantidad es menor, el estímulo único-umbral es considerado subumbral, requiriendo un voltaje mayor para producir la descarga deseada. Facilitación de respuesta se puede lograr si se administra una droga que destruya o impida la liberación de la colinesterasa específica que se encuentra concentrada en la superficie de la placa terminal. El uso del Clorhidrato de Quinacrina origina un aumento del umbral, disminución de la amplitud de la respuesta que postulamos por un mecanismo de inhibición o destrucción de la acetil-colina, impidiendo que despolarice la membrana post-sináptica. Esta acción en los experimentos agudos tarda un tiempo comprendido entre 120 y 160 minutos, pero cuando se aplica Metilsulfato de Neostigmine U. S. P. desaparece la acción a los 10 minutos. Es de anotar que el metilsulfato de neostigmine inhibe la colinesterasa dejando en avidez por la acetil-colina los receptores de la membrana post-sináptica, produciendo facilitación de la respuesta inhibida por el Clorhidrato de Quinacrina. En la sinapsis del ganglio simpático cervical superior el Clorhidrato de Quinacrina no origina modificaciones en la respuesta umbral, ni disminución del potencial evocado por estímulo eléctrico. Es conocido que el mediador químico en esta sinapsis son las catecolaminas, sobre las cuales la quinacrina no presenta acción demostrativa. Las post-descargas evocadas por la estimulación de corteza y núcleos subcorticales no es

possible compararlas entre un gato y otro. Garner y French<sup>7, 13</sup>, han considerado la corteza del gato refractaria a la estimulación, siendo más epileptogénicos el girus ectosilviano y suprasilviano que la corteza motora. En contraste con los estudios realizados por<sup>5, 9, 6</sup>, en el mono, conejo y curí, se demostraron diferencias de susceptibilidad y gran dificultad para experimentos con animales de diferentes especies. La administración de Quinacrina Clorhidrato originó aumento del umbral o voltaje para evocar, mediante la estimulación del complejo amigdaloide, post-descargas, las cuales disminuyeron en frecuencia, amplitud, difusión y duración total. Igual efecto se logró por estimulación de la región septal. La estimulación de núcleo supramamilar de hipotálamo posterior, considerado el mayor productor de catecolaminas<sup>3</sup> origina post-descargas subcorticales y corticales que se inician por una actividad de espiga de alta frecuencia y voltaje con un patrón asincrónico, de diferente duración en las post-descargas de estructuras corticales y subcorticales. La administración de Clorhidrato de Quinacrina en las post-descargas de hipotálamo posterior actúa aumentando el umbral, sincroniza el patrón de actividad cortical y subcortical pero no disminuye la amplitud de post-descargas en el sitio de estimulación. Es demostrativo que la droga actúa disminuyendo la difusión, amplitud o voltaje de las post-descargas en áreas corticales que se despolarizan a la acetil-colina pero no modifica la amplitud o voltaje de las post-descargas producidas en el núcleo supramamilar hipotalámico.

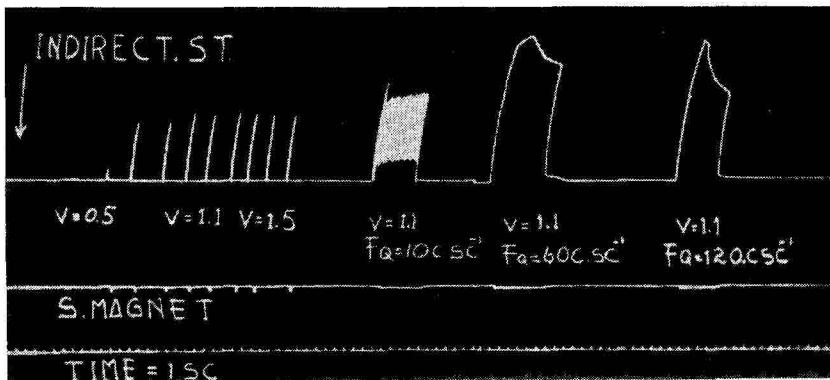


FIGURA N° 1.—Muestra un control por estímulo indirecto-único-umbral y máximo. Además, registros de tétanos imperfecto y perfecto, a diversas frecuencias, en preparación neuromuscular de ratón.

