

Tesis de Posgrado

Contribución al estudio de la hormona hipertensora de la glándula suprarrenal

Knopoff, Rosa

1935

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias
Naturales de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Knopoff, Rosa. (1935). Contribución al estudio de la hormona hipertensora de la glándula suprarrenal. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0188_Knopoff.pdf

Cita tipo Chicago:

Knopoff, Rosa. "Contribución al estudio de la hormona hipertensora de la glándula suprarrenal". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1935. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0188_Knopoff.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LA HORMONA
HIPERTENSORA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL.

TESIS

presentada por

R O S A K N O P O F F

A la F. de C. E. F. y N. para optar el grado de

DOCTORA EN CIENCIAS NATURALES

Tesis 188



Buenos Aires

1935

24

A MIS PADRES

Con profundo reconocimiento.

DOS Palabras.

Finalizados los estudios correspondientes al Doctorado en Ciencias Naturales, elevo a la respetable é ilustrada consideración de los señores profesores éste modesto trabajo de investigación, con el único deseo de contribuir en lo que a mi alcance sea, al estudio de la hormona hipertensora de las cápsulas suprarrenales, tema que he estudiado creo detenidamente, dada la oportunidad de haber tenido a mi disposición material teórico y práctico para realizarlo, (Inst. Massone) previa autorización y guía del Señor Profesor Dr. Juan Nielsen, quién se ha dignado acompañarme en éste acto como padrino, cuyas sabias orientaciones han contribuido tanto en la realización de éste mi trabajo.-

Expreso mi reconocido agradecimiento hacia los dignos profesores de ésta casa de estudios, que con tanto interés y cariño se dedicaron a iluminar nuestro sendero con sus múltiples conocimientos, reflejados en sus caras e importantes clases, que ya diario hemos escuchado afortunadamente.

A. Vds. un respetuoso y eterno recuerdo.-

Buenos Aires, Abril 1935.-

INDICE .

PRESENTACION Pag. 1-1V
 DOS PALABRAS Pag. 1V-V
 INDICE Pag. VI

PRIMERA PARTE

Bibliografía..... Pgs. 1- 8

Contenido de cada capítulo..... Pg. 8 - 9

Capítulo I Pgs. 9 - 17

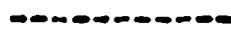
Capítulo II..... Pgs.17 - 27

Capítulo III..... Pgs.27 - 47

Capítulo IV..... Pgs.47 - 67

Conclusiones..... Pgs.67 - 69

Apéndice..... Pgs. 69



1

B I B L I O G R A P H I A

- Langlois y Charrin.- Lésions des capsules surrénales dans l'infection.-
C. R. Soc. Biol., 1894, XLVI, 99.
- Langlois y Charrin.- Hypertrophie expérimentale des capsules surrénales.- C. R. Soc. Biol., 1896, XLVIII, 131.
- Langlois J.P.- Action différente de l'extrait de capsule surrénale sur la pression sanguine suivant l'état d'altération morbide de ces organes.-
C. R. Soc. Biol., 1896, XLVIII, 942.
- Oppenheim.- Les capsules surrénales.- Thèse de Méd., Paris, 1902.
- Doyon et Kareff.- Action de l'adrénaline sur le glycogène du foie.- C. R. de la Soc. de Biol., 1904, t. 56, pag. 66.
- Maine A. C. et Ponselle.- Action de l'adrénaline sur les microorganismes.- C. R. Soc. de Biol., 1914, L XXVI, 643.-
- Marie A.- Action de l'adrénaline sur les toxines végétales.- C. R. Soc. Biol., 1915, LXXVIII, 330.

- 2
- Lewis J.T.- Sensibilidad de las ratas suprarreno-
privas a los tóxicos.- Rev. Asoc. Méd.
Argent., 1920, XXXIII, 629.
(Soc. Biol., 1, 147). C. R. Soc. Biol.,
1921, LXXXIV, 163.
- Zhōzo Mikami.- The Blood Sugar Level and the Epinephrin
Content of the Suprarenals of the Rabbit
in Diphtheritic Intoxication.-
Tohoku Jour. Exp. Med., 1925, VI, 299.
- Houssay B.- Role physiologique de l'adrénaline
Presse Médic., 1925, t.33, page 233.
- Trendelenburg P.- Herzfördernde, gefasverengernd, gefaser-
weiternde Mittel Suprareninum (Adrena-
linum) hydrochloricum.
Grundlagen der Allgemeinen und speziellen
Arzneiverordnung, 1926, pg.153.-
- Levy Jeanne.- Essais et dosages biologiques des substan-
ces médicamenteuses.- 1vol., 1930, libraire
Masson, pag.141 et suiv.
- Abelons.- Sur l'action antitoxique descapsules su-
rrénales. C.R. Soc.Biol., 1895, L X V I I,
158.-

