

ACCION DEL CARDIAZOL EN ANIMALES CON HIPERTIROIDISMO EXPERIMENTAL

Por CÉSAR GARAYAR GARCÍA

*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina
Universidad de San Marcos*

La acción del cardiazol en relación a la hormona tiroidea ha sido estudiada por BIEHLER en ratas tireoprivas, en las que no se encontró modificación de la dosis umbral convulsivante. A estos mismos animales administró tiroxina, después de lo cual tampoco encontró modificación. REINERS & WATTEROT (28), obtuvieron los mismos resultados en ratas tireoprivas, pero en las intoxicadas con tiroxina hallaron ligera disminución de la dosis liminar convulsivante.

El aumento del metabolismo bajo la acción de la tiroides es constante en los animales y en el hombre, lo que se traduce por aumento del consumo de oxígeno (25), de la eliminación de nitrógeno (1), y por pérdida de peso. El efecto de la tiroxina dura dos a cuatro días (38).

También se ha demostrado que la tiroxina tiene acción directa sobre el metabolismo del cerebro, al que intensifica (14). Estimulantes del metabolismo, tales como la tiroxina y el dinitrofenol, aumentan según HOAGLAND (15) la frecuencia de las ondas alfa de la corteza.

La temperatura del animal hipertiroideo es superior a la del normal, habiendo comprobado ADLER (2) que animales invernantes, que tienen una disminución de temperatura hasta de siete grados, pueden recuperarla con sólo inyectarles tiroxina. Además la tiroides adapta sus funciones directas o indirectamente, a las temperaturas del ambiente. Existen cambios estacionales de la actividad tiroidea (19, 33, 24 y 37). Modificando artificialmente la temperatura del ambiente también hay cambios de la función tiroidea (35). Todo esto indica que la tiroides es un órgano que posee capacidad de adaptación, existiendo incluso la posibilidad de una adaptación a la tensión de O_2 (3). A la inversa, la capacidad de resistir al envenenamiento tiroideo depende en parte de la

temperatura y tensión de 0°. Grandes cantidades de preparados de tiroides determinan acidosis hiperacidez urinaria, hiperglicemia y asfixia mortal. El análisis del hígado, corazón, etc., arroja sólo trazas de glucógeno. KONIG afirmó que el conejo tireotóxico es especialmente sensible al ácido láctico, opinión de la cual no participan todos los autores (DRAIZE y TATUM), quienes no reconocen la incapacidad específica para oxidar los iones lactato, sino que sería igual para el ácido sulfúrico, clorhídrico, etc., en cantidades equivalentes.

Mucho más importante es, en relación con el tema que hemos estudiado, la acción de la hormona tiroidea sobre el sistema nervioso central. Este aspecto de la fisiología y la farmacología de la hormona no está bien estudiado experimentalmente como los efectos metabólicos de los que ya nos hemos ocupado. Produce nerviosidad general, excitación predominante sobre el simpático, aumento de los reflejos tendinosos e insomnio, pero carece de la propiedad, común a la mayoría de los analépticos, de originar convulsiones. MANSFEL emitió la hipótesis de que la hormona era absorbida por los nervios periféricos, lo mismo que la teta-notoxina, a través de ellos [citado por RIVOIRE (29)]. Además, ROUSSY y luego SCHITTENHELM y ELMER demostraron que, en los animales con hipertiroidismo experimental aumenta el contenido de yodo del cerebro intermedio. M. SANTENOISE y J. REGNEIR han creído aislar de la tiroidea una hormona, la neurotirina, que actuaría sobre la actividad cerebral [cit. por LEOPOLD LEVY (23)].

En cuanto al sinergismo del cardiazol con otros estimulantes, hay pocos estudios. HARMANN (11), afirma que la cocaína intensifica las convulsiones cardiazólicas, lo mismo que la picrotoxina. Según W. BIEHLER (4) y LENDEE (21), la morfina y otros opiáceos bajan el umbral; mientras que WECHSLER obtuvo un descenso de 30 % durante el coma insulínico. Sobre la influencia de sustancias alcalinizantes los investigadores no se han puesto de acuerdo. Muchos afirman que la alcalinización no modifica el umbral (MESSINGER, DEAN y GOLDMANN); BIEHLER (4) obtuvo aumento, con reserva alcalina alta. ZUNZ y GRACIUNESCO (40) encontraron aumento del umbral después de la administración de cloruro de amonio; para ALMEIDA PRADO no existe sinergismo entre estas dos sustancias. El sinergismo con las sales de calcio tampoco da resultados concordantes; para BIEHLER hay descenso cuando se inyectan simultáneamente cardiazol y sales de calcio. Con la estircina GUTIÉRREZ-NORIEGA (8), obtuvo sinergismo adicional sólo en una tercera parte de sus experimentos. El mismo autor obtuvo efectos sinérgicos, mucho más notables, entre ambas drogas en los perros anestesiados con cloralosa (9).

También se ha estudiado el sinergismo de los efectos vasculares del cardiazol y la estricnina, observándose que hay acción sinérgica cuando la acción hipertensores de la droga sinergizante es escasa o nula (7).