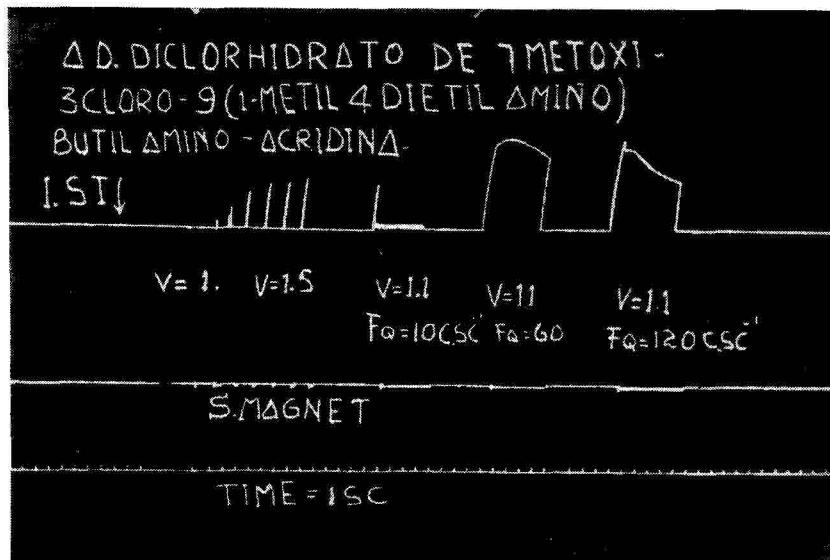


FIGURA N° 2.—Demuestra el aumento del umbral y la disminución de la amplitud de la respuesta al estímulo único y repetitivo, cuando el animal está

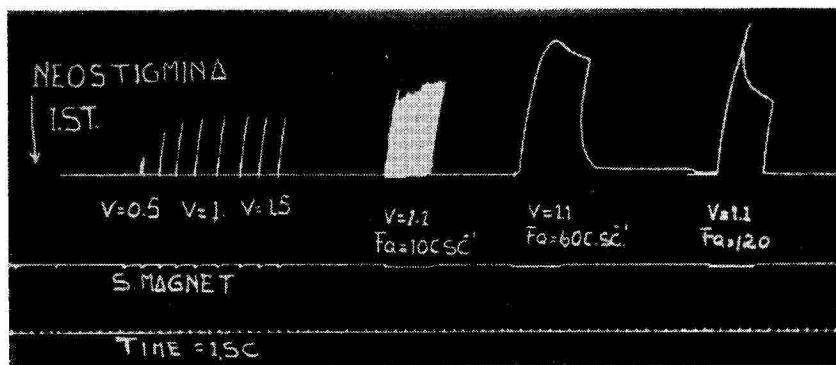


FIGURA N° 3.—Representa la acción del Metilsulfato de Neostigmina en un animal con administración previa de Clorhidrato de Quinacrina, en la cual se demuestra la recuperación al umbral, control y amplitud de la respuesta en estímulos únicos y repetitivos.