Rogoff y de Necker.- The Influence of the adrenals on the Toxicity of morphine.-
 The Journ. Pharm. Exper. Ther., 1925 XXVI, p.243.-

Bailly O.- Caractérisation et dosage de l'adrénaline dans les poudres de surrénale.
 Journ. de Pharm. et Chimie, 1924, 11, 404.-

Haintz E.- Die Wirkung des Ephedrins auf die Adrenalinhy-perglykämie.
 Arch. f. Exp. Pathol. und Pharm., 1928, T. 137, p.343-47.-

Molinelli E.- La función adrenálica suprarrenal en la Antoxicación diftérica. Rev. Sud. Amer. de Endocr., 1926, IX, 902-982.-

VonMax Reiss.- Studien über die Funktion der Nebennierenrinde, Endokrinologie, Band VI, p.321.-

Paget M.V.- L'adrénaline des Surrénales.
 Thèse 1931.-

Zunz E.- **IX** L'Adrénaline.
 Eléments de Pharmacodynamie Spéciale.-

Romeis B.- Técnica histológica de las glándulas suprarrenales. Guía formulario de técnica histológica.-

RE

Paget M.-

Nouvelle réaction colorée de l'adrénaline
et de l'adrénone.-

Journal de Pharmacie et de Chimie.

Tome XIV N°7 Serie 8 Oct. 1931 pg.293.-

Cushny A.B.-

Journal of Physiol., 37, 1908, 130.-

Britton S.W. and
Silvette H.-

The cortico-adrenal hormona.

Science, 1931, 73, 322-3.-

Meyer H.K.-

Versuche zur Kreislaufbehandlung mit Adrenalin-Atropin-Lösungen.-

Klinische Wochenschrift, 1932, N°25.-

Rosenbluth A. and
Gayet R.-

Amer. J. Physiol., 1932, T.100, N°2 p.342.-

Banti.-

Exaltación de la actividad de la hormona ovárica (foliculina) por adición de adrenalina a sus soluciones acuosas.-

Rev. Sud. Amer., N°10, 1932, pg.737.-

Tournade A. and
Malméjac J.

Is there a Medullary centre controlling Adrenaline secretion.?

Ann. de Physiol., 1931, T.7, ~~XIX~~ pg.327-32.-

Nikolaeff M.P.-

Adrenaline Sensitivity of Rabbit Intestine and Uterus.- Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1931, 160, 569-78.-

- 5
- Onozawa T.- Suprarrenal gland in Growing Rabbit.-
Folia Anat. Japon, 1931, 9, 183,200.-
- Duke W.W.- **"Alergia"**
Southern Medicine and Sugery
Marzo de 1933
- Raymond-Hamet.- Sur une nouvelle demonstration expérimentale de l'inversion par l'ergotamine, des effets vaso-constricteurs de l'adrénaline
C.R. de la Soc.de Biol.,1933, CXIII, 1472.-
- Agnoli R.- La influencia della Emanazione di Radium sugli ~~XXI~~ **Armoni**.-
Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie.- N°2 T.41, 1931, p.238.-
- Laubry Ch.- y La circulación de retorno de la sangre hacia el corazón.-
Tzanck.-
Revista internacional de medicina y terapéutica. N°816, 1930, pg.847.-
- Lucien, Parisot, **Traité d'endocrinologie.-**
Richard.-
Glandes surrénales . Organes Chromaffines.-
- Parisot et Richard. **Leur valeur fonctionnelle.-**
Les glandes endocrines.-
- Rondoni P. **Hormonas y vitaminas.-**
La Prensa Médica Argentina, N°7 Año XXI, Febrero 1934.-

Richet Charles.- La innervation adrenergique secretoire
 Rev.de la Assoc.Med. Arg.de Biologia
 1927 pg.731.-

Hamet R.- Reversal of Adrenaline Vaso-Constrictor
 Action ~~by~~ by Yohimbine.-
 C.R. Soc. Biol., Paris, 1931, 108, 963-5.