Con el fin de apreciar el efecto de diferentes drogas sobre la dosis liminar de cardiazol, es conveniente tener en cuenta los resultados que diferentes autores han obtenido en los animales de laboratorio en los que se determinó la dosis convulsivante mínima con criterio estadístico. En perros normales GUTIÉRREZ-NORIEGA (9) ha encontrado que la dosis de cardiazol desencadenante de convulsiones tónico-clónicas fluctúa entre 10 y 20 miligramos por kilogramo de peso cuando la inyección se hace rápidamente y por la vena safena. La dosis convulsivante media (D. C. 50) corresponde a 14 miligramos. La duración total del ataque convulsivo está comprendida entre cuarenta y sesenta segundos, modificándose muy poco con la dosis.

La cantidad de cardiazol inyectada por vía subcutánea, capaz de producir convulsiones tónico-clónicas en la cobaya normal, es variable según los investigadores. Tratándose de HILDEBRANDT y MUGGE (13), es suficiente la dosis de 35 miligramos por kilogramo de peso. SCHUBEL (32), HILDEBRANDT y VOSS (12), señalan como dosis media convulsivante 40 miligramos. Para R. SHOEN (31), CAMP (5) y LENDLE (22) es de 50 miligramos. En el reciente trabajo de L. POLLOCK, I. FINKELMAN y E. TIGAY (27), la dosis empleada presenta una amplia variación comprendida entre 36 y 55 miligramos por kilogramo de peso.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Experimentos en cobayas

Método. Se experimentaron 41 cobayas de ambos sexos. Se les agrupó en cuatro lotes, tres de diez animales y uno de once. Durante cuatro días se mantuvo en observación a las cobayas a fin de seleccionar, para las pruebas, aquellos que tenían peso constante o de pequeñas variaciones. Se les tenía a la temperatura ambiente, alimentados con pasto fresco y afrecho húmedo. El peso de los animales utilizados fluctuaba entre 400 y 800 gramos.

Al día siguiente del shock, después de nueva pesada, se daba comienzo al tratamiento con el extracto tiroideo, inyectando diariamente por vía intramuscular, por periodos variables entre cinco y nueve días, después de lo cual se les sometía a la acción de la segunda inyección de cardiazol, calculándose la misma dosis por kilogramo, pero en relación con el peso del animal en el momento del experimento. Tanto en el primero como en el segundo experimento se anotaban no sólo la duración del periodo de latencia sino el de las diversas fases del shock cardiazólico.

Se ensayaron dosis subcutáneas de 35 a 50 miligramos por kilogramo de peso de cardiazol, como lo indican SCHOEN (31), HILDEBRANDT (13), SCHUBEL (32),

POLLOCK (27), etc.; pero el porcentaje de ataques obtenido fué inferior al 10 %; entonces se trató de buscar la dosis media convulsivante (D. C. 59). En el primer lote se ensayó la dosis de 55 a 65 miligramos por kilogramo, pues con esta última dosis se obtienen entre 70 y 80 % de reacciones positivas en cobayas normales.

Se utilizó extracto tiroideo Richter, 3 cgrs. x Kgr. A partir del tercer día de la administración se iniciaba el descenso de peso. Sabido es que este descenso de peso se ha utilizado en el biodosaje de los extractos tiroideos (20).

Observaciones. En el primer grupo la pérdida de peso de los animales en el curso del tratamiento con extracto tiroideo varió de 0 a 26.26 % del inicial. En los animales ya hipertiroideos los resultados obtenidos con la segunda inyección de cardiazol son mayores, en lo que se refiere al porcentaje de ataques, periodo de latencia e intensidad (v. tabla I).

En el segundo grupo los resultados de la primera inyección de cardiazol producen 80 % de mioclonías, 80 de convulsiones clónicas y 10 % de convulsiones tónicas. En este lote la segunda inyección da un saldo favorable de 20 % en las mioclonías y 20 % en las convulsiones clónicas y 52.5 % en las convulsiones tónicas. Se registran tres casos de muerte en el curso de los experimentos, que representan el 37.5 % de los animales inyectados por segunda vez en este lote (v. tabla I).

TABLA I

Número del Conejillo	% Mioclonías		% Convulsiones clónicas		Convulsiones tónicas		% Mortalidad	
	I	II	I	II	I	II	I	II
10	50	89	50	89	30	33		
10	80	100	80	100	10	62.5	0	37.5
10	80	100	70	80	10	60	0	40
11*	73	70	45	60	18	30	0	10

Explicación. Conejillos tratados con inyecciones subcutáneas de cardiazol a la dosis de 65 mgr. x Kgr. I, resultados en el animal normal. II Resultados después del tratamiento con extracto tiroideo. El grupo de conejillos que lleva asterisco (*) fué tratado simultáneamente con extracto tiroideo y desoxicorticoesterona.