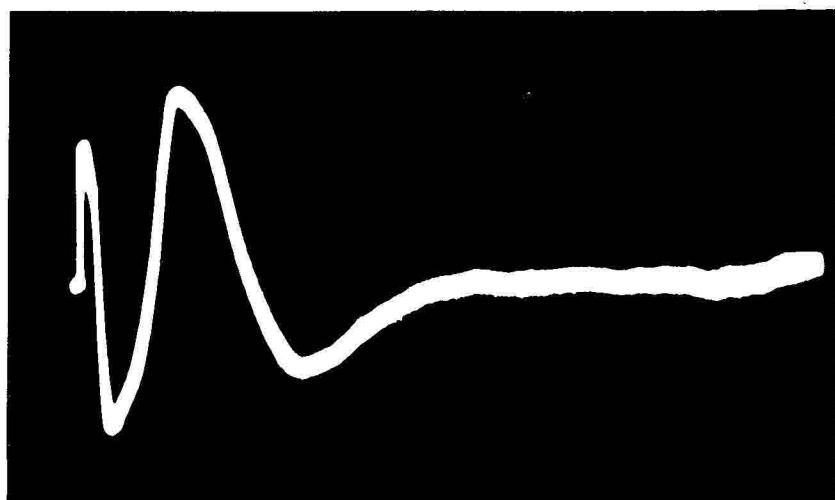


FIGURA N° 4.—Muestra el registro de un potencial bifásico control, obtenido en fibras post-sinápticas del ganglio simpático cervical superior.

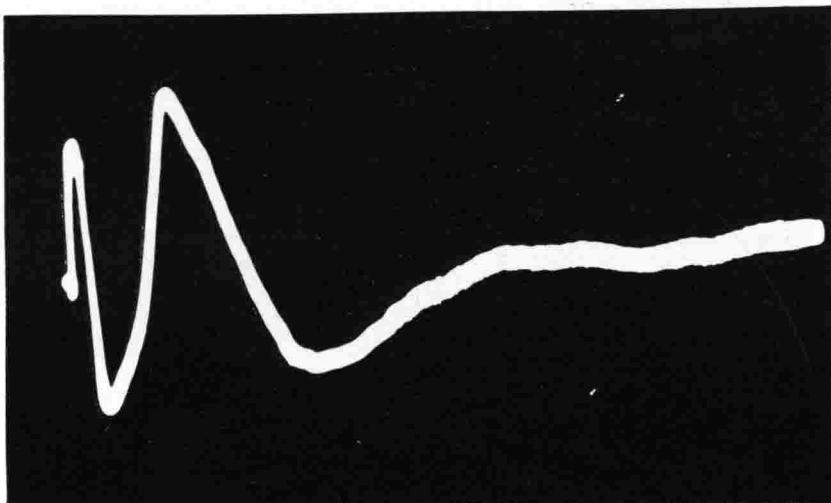


FIGURA N° 5 Es demostrativa de la acción negativa del Clorhidrato de Quinacrina. En la sinapsis del ganglio simpático cervical superior del gato, si se compara el potencial control con este registro, las variaciones no son notorias.

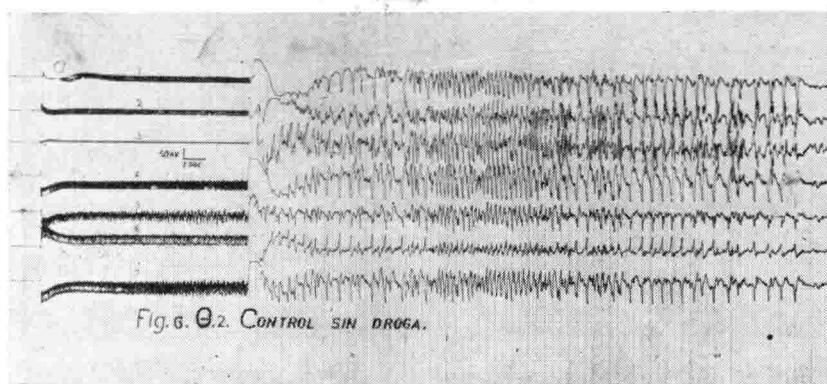


Fig. 6. Θ.2. CONTROL SIN DROGA.

- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = Girus ectosilviano I.
- Canal 3 = Girus ectosilviano D.
- Canal 4 = Área visual Primaria I.
- Canal 5 = Área visual Secundaria I.
- Canal 6 = Área visual Secundaria D.
- Canal 7 = Área motora D.