Raymond-Hamet.- Sur l'antagonisme de la Chelidonine et
 de l'Adrénaline.
 C.R. Soc. Biol., CXII, N°1 Janvier 1933.-

Radu G.H.- Influence de l'Adrénaline sur la structure
 des cellules Hepatiques. chez ~~Castor~~
 europeea.- Mémoires de la Société de
 Biologie, 1933, 114, pag.72.-

Ungar G.y Eck M.- Étude manométrique de la circulation céré-
 brale. Analyse de l'action vasoconstric-
 trice de l'adrenaline.-
 C.R. de la Soc.de Biol., 1933, T.CXIV,
 pag.459.-

Santenoise D.,Fuchs
 G.,Merklen L.,et Vi-
 dacovitch M.- Action de la vagotonine sur l'Hypergly-
 cemie adrénalinique.-
 Soc.de Biol.,de Nancy, Nov.1933, pag.1021.-

Carrasco R., Fomiguera
et Bietti E.-

Sur le mécanisme de l'Hyperglycémie
Adrénalinique. Soc.de Biol. de
Barcelone.- Seances des Avril y Mai
1932. C.R. de la Soc.de Biol. 1933,
T. CXIII pag.335

Gohar H.A.F.-

The effect of diet, of insulin and of
thyroxine upon the adrenaline content
of the suprarenal glands.-
The journal of Phisiology LXXX, 1934,
p.305

Rothlin E. et Raymond -
Hamet.-

Inversion apparente des effects de
l'adrénaline sur l'intestin isolé sou-
mis a l'action de l'acetylcholine.-
C.R. de la Soc.de Biol., 1933 T.CXII.-

Sordelli A, Houssay B,
y Sotto M.

Valoración biológica de la adrenalina.
Semana Médica 1934. N°3 pag.774

CONTENIDO DE CADA CAPITULO

1r
1ra.
parte

Breve reseña sobre la relación entre las glándulas de secreción interna.

Generalidades sobre la glándula suprarrenal y su hormona hipertensora.

Rendimiento cuantitativo de esta glándula en adrenalina.

2da.
parte.

Métodos de obtención de la adrenalina natural y sintética.

Propiedades químicas y fisiológicas.

3ra.
parte.

Concepto de la adrenalina en si y su acción sobre el organismo.

4ta.
parte.

Dosificación química y biológica de la adrenalina.

Experiencias.

Terapéutica o aplicaciones.

Diversos órganos suministran al organismo secreciones internas, cuyo derrame en la sangre en cantidades apropiadas, es indispensable al mantenimiento de la existencia normal. Sabemos que las glándulas de secreción interna, están ligadas entre ellas por las relaciones funcionales tales, que cada una de ellas posee de las otras sea una acción estimulante, sea una acción frenatriz, así la insuficiencia o el funcionamiento exagerado de uno de ellos trae alteraciones funcionales de las otras.

Citemos el caso de la hormona ovárica:

Existen casos de lesiones destructivas agudas de las surrenales por causa de la castración, la esplenectomía que produce la aparición precoz del ciclo ovárico en las lauchas impúberes. La hipertrofia del cuerpo tiroideo suele observarse en el curso de la menopausia. En la hembra tiroideotomizada todo instinto sexual desaparece. Luego el hiper o hipofuncionamiento ovárico acarrea insuficiencias o superactividad de las otras glándulas, parece por consiguiente tener una acción directa sobre la elaboración de su producto sin que su estructura histológica sea sin embargo modificada.

Es interesante por otra parte el antagonismo existente en-

10

tre la secreción adrenalínica y el ciclo estrual. Se admite en general que la adrenalina está en relación en relación inversa con la secreción de la foliculina.

Kraul ha constatado que la adrenalina tiene una acción inhibitrice sobre los ovarios. Investigaciones recientes de Siebert constatan, que en animales normales, la riqueza de las surrenales en adrenalina se eleva durante su diestro o estado de reposo. A una excitación de los ovarios por una débil irradiación por los rayos X se produce una disminución en la secreción adrenalínica.