En el tercer grupo a la primera inyección de cardiazol se obtiene 80 % de mioclonías, 70 de convulsiones clónicas y 10 % de convulsiones

tónicas, con 10 % de mortalidad. La segunda inyección da un incremento de 20 % en las mioclonías, 10 % en las convulsiones clónicas y 50 % en las tónicas. Se registran dos casos de muerte durante los ataques, que hacen un 40 % de los animales que recibieron la segunda inyección de cardiazol (v. tabla I).

Examinando en conjunto, los resultados de los tres grupos, se deduce *que hay mayor frecuencia de ataques en los animales en estado de hipertiroidismo experimental, así como disminución del período de latencia y aumento de intensidad en los ataques*, puesto que es mayor el número de animales que presentan convulsiones tónicas. Este resultado es significativo teniendo en cuenta que en las cobayas, lo mismo que en el hombre, no hay tendencia a un decremento de la dosis mínima inicial, sino a todo lo contrario; a medida que se repiten las inyecciones de cardiazol se ha observado aumento de la dosis liminar convulsivante, en virtud del acostumbamiento. El acostumbamiento en animales, negado por HILDEBRANDT, fué afirmado por STENDER y otros autores. STRYJENSKY y DRETLE (36) comprobaron que en el conejo se presenta acostumbamiento. Recientemente SACKS y GLASER (30) observaron el mismo fenómeno en la rata. Además, si se tiene en consideración que el cálculo de la segunda dosis de cardiazol se hizo en relación al peso actual (peso del animal hipertiroideo) y no con relación al peso primitivo, es forzoso convenir que el resultado es aún más notable, del que se puede inferir por los valores numéricos que presentamos, puesto que la disminución de peso no afecta la masa total y peso del sistema nervioso.

En un quinto grupo se repitieron los experimentos que acabamos de mencionar en cobayas que recibieron desoxicorticoesterona previamente a la 2ª inyección de cardiazol. La acción antitóxica de las hormonas corticales ha sido estudiada por muchos autores. PERLA y GOTTESMAN (26) demostraron que animales a quienes se les administraba esta substancia tenían mayor resistencia a la histamina y toxina tífica. KATS y colaboradores (17) indican su acción profiláctica en el shock originado por trombosis masiva. SELYE, demostró que la inyección de fuerte dosis de desoxicorticoesterona o progesterona produce efectos anestésicos en ratas y ratones. La acción antishock de los extractos corticales frente a la insulina, se debería, según JENSEN (16), a la corticoesterona y no a la desoxicorticoesterona. Existe cierto antagonismo entre el hipertiroidismo y la hormona cortical. Dosis terapéutica de desoxicorticoesterona evitan la pérdida de peso en los animales tratados con tiroides; en cambio; las fuertes dosis de desoxicorticoesterona pierden esta propiedad protectora, y, por el contrario, aumentan la toxicidad de la tiroxina (18).

Como observamos que la mortalidad de las cobayas durante el tratamiento con extracto tiroideo así como durante el shock cardiazólico era muy elevada ensayamos en el cuarto lote de cobayas al empleo de dicha hormona con el objeto de averiguar si disminuiría la mortalidad.

Se siguió el mismo plan que en el segundo y tercer lote, administrando por tres días extracto tiroideo; al cuarto día, conjuntamente con la inyección de extracto tiroideo se le aplicaba una dosis de desoxicorticoesterona (Percoten Ciba), a razón de 3 miligramos por kilogramo de peso, que se repitió por seis días consecutivos.

En cuanto a los resultados obtenidos es digno de mencionarse: 1) Durante el tratamiento con extracto tiroideo y corticales no ocurrió ningún caso de muerte, cosa que no sucedió en los lotes anteriores en que se empleó el extracto tiroideo solo; así, por ejemplo, en el segundo lote murieron, durante el tratamiento, dos animales. 2) La pérdida de peso en los animales, al final del periodo de tratamiento con extracto tiroideo, es menor. 3) En lo referente a la intensidad del ataque no se encuentra mayor diferencia con los grupos anteriores. 4) Debe hacerse notar, también, la escasa mortalidad ocurrida al chocar con cardiazol a las cobayas hipertiroideas que recibieron conjuntamente desoxicorticosterona, pues, al practicar la primera inyección en las cobayas se tuvo un caso de muerte, que referido a 100 representa el 9.99 %; la segunda inyección fue hecha a 10 animales, con un caso de muerte que representa el 10 %, existiendo, entre ambos, una diferencia de 0.01 %. En los casos anteriores la diferencia era mayor; así, en el segundo lote existe una diferencia de 37.50 % entre la mortalidad durante la primera y segunda inyección de cardiazol. Tal vez estas modificaciones sean debidas a la acción protectora y antitóxica de la desoxicorticoesterona.

Experimentos en perros

Método. Se utilizaron perros cuyos pesos variaban entre cuatro y nueve kilogramos, mantenidos con alimentación uniforme. Se terminó el consumo de O_2 con el metabolímetro de Benedict, calculándose luego el metabolismo basal según las reglas que se indican en otro lugar. Luego se determinaba dosis mínima convulsivante de cardiazol.