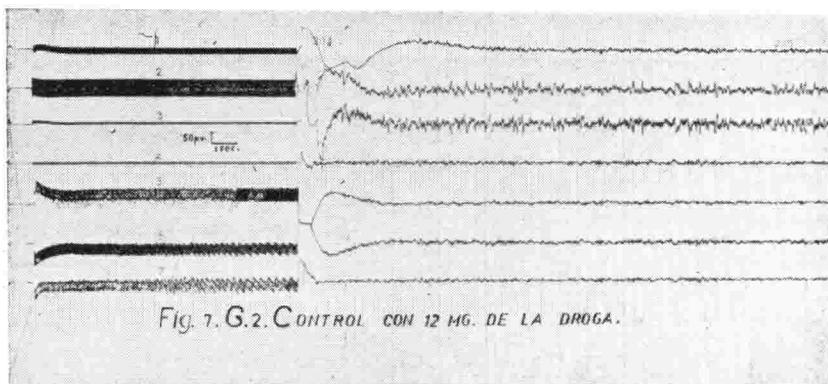


Fig. 7. G. 2. CONTROL CON 12 MG. DE LA DROGA.

- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = *Girus ectosilviano I.*
- Canal 3 = *Girus ectosilviano D.*
- Canal 4 = Área visual Primaria I.
- Canal 5 = Área visual Secundaria I.
- Canal 6 = Área visual Secundaria D.
- Canal 7 = Área motora D.

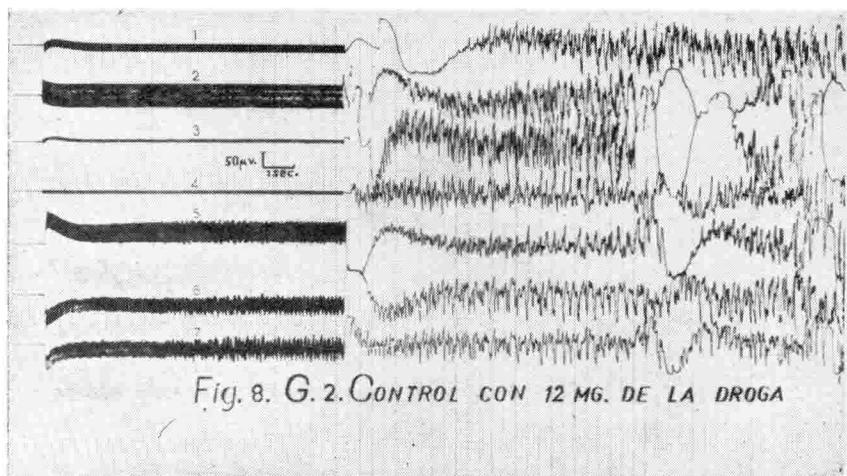
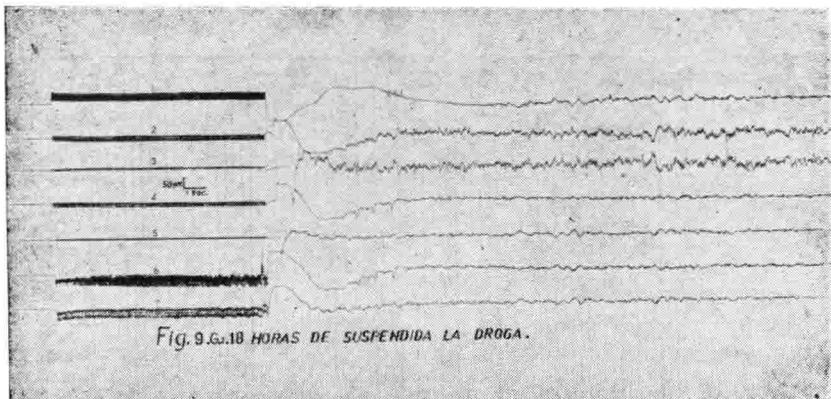
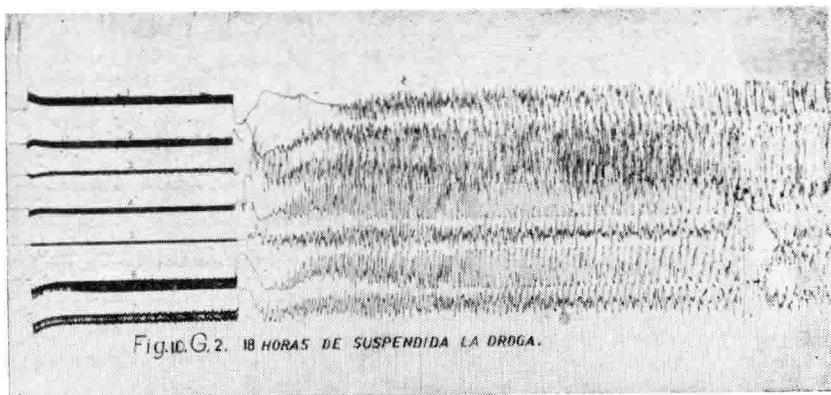