La foliculina tiene una acción hipotensiva que se produce por el vago, mientras que la adrenalina tiene una acción absolutamente inversa como puedo demostrarlo por la siguiente experiencia que he realizado en el laboratorio. Un conejo anestesiado que se inyectó por vía endovenosa un centímetro cúbico de una solución de adrenalina de $1/200.000$, elevó la tensión sanguínea a 40 mm. de altura, con un intervalo de quince minutos se inyectó en las mismas condiciones la foliculina 200 U.L. de Hojival y bajó la tensión sanguínea a 25 mm. Luego se inyectó adrenalina mas foliculina en las concentraciones ya citadas o bien en las mismas dosis y se manifestó en los primeros momentos una reacción hipertensiva igual

a la de la adrenalina individual y enseguida una reacción hipotensiva igual a la de la foliculina aislada. Luego se constata que éstas dos inyecciones aunque inyectadas simultaneamente guardan su acción diferente antagonista.

Que la adrenalina sea el causante de la detención folicular podría ser explicada por su acción directa sobre los ovarios por vía humoral, la adrenalina llega a los ovarios por vía sanguínea y detiene la secreción de las células foliculares. La adrenalina produce sobre los órganos genitales un estado de insensibilidad a la foliculina, así las pausas ováricas que siguen al fin de las inyecciones adrenalínicas pueden explicarse por la impregnación del ovario por ésta substancia, en el caso de la acción humoral; o por la persistencia de la tonificación del simpático.

Suponemos que es por intermedio del sistema neuro vegetativo que actúa la adrenalina.

La adrenalina, objeto particular de ésta investigación; posee como fuente natural las cápsulas suprarrenales. Éstas glándulas adosadas a los riñones en su límite superior, presentan una zona cortical externa, derivada del mesoblasto, con las células dispuestas de una manera especial, y una zona medular interna, constituida por células que derivan primitivamente de los ganglios simpáticos.

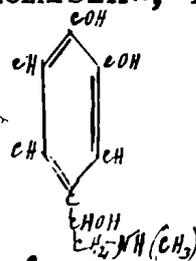
La cortical que origina la cortisona, hormona indispensable al mantenimiento de la vida, vale decir que la supresión de ella equivale a la muerte del animal; y la medular que origina la adrenalina, hormona de propiedades fisiológicas muy importantes a cuyo estudio dedico especial atención en este trabajo.

Ciertos animales, el conejo por ejemplo, posee tejido cromáfino accesorio, de tal manera que la extirpación de las cápsulas suprarrenales no hace desaparecer en ellos los efectos ejercidos en el organismo por la región medular de éstos órganos; en otros animales, por ejemplo en el perro y en el gato no existe tejido cromáfino accesorio, y la extirpación de las cápsulas suprarrenales combinada a la ligadura de las venas que separan la otra cápsula, tiene por consecuencia inmediata la supresión de toda descarga de adrenalina en la sangre.

Su existencia en las cápsulas suprarrenales han sido demostradas por Olivier y Schaffer en 1894 mediante sus investigaciones sobre animales, que la consideraron como el principio activo de su extracto, sin poder aislarlo al estado de pureza, En 1901 Takamine y Aldrich la aislaron por primera vez, mas tarde su constitución ha sido perfectamente establecida y en 1905 su síntesis realizada por diferentes

procedimientos. Posee un gran número de sinónimos a saber: suprarenina, epinefrina, adrenina, renaleptina, hemisina, renastiptina, vasotonina, levorenina, .

Su fórmula bruta es: $C_9H_{13}NO_3$ y de constitución es el ortodioxifeniletanolmetilamina. Es un derivado pirocatequico que contiene un carbono asimétrico y es el de la función alcohol secundario, lo que establece la existencia de tres isómeros ópticos, derecho, izquierdo, y racémico, siendo la adrenalina natural el derivado levógiro. Es un vasoconstrictor extremadamente enérgico, y por lo mismo un hemostático poderoso. Ciertos alcaloides como el ergot, atropina, hidrastinina, yohimbina, presentan un antagonismo marcado con la adrenalina y transforman su acción vasoconstrictora en acción vasodilatadora. La cantidad de adrenalina que se obtiene a partir de las cápsulas surrenales es variable, pues parece encontrarse en gran parte en el organismo viviente en forma combinada que la enmascara a sus reactivos, de dónde se libera poco a poco después de la muerte por un mecanismo desconocido.