Para producir el hipertiroidismo experimental en los perros normales se les administraba extracto tiroideo desecado, por vía oral, en dosis de 0.05 a 0.20 centígramo de peso durante algunos días, hasta conseguir un descenso de un cuarto a dos novenos del peso inicial, lo que servía como indicio de la acción tiroidea. Luego se determinaba otra vez el consumo de oxígeno. Esta prueba era de difícil verificación por la excitación de los perros hipertiroideos.

Para la determinación del consumo de oxígeno se tenía a los perros en ayunas, por un tiempo mayor de doce horas. El metabolímetro se ponía en comunicación con la boca del perro gracias a una máscara especial.

A cada animal se le tomaba tres o más pruebas de consumo de oxígeno; de éstas, las más uniformes se promediaban. El consumo de oxígeno se multiplicaba por la constante de corrección, para reducir el volumen de aire saturado a 0° C° y 760 mm. de Hg y aire seco, constante que es obtenida con la presión barométrica actual corregida y la temperatura del aparato en el momento de la prueba. El producto expresa el consumo de oxígeno por hora. El cálculo de la superficie corporal del perro se hacía por medio de la fórmula de Meeh : $S. C. = 0.112 \sqrt[3]{P}$ (peso del perro en kilogramos).

Con el consumo de oxígeno por hora y la superficie del perro calculamos el consumo por medio metro cuadrado y por hora, así obtuvimos el número de calorías actuales (v. tabla II).

TABLA II

Modificaciones del metabolismo basal en los perros tratados con extracto tiroideo.

Número del Perro	Peso inicial en Kilog.	Dosis conv. I (mgs. x Kg. p.)	Metabolismo en el perro normal	Metabolismo basal en el perro hipertiroideo	Incremento del metabolismo basal	Dosis conv. II (mgs. x Kg. p.)
I	8.0	12	37.03	39.08	5.54 %	11
II	9.4	15	81.29	97.10	19.57 %	14
III	6.5	15	30.94	41.81	35.77 %	15
IV	6.5	15	38.90	63.54	64.11 %	14
V	6.5	14	33.28	37.39	12.34 %	13

Verificado el aumento del metabolismo basal, el mismo día o al siguiente se hacían nuevas inyecciones de cardiazol con el objeto de buscar la dosis umbral. Se comenzaba con una dosis por kilogramo de peso inferior en 5 miligramos a la dosis umbral del animal normal, para luego ir aumentando hasta encontrar la dosis que le producía el ataque.

Observaciones. La dosis umbral que encontramos en nuestros perros, antes de la administración del extracto tiroideo, fluctuó de 12 a 20 miligramos por kilogramo de peso, lo que está de acuerdo con los resultados obtenidos por GUTIÉRREZ-NORIEGA (9). En los perros hipertiroideos el cálculo de la dosis total por inyectar se hacía en relación con el peso del animal en el momento de la segunda experiencia, teniendo presente la diferencia, con el peso primitivo, de uno a dos kilogramos, anotada.

Los resultados obtenidos en el descenso de la dosis ha sido de cinco a un miligramo por kilogramo de peso, que, en relación con la cantidad inyectada en el perro normal significa una rebaja del 31,20 % al 5 % de la primera dosis inyectada (v. tablas III, IV y figuras 1 y 2).

TABLA III

Número del perro	Experimento	Peso del animal en Kilogramos	Dosis por Kgr. de peso	Periodo de latencia	Convulsiones tónicas	Convulsiones clónicas	Movimientos rítmicos	Decremento de la dosis inicial
I	1	7.0	20	5"	23"	17"	12"	25%
	2	7.0	15	4"	15"	12"	18"	
II	1	6.5	15	10"	14"	10"	10"	14%
	2	7.0	12	7"	14"	15"	24"	
III	1	7.5	15	5"	10"	13"	15"	31%
	2	6.0	13	5"	20"	10"	10"	
IV	1	7.5	12	7"	16"	16"	15"	27%
	2	6.0	11	5"	13"	13"	15"	
V	1	6.8	15	5"	20"	20"	20"	9%
	2	6.6	14	10"	20"	20"	20"	
VI	1	6.0	15	7"	10"	15"	20"	7%
	2	6.0	14	5"	20"	15"	15"	
VII	1	5.0	20	7"	15"	20"	10"	5%
	2	5.0	19	7"	15"	10"	20"	
VIII	1	4.2	15	7"	15"	20"	15"	21%
	2	4.8	16	8"	15"	15"	20"	

Acción del cardiazol en perros hipertiroideos.

Experimento 1, en animal normal.

Experimento 2, en el mismo animal en estado hipertiroideo.

En cuanto a modificaciones del ataque en si mismo (fenomenología del ataque) no se encontró ninguna variación digna de tomarse en cuenta.

Experimentos en perros hipertiroideos curarizados

Se emplearon 19 perros, cuyo peso variaba entre cuatro y siete kilogramos. Estos animales fueron reunidos en dos lotes : el primer lote lo

componían catorce y el segundo cinco. Se hizo esta separación por haber sido diferentes, en cada lote, la dosis y el número de días que se le suministró extracto tiroideo.