Fig. 8. G. 2. CONTROL CON 12 MG. DE LA DROGA

- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = *Girus ectosilviano I.*
- Canal 3 = *Girus ectosilviano D.*
- Canal 4 = Área visual Primaria I.
- Canal 5 = Área visual Secundaria I.
- Canal 6 = Área visual Secundaria D.
- Canal 7 = Área motora D.



- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = *Girus ectosilviano I.*
- Canal 3 = *Girus ectosilviano D.*
- Canal 4 = Área visual Primaria I.
- Canal 5 = Área visual Secundaria I.
- Canal 6 = Área visual Secundaria D.
- Canal 7 = Área motora D.



- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = *Girus ectosilviano I.*
- Canal 3 = *Girus ectosilviano D.*
- Canal 4 = Área visual Primaria I.
- Canal 5 = Área visual Secundaria I.
- Canal 6 = Área visual Secundaria D.
- Canal 7 = Área motora D.



Fig. 11. G.2. 36 HORAS DE SUSPENDIDA LA DROGA

- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = Girus ectosilviano I.
- Canal 3 = Girus ectosilviano D.
- Canal 4 = Área visual Primaria I.
- Canal 5 = Área visual Secundaria I.
- Canal 6 = Área visual Secundaria D.
- Canal 7 = Área motora D.

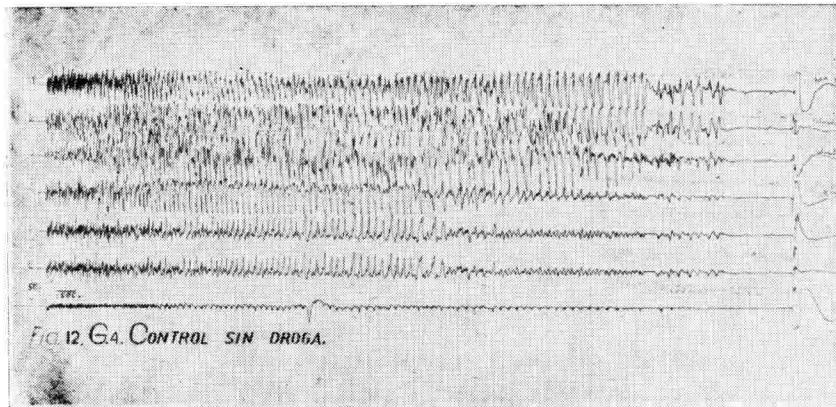


Fig. 12. G.4. CONTROL SIN DROGA.

- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = Área visual I.
- Canal 3 = Área visual D.
- Canal 4 = Región septal D.
- Canal 5 = Complejo amigdaloide I.
- Canal 6 = Complejo amigdaloide D.
- Canal 7 = Hipotálamo posterio