Es indispensable que todo ensayo que se realiza al respecto, sea sobre glándula procedente de animales sanos, puesto que el contenido adrenalínico de la glándula puede variar por la presencia en el organismo de ciertas sustancias extrañas. Así repetidas suministraciones de insulina

14

en dosis subconvulsivas tienen por efecto un aumento en el peso de la glándula suprarrenal como también del contenido adrenalínico. Iguales resultados se obtienen con repetidas inyecciones de tiroxina. La dieta a que podrían estar sujetos los animales influye igualmente. Una dieta de carbohidratos produce una disminución del peso absoluto de la glándula, luego hay un aumento relativo en adrenalina por gramo de glándula. También es disminuida la acción hipertensiva del extracto de suprarrenal procedente de cobayos muertos por difteria, dada la sensibilidad que tiene la glándula suprarrenal a la toxina diftérica.

Prácticamente he podido comprobar en el laboratorio que existe una diferencia entre la cantidad de adrenalina en las glándulas tratadas en seguida de muerto el animal, y la cantidad de adrenalina existente en la glándula tratada 24 horas después. Para investigarlo he procedido en la siguiente forma:

La glándula fresca llegada al laboratorio en seguida de muerto el animal, se ha dividido en dos porciones: una de ellas se procedió inmediatamente al tratamiento indicado a continuación: Se limpia ó bien se aísla de los cuerpos extraños, partículas de grasa, se pica y en seguida se seca a temperatura de 40°C y a vacío perfecto (76).

La otra fracción se mantuvo durante 24 horas en fri-

gorífico- a 0°C y a vacío, luego se procedió como con la primer fracción. Se pulverizan ambas por separado y enseguida se dosifican por el método biológico. He repetido varias veces el dosaje y he llegado a la conclusión que la adrenalina existente en la segunda muestra es superior a la adrenalina existente en la primer muestra. Varios autores han llegado a la misma conclusión pero manteniendo la glándula en estufa por 24 horas, entre ellos podemos citar a Richard, Abelons, Sharpey, Schaefer.

Para Seidell y Fenger las glándulas desecadas de cerdo y oveja contienen aproximadamente 3 por mil de adrenalina, y la de buey 6 por mil. Opino que estas cifras son inciertas, dado, los resultados tan distantes que he obtenido en mi serie de ensayos realizados con este propósito. Por otra parte es conocido que el tenor adrenalínico de las glándulas suprenales de oveja es inferior al de cerdo.

He podido titular las glándulas desecadas de:

Oveja,	y	estos	oscilaban	entre.....	5	y	6	por	mil.
Cerdo,	"	"	"	"	9	y	10	"
Buey,	"	"	"	"	16	y	17	"

De la observación del cuadro se deduce la ventaja que se tiene para la extracción de un producto activo usando las glándulas de buey dado su mayor rendimiento.

Para mantener este título los polvos deben mantenerse al abrigo de la luz y del aire. La alteración que sufre su actividad es rápida, A los dos ó tres años la adrenalina ha desa-

parecido completamente, en cambio si el polvo es bien conservado, es decir, mantenido en frasco oscuro y a vacío, conserva su título inicial en adrenalina hasta los 4 años, período que he podido atestiguar. Así un polvo de surrenal de buey que he titulado en Noviembre de 1930 ha poseído un título de 16 por mil de adrenalina, este mismo mantenido estrictamente en las condiciones citadas y dosificado en Noviembre de 1934 ha resultado de un valor superior a 15 por mil y próximo a 16 por mil.

Vocek dice " que la intensidad de la fotooxidación depende sobre todo de la intensidad de iluminación y de la longitud de onda luminosa".

CAPÍTULO 2.

Para la obtención de la adrenalina a partir de las cápsulas suprarrenales existen diversos métodos de los cuales citaremos los mas importantes:

Método de TAKAMINE: Se hace digerir las glándulas surrenales a 50° - 80° con el agua acidulada y en una atmósfera de gas carbónico, a fin de evitar el contacto del aire que altera la adrenalina, los líquidos de extracción son reunidos y llevados a 90° - 95° para provocar la coagulación de las materias albuminoides. Se filtra y se evapora el filtrado con el vacío. Este extracto se toma con dos ó tres veces su volumen de alcohol y se filtra de nuevo. Se destila el alcohol en el vacío y se alcaliniza el residuo acuoso por el amoníaco, lo que produce la precepitación de la adrenalina impura. Se disuelve esta adrenalina en el alcohol acuoso, acidulado por el ácido sulfúrico, se agita el líquido con eter que elimina ciertas impurezas. Después de la separación del eter por decantación, se evapora el líquido restante en el vacío y se precipita el residuo acuoso por el amoníaco. Se repite dos ó tres veces esta operación hasta que se obtiene un producto cristalino incoloro.