TABLA IV

Número del perro	Experimento	Peso en Kilo-gramos	Miligramos de cardiazol x Kgr.	Período de latencia	Convulsiones tónicas	% Convulsiones tónicas	Movimientos rítmicos	Decremento de la dosis inicial
I	1	8.0	12	7"	20"	15"	20"	31%
	2	6.0	11	7"	10"	15"	20"	
II	1	9.4	15	5"	15"	15"	10"	21%
	2	8.0	14	10"	10"	20"	20"	
III	1	6.5	15	5"	15"	25"	10"	7%
	2	6.0	15	7"	12"	10"	15"	
IV	1	6.5	15	7"	15"	15"	20"	28%
	2	5.0	14	5"	15"	10"	15"	
V	1	6.5	14	6"	15"	10"	20"	8%
	2	6.4	13	6"	16"	13"	15"	

Acción del cardiazol en perros hipertiroideos.

Experimento 1, en animal normal.

Experimento 2, en animal hipertiroideo.

Método. En el primer lote se dió comienzo a los experimentos suministrándoles, sea por vía oral o parenteral, tres centigramos de extracto tiroideo por kilogramo de peso. Cuatro o más horas después se curarizaba el animal, y se tomaba el trazado de la presión arterial. Se inyectaba por vía venosa, cardiazol a dosis variable de dos a cinco miligramos por kilogramo de peso.

Los animales del segundo lote eran perros que habían sido utilizados antes en los experimentos precedentes, y, en consecuencia, se encontraban en estado de hipertiroidismo experimental crónico o subagudo. Estos animales recibieron por vía oral extracto tiroideo a la dosis de 0.05 a 20 centigramos por kilogramo de peso, por períodos mayores de diez días. Para la segunda parte del experimento se seguía el mismo plan que en el primer lote de animales, el cardiazol se empleó a la dosis uniforme de 5 miligramos por kilogramo de peso.

Observaciones. Como los resultados son diferentes en los dos lotes de animales, se les estudia por separado. En el primer lote se observó en el reflejo senocarotídeo era débil, siendo 30 milímetros el mayor in-

cremento; en tres casos no hubo modificación de la presión inicial. En un caso la respuesta fué negativa, habiendo descendido la presión de 122 milímetros de mercurio (inicial) a 110.

El reflejo oculocardiaco produjo escasa elevación de la presión, con un solo caso en que se encontró un incremento de 80 milímetros de mercurio. En otro, la cifra de presión inicial no se modificó (v. tabla V).

La reacción hipertensiva máxima producida por el cardiazol fué de 100 mm. de Hg. sobre la presión inicial. En cuanto a los valores de duración fueron superiores a los obtenidos en perros curarizados (10) en

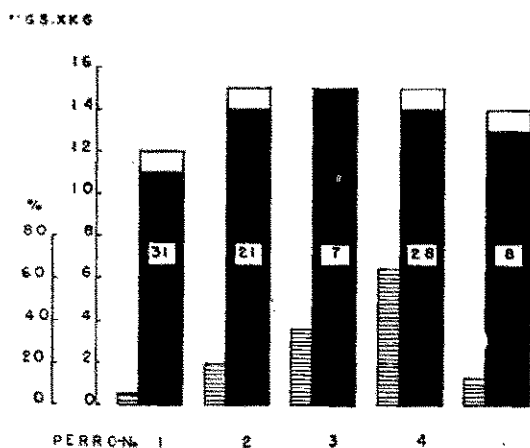


Fig. 1. Descenso de la dosis convulsante liminar de cardiazol en los perros con hipertiroidismo experimental.

Columnas en blanco : Dosis convulsante liminar antes del tratamiento con extracto tiroideo. Columnas negras : La misma dosis durante el estado hipertiroidico. Columnas rayadas : Descenso por ciento de peso corporal.

En las ordenadas se indica la dosis convulsante (mgrs. x Kg. de peso) de cardiazol, y las modificaciones de peso por ciento originadas por el extracto tiroideo.

los que se registra una media de duración máxima de 7', en cambio en los perros en estado de hipertiroidismo experimental la duración promedio es de 25', no obstante de emplearse dosis de cardiazol cuatro veces menores.

En el segundo lote de animales al practicar el reflejo senocarotideo se obtuvieron dos respuestas negativas, con decrementos de 2 y 20 mm. de Hg.; en los dos casos restantes sólo se produjeron elevaciones de 4 y 2 mm. de Hg. Al practicar el reflejo oculocardiaco se obtuvo una respuesta negativa, siendo la máxima reacción hipertensiva de 16 mm. de Hg. (v. tabla VI). Nos llama la atención que el reflejo senocarotideo

sea tan débil o incluso nulo en la mayoría de los perros hipertiroideos estudiados.

En resumen, las reacciones vasculares originadas por el cardiazol en los perros con hipertiroidismo experimental no revelan diferencias fundamentales en comparación a las mismas reacciones estudiadas en perros hipertiroideos y en las mismas condiciones experimentales. El único cambio que merece mencionarse es la mayor duración de las respuestas cardiazólicas vasculares.