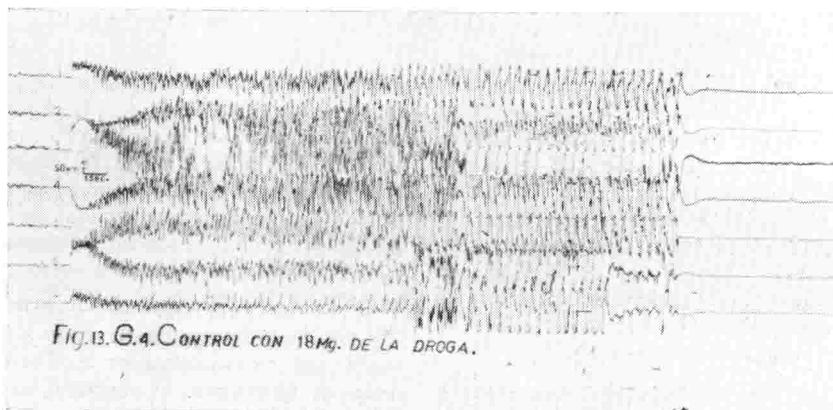


Fig. 13. G.4. CONTROL CON 18 MG. DE LA DROGA.

- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = Área visual I.
- Canal 3 = Área visual D.
- Canal 4 = Región septal D.
- Canal 5 = Complejo amigdaloide I.
- Canal 6 = Complejo amigdaloide D.
- Canal 7 = Hipotálamo posterior.

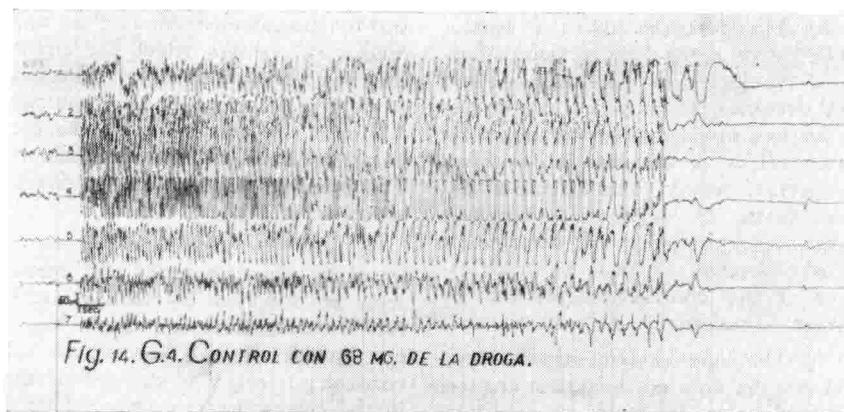


Fig. 14. G.4. CONTROL CON 68 MG. DE LA DROGA.

- Canal 1 = Área motora I.
- Canal 2 = Área visual I.
- Canal 3 = Área visual D.
- Canal 4 = Región septal D.
- Canal 5 = Complejo amigdaloide I.
- Canal 6 = Complejo amigdaloide D.
- Canal 7 = Hipotálamo posterior.

## RESUMEN

1) La administración del Clorhidrato de Quinacrina en preparación Neuromuscular de ratón, aumenta el umbral, disminuye la amplitud de la respuesta al estímulo único indirecto; igual efecto realiza en el tétano imperfecto y perfecto. Desaparece el efecto del Clorhidrato de Quinacrina cuando se administra Metilsulfato de Neostigmina. No hay modificación al estímulo directo muscular.

2) En ganglio simpático cervical superior no origina cambios facilitatorios e inhibitorios ni modificaciones del umbral a estímulos únicos y repetitivos.

3) Las post-descargas evocadas por la estimulación de núcleos subcorticales: complejo amigdaloide y supramam-

milar hipotalámico, es modificada por la administración de la droga, produciendo cambios que se caracterizan por aumento del umbral o voltaje, disminución de la amplitud, difusión y acortamiento de la duración de total de las post-descargas. La actividad rítmica asincrónica la convierte en sincrónica.

4) Las post-descargas desencadenadas por la estimulación de áreas corticales son modificadas por el Clorhidrato de Quinacrina en corteza, pero no impide la difusión a núcleos subcorticales. Los cambios realizados en corteza se caracterizan por aumento del umbral o voltaje, disminución de la amplitud y acortamiento de la duración total, y sincroniza el ritmo de activación.