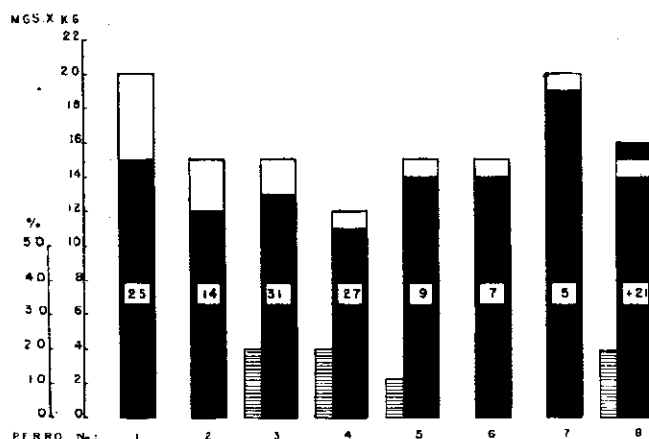


Fig. 2. Descenso de la dosis convulsivante liminar de cardiazol en los perros con hipertiroidismo experimental.

Columnas en blanco : Dosis convulsivante liminar antes del tratamiento con extracto tiroideo. Columnas negras : La misma dosis durante el estado hipertiroideo. Columnas rayadas : Incremento del metabolismo basal.

En las ordenadas se indica la dosis convulsivante (mgrs. x Kg. de peso) de cardiazol, y las modificaciones del metabolismo basal por ciento originadas por el extracto tiroideo.

DISCUSION

En experimentos realizados en cobayas con hipertiroidismo experimental hemos demostrado que estos animales son hipersensibles a la acción convulsivante del cardiazol (pues, dosis menores de esta substancia producían ataques más intensos que cuando se sometían los mismos ani-

TABLA V

Acción del cardiazol en perros hipertiroides curarizados.

Número del experimento	Presión inicial en mm. de Hg.	Reflejo seno carotídeo	Reflejo O. C.	Miligramos de cardiazol x Kgr.	Incremento de presión en mm. de Hg.	Duración total de la hipertensión en segundos
1	28	—	6	5	48	1443
2	82	—	—	5	96	810
3	170	—	—	5	100	2131
4	36	1	1	3	26	2166
5	98	30	80	3	40	180
6	81	17	14	2	12	300
7	44	0	0	5	10	4836
8	150	10	16	3	42	422
9	120	12	8	5	28	1080
10	96	18	14	15	140	3480
11	96	18	14	3	38	546
12	80	20	10	3	80	420
13	50	0	4	5	92	2400
14	148	20	10	5	30	600
Promedios . .	91				56	1490

TABLA VI

Acción del cardiazol en perros hipertiroides curarizados

Número del experimento	Presión inicial en mm. de Hg.	Reflejo S. C.	Reflejo O. C.	Miligramos de cardiazol x Kgr.	Incremento de la presión en mm. de Hg.	Duración total de la hipertensión en segundos
1	110	— 2	— 2	5	40	960
2	96	4	8	5	140	2904
3	90	2	4	5	30	198
4	100	20	10	5	40	242
5	100	—30	10	5	140	420
Promedios . .	99				78	944

males, en estado normal, a la acción de aquel convulsivante).* (La segunda dosis, o sea, la que se aplicaba en estado de hipertiroidismo, era casi siempre menor. El cálculo de la dosis por inyectar se hacía teniendo en cuenta el peso del animal en el momento del experimento, y, casi todos los animales, bajo la acción de los preparados de tiroides, acusaban una pérdida de peso. En casi todos los casos se observó disminución de la dosis convulsivante liminar y aumento de la intensidad del ataque.

En los perros con hipertiroidismo experimental se consiguió el descenso de la dosis convulsivante liminar (obtenida en el animal en estado normal), habiéndose obtenido descensos de cinco miligramos por kilogramo de peso. Sólo en un caso la dosis mínima para el animal hipertiroideo fué superior a la del animal normal, pero en este caso no hubo pérdida de peso durante el tratamiento con extracto tiroideo, sino incremento. En los perros en que no se logró reducir la dosis mínima convulsivante normal la inyección de la dosis primitiva en el hipertiroideo, producía choques más intensos, y el animal quedaba por varios minutos en la incapacidad de incorporarse. En otros casos la dosis liminar primitiva produjo en el perro hipertiroideo verdaderos *status epilepticus*.

Las reacciones neurovegetativas producidas por el cardiazol en los perros hipertiroideos no son más intensas que la de los perros normales, pero su duración es probablemente mayor que la de estos últimos. En los perros curarizados se encontró una disminución evidente de la respuesta hipertensiva al practicar los reflejos senocarotídeos y oculo-cardíaco, registrándose, en algunos casos, reflejos invertidos.

Lo que antecede nos permite afirmar que la hormona tiroidea sensibiliza el sistema nervioso a la acción de los analépticos por cardiazol. Pero ¿cómo explicar el sinergismo de las acciones nerviosas del cardiazol y de la tiroxina? Los mecanismos de acción de ambas sustancias son diferentes y la hormona tiroidea produce cambios metabólicos que disminuyen la suceptibilidad convulsivante. Así, origina en el pH sanguíneo una desviación hacia la acidosis, y, es sabido, según opinión de algunos autores (BIEHLER), que, la acidosis disminuye la suceptibilidad convulsivante. En consecuencia, esta modificación sería adversa a la acción estimulante del cardiazol. Los preparados de glándula tiroides (o tiroxina) actúan en forma bastante directa sobre el metabolismo del agua,

* Estando ya en prensa este trabajo ha aparecido, en el número de septiembre del presente año del *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, una publicación de Teinter y col., en la que, estudiando la suceptibilidad convulsivante de conejos hipertiroideos con corrientes eléctricas, se llega a la misma conclusión.

acelerando el recambio de líquido, deshidratan los tejidos, aumentan la hidremia y estimulan la diuresis, que, en algunos casos, aumenta en un 200 % (HILDEBRANT). Este estado de deshidratación, producido por el hipertiroidismo, es otro de los factores desfavorables a la acción sinérgica, pues, es sabido que la hidratación es favorable a los estados convulsivos y la deshidratación produce efectos opuestos (lo que ha sido experimentalmente confirmado por MALONEY).

Como resultado del intenso aumento de los procesos oxidativos se produce, casi siempre, en los organismos a quienes se suministra tiroxina, incremento de la temperatura. En el curso de la administración de extracto tiroideo a los perros hemos podido verificar este fenómeno; que, en algunos casos, el alza llegó a 2° C. sobre la temperatura normal, siendo esta modificación favorable a la acción sinérgica del cardiazol y el tiroides. Es sabido que, la elevación de la temperatura es un factor favorable a los estados convulsivos.

En consecuencia, la disminución de la dosis convulsivante liminar que se observa en los animales con hipertiroidismo experimental no se debe a las modificaciones metabólicas periféricas o extranerviosas que la hormona produce, sino a su efecto directo sobre el sistema nervioso central; pero, es posible que el aumento de la temperatura sea también un factor sensibilizante. En otros términos, *las células nerviosas estimuladas por la hormona tiroidea son más sensibles que las normales a la acción de ciertos estimulantes del sistema nervioso*, como el cardiazol.

El sinergismo de la hormona tiroidea y del cardiazol tiene importancia para la clínica, porque el organismo hipertiroidico no sólo es más sensible a los analépticos, sino también más propenso a los accidentes que producen las convulsiones. Sería importante determinar el metabolismo básico en los casos que van a ser sometidos a la cura por el shock cardiazólico, en que se sospeche hipertiroidismo, teniendo en cuenta que el metabolismo puede aumentar en enfermos no hipertiroidicos (febriles, en la hipertensión, en la insuficiencia cardiaca congestiva, en el embarazo, a veces en la diabetes, leucemias, etc.). PONS BALMES (41) cita el caso en que con una dosis habitual de cardiazol en un sujeto con enfermedad de Basedow, se produjeron varios ataques tónico-clónicos. Esta observación, y los resultados que hemos obtenido, son en sí una indicación para actuar con prudencia en los enfermos mentales en que se sospechan alteraciones tiroideas.

Respecto a la acción protectora que tendría la desoxicorticoesterona, que fué demostrada en algunos experimentos con cobayos hipertiroidicos,

conviene realizar nuevas observaciones, pues el número de las que hemos practicado no autoriza una conclusión definitiva.

CONCLUSIONES

Después de haber estudiado la acción del cardiazol, a dosis convulsivante, en perros y cobayas con hipertiroidismo experimental, hemos llegado a las siguientes conclusiones :

1. Aumento de la frecuencia e intensidad de las reacciones convulsivas en las cobayas hipertiroideas.
2. Aumento del porcentaje de mortalidad en las mismas.
3. En los perros tratados con extractos tiroideos se observó mayor intensidad de los ataques convulsivos y moderada disminución de la dosis liminar convulsivante. La disminución no sobrepasa el 31 % de la dosis liminar primitiva.
4. En los mismos perros hipertiroideos se observó que las reacciones vasculares determinadas por el cardiazol a dosis subconvulsivantes eran muy prolongadas, pero no más intensas en comparación con las observadas en perros normales.
5. En las cobayas tratadas al mismo tiempo con extracto tiroideo y con desoxicorticoesterona no se observó aumento de mortalidad con la dosis convulsivante de cardiazol, como en los tratados con extracto tiroideo y cardiazol solamente.
6. La hormona tiroidea sensibiliza al sistema nervioso a la acción del cardiazol.

CONCLUSIONS

After having studied the convulsion liminal dose of cardiazol in dogs and guinea pigs with experimental hyperthyroidism the following results have been shown :

1. There is a increase frequency and intensity of the convulsive reactions in the hyperthyroid guinea pigs. in comparison than normal animals.
2. There is an increase in their mortality.
3. In the dogs treated with thyroid extracts it was observed a greater intensity of the convulsive reactions and a moderate decrease of the convulsive liminal dose. The decrease is not over 31 % the primitive liminal dose.

4. In the same hyperthyroid dogs it was observed that the vascular reactions obtained by the convulsion producing dose of cardiazol were very prolonged but not more intense in comparison than those observed in normal dogs.