## SUMMARY

1) The administration of hydrochlorate of quinacrine in neuro-muscular rat dosage increases the threshold and decreases the amplitude of the response to a single indirect stimulus; the same effect is obtained in imperfect or perfect tetany. The effect of hydrochlorate of quinacrine disappears when methylsulphate of neostigmine is administered. There is no modification of the contractions evoked by direct stimulation.

2) The superior sympathetic cervical ganglia does not originate changes of facilitation, inhibition or modification to the threshold when single or continuous stimulations are applied.

3) The post-discharge seizures aroused by the stimulation of the subcortical nucleus (complex amygdaloïd and supramamilar hypothalamic) are modi-

fied by the administration of the drug, producing changes which are characterized by an increase of the threshold or voltage, decrease of the amplitude, diffusion and shortening of the total duration of the post-discharge seizures. The asynchronism rhythmic activation is converted to synchronism.

4) The post-discharges seizures released by the stimulation of cortical areas are modified by the hydrochlorate of quinacrine in cortex but do not impede its diffusion to the subcortical nucleus. The changes effected in the cortex are characterized by an increase of the threshold of voltage, decrease in the amplitude and shortening of the total duration time and synchronism of the rhythmic activation.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 AYALA-HURTADO F.: Atabrine and Pyknolespy. *Rev. Clin. Espan.* 73: 280-282, 1959.
- 2 BENTALE, H.: Electroencephalographic changes in Atabrine psychosis. *Psychiat. Neurol.* 5: 138-160, 1959.
- 3 CONCHA, J.; GUERRERO-FIGUEROA, R., AND BRAVO, I.: Gastric pepsinogen secretion and blood catecholamines after posterior hypothalamic stimulation. *Rev. Canad. Biol.* (En prensa).
- 4 FATT, P.: Skeletal neuromuscular transmission. Edited by H. W. Magoun Sec. 1 *Handbook of Physiology*, American Physiological Society, Vol. I pp. 199-213, 1956.
- 5 FRENCH, J. D.; GERNANDT, B. E. & LIVINGSTON, R. B.: Regional differences in seizure susceptibility in monkey cortex. *A. M. A. Arch. Neur. Psychiat.* 75: 260-274, March, 1956.
- 6 GANGLOFF, H. AND MONNIER, M.: The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhinencephalon in the unanesthetized rabbit, *Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol. (EEG)*. 9: 43-58, Feb., 1957.
- 7 GARNER, J. AND FRENCH, J. D.: Regional differences in seizure susceptibility in cat cortex, *A. M. A. Arch. Neur. Psychiat.* 80: 675-681. Dic., 1958.
- 8 GUERRERO-FIGUEROA, R. & CONCHA, J.: Changes in Behavior during stimulation of the claustrum. *An. Soc. Biol. Bogotá*. (En prensa).
- 9 LIBERSON, W. T. & AKERT, K.: Hippocampal seizure states in guinea pig, *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 7: 211-222. May., 1955.
- 10 MARAZZI, A. S.: The effect of drugs on neurons and synapses. Edited by William, S. Fields, *Brain Mechanisms and Drug Action*. Charles C. Thomas. Publisher. pp. 45-70, 1957.
- 11 PASCUAL-SANTIAGO, R.: Atebrina en el tratamiento del pequeño mal. *Rev. Clin. Espan.* 61: (3) pp. 155-159, 1956.
- 12 RIKER, W. F. Jr.: Pharmacologic considerations in a reevaluation of the neuromuscular synapse. *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.* 3: 488-499, Nov., 1960.
- 13 STROBOS-R. R. AND SPUDIS, E. V.: Effect of anticonvulsant drugs on cortical and subcortical seizure discharges in cats, *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat.* 2: 399-406. April, 1960.
- 14 VÁSQUEZ, H. J.; HOJ MANN, QUIROGA, F. E.: Observaciones sobre la Quinacrina y la Cloroquina en el tratamiento del petit mal; "comunicación previa". *Semana Médica. (B. Air)* 114: 92-94. Enero 15, 1959.