5. In guinea pigs treated at the same time with thyroid extract and with desoxycorticoesterone it was not observed an increase in mortality with the convulsion producing dose of cardiazol as in those treated only with thyroid extract and cardiazol.

6. The thyroid hormone sensitizes the nervous system to the action of cardiazol.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELIN : *Bioch. Zeits*, t. 80, p. 259, 1917 (cit. Velásquez).
2. ADLER : *Arch. f. Exp. Pat. u. Pharm.*, t. 87, p. 406, 1929 (cit. Velásquez).
3. L. ASHER & H. WAGNER : *Zeit f. de ges. Exp. Therp.*, t. 33, p. 81.
4. W. BIEHLER : *Archive für Experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, t. 178, p. 693, 1935.
5. W. J. R. CAMP : *Journ. Pharm. and Exp. Therp.*, t. 33, p. 81, 1936.
6. J. H. DRAIZE & A. L. TATUM : *Archive Int. Pharm. et de Therp.*, t. 43, 1932.
7. R. GAVIDIA : *Revista de Medicina Experimental*, t. 2, p. 47, 1943.
8. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Actualidad Médica Peruana*, t. 5, p. 102, 1940.
9. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Revista de Medicina Experimental*, t. 2, p. 75, 1943.
10. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Revista de Medicina Experimental*, t. 1, p. 1, 1942.
11. HAARMAN : *Verhdtsh Parmakges Giere*, t. 98, 1936 (cit. Biehler).
12. F. HILDEBRAND & VOSS : *Schmerz Narkose Anaesthesie*, 7. 9, p. 25, 1936.
13. F. HILDEBRAND & MUGGE : *Much. Med. Wschr.*, t. 73, p. 862, 1926.
14. H. E. HIMICH, C. DALY, F. FASEKAS & C. HERRLICH : *Am. Journ. Physiol.*, t. 98, p. 489, 1942.
15. H. HOAGLAND : *Science*, 7. 90, p. 404, 1939.
16. H. JENSEN & J. F. GRATTAR : *Am. Journ. Physiol.*, t. 128, p. 270, 1939.
17. J. KATS, S. KILLEAN, R. ASHER & S. PERLOW : *Am. Journ. Physiol.*, 1942.

18. L. KINAELL, ZILLESO, A. SMITH & J. PALMER : *Endocrinology*, 1942.
19. F. C. KOCH : *Am. Journ. Pharmacy*, t. 79, p. 493, 1907.
20. KRITMAIR : *Zeit. f. d. ges. Exp. Med.* (cit. Burn, H. H., *Biological Standarización Oxfor*, 1937).
21. L. LENDLE : *Arch. f. Exp. Pat. u. Pharm.*, t. 181, p. 408, 1936.
22. L. LENDLE : *Naunyn-Schmidebergs Archiv*, t. 181, p. 408, 1936.
23. LEOPOLD-LEVY : *Nouvelle studes d' endocrinologie*, Paris, 1933.
24. C. C. MILIS : *Am. Journ. Physiol.*, t. 46, p. 329, 1918.
25. OSWAL : *Arch. f. dg. Physiol.*, t. 154, p. 306, 1916 (cit. Velásquez).
26. F. PERLA - GOTTESMAN : *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, t. 43, p. 159, 1942.
27. L. POLLOCK FINKELMAN & TIGAY : *Proc. Soc. Exp. Biol. and. Med.*, t. 49, p. 159, 1942.
28. REINER & WATTEROT : (cit. Biehler).
29. R. RIVOIRE : *Les acquisitions nouvelle d' endocrinologie*, Paris, 1937.
30. J. SAKS & N. GLASER : *Journ. Pharm. and. Exper. Therap.*, t. 73, p. 289, 1941.
31. R. SHOEN : *Arch. Exp. Pat. u. Pharm.*, t. 113, p. 257, 1926.
32. K. SCHUBEL & W. GEHLEN : *Arch. Exp. Pat. u. Pharm.*, t. 133, p. 295, 1928.
33. SEIDEL & F. FENGER : *Journ. Biol. Che.*, t. 13, p. 517, 1913.
34. H. SEYLE : *Proc. Soc. Exp. Biol.*, t. 46, p. 116, 1941.
35. O. STOLAND & M. KINNEY : *Am. Journ. Physiol.*, t. 49, p. 135, 1919.
36. STRYJENSKI & J. DRETLE : *Ann. Med. Psychologique*, t. 2, p. 1, 1939.
37. H. SUGATA : *Am. Journ. Physiol.*, t. 65, p. 282, 1923.
38. L. VELÁSQUEZ : *Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología Experimental*, t. 1, p. 1079, 1942.
39. WCHSLER : *Nervenarzt*, t. 3, p. 129, 1938.
40. E. ZUNZ & GRACIANESCU : *Arch. Int. Pharm. et de Therapie*.
41. J. PONS BALMES : *Contribución al estudio de la Terapéutica convulsivante por el cardiazol en las enfermedades mentales*. Salvat-Editores. 1941.