Método de BERTRAND: 600 grs de glándula fresca de caballo son desbarrasadas de la grasa adherente y luego triturada.

La glándula triturada se coloca en un frasco de

dos litros, se agrega ácido oxálico 5 grs y alcohol 95° en cantidad suficiente para llenar el recipiente. Se cierra este y después de dos días de maceración, se vacía su contenido sobre un lienzo. Después de gotear se exprime a la prensa. La solución filtrada se concentra al vacío para eliminar el alcohol. En el curso de esta operación se separa una cantidad importante de grasas y lecitinas. Para eliminarlas se agita lentamente con éter de petróleo que las disuelve; se deja reposar y se decanta la capa inferior acuosa. Este es tratado por la proporción de acetato neutro de plomo exactamente necesario para la precipitación del ácido oxálico. Se defeca la solución y se obtiene por filtración una solución acuosa debilmente coloreada en amarillo, conteniendo adrenalina al estado de acetato. Se le concentra al vacío hasta la reducción a 200 c.c. y se agrega amoníaco algo en exceso. La adrenalina precipita al estado cristalizado. Es sacado y lavado en agua hirviendo.

Para purificarla se la disuelve en ácido sulfúrico al 10% en una cantidad igual a dos y medio veces su peso. Se agrega a la solución su volumen de alcohol que determina la precipitación de un poco de sulfato de plomo y de impurezas orgánicas. Se filtra y se precipita de nuevo la adrenalina por el amoníaco. El precipitado es lavado en agua

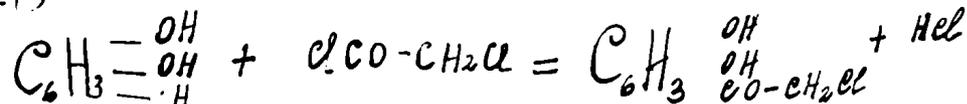
en alcohol, luego secado en el vacío. Hay que operar al abrigo de la luz y en ambiente de anhídrido carbónico. En este procedimiento 118 kilos de órganos frescos que provienen de 3900 caballos dan 125 gramos de adrenalina pura o sea un gramo cero seis por mil gramos de glándula fresca, o sea un gramo de adrenalina por treinta caballos. El tratamiento de las glándulas surrenales de buey da un rendimiento algo mayor.

Podemos citar ahora los métodos de obtención de la adrenalina por síntesis, aunque por síntesis no se obtiene sino la forma racémica.

Método de MEISTER LUCIUS. (Método sintético).

Es el primer procedimiento dado y es todavía el que parece suministrar mejores resultados.

a) La materia prima es la pirocatequina. Se la condensa con el cloruro de cloroacetilo: $\text{COCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$, Se calienta la mezcla a baño maría en presencia de una pequeña cantidad de cloruro de zinc. Hay eliminación de HCl y formación de cloro-acetil pirocatequina, producto cristalizado que funde a 173°

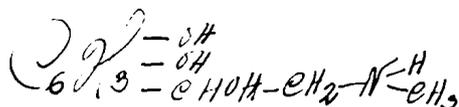


Se puede así obtener este producto por condensación de la pirocatequina con el ácido monocloroacético en presencia de POCl exento de PCl en medio de la bencina a la ebullición.

b) La solución alcohólica de cloroacetilpirocatequina es vertida en una solución acuosa y fría a 40% de metilamina: $\text{CH}_3\text{-NH}_2$. Se produce una disolución total, luego precipitación de un cuerpo muy poco soluble en el agua, es la metilaminoacetilpirocatequina compuesto cetónico correspondiente a la adrenalina, llamado en razón de este hecho "adrenalona"



c) Por reducción por medio de la amalgama de aluminio transforma el grupo CO en grupo alcohol secundario. CHOH . Se obtiene la adrenalina racémica muy bien cristalizada.



Esta reducción es una operación difícil de realizar y constituye el punto delicado de ésta síntesis. Se los puede efectuar sea por medio del aluminio y del sulfato mercuríco, sea por electrolisis en medio sulfúrico, sea por el hidrógeno en presencia de los metales coloidales del grupo del platino. La electrolisis en presencia del paladium suministra una transformación de la adrenalona en adrenalina con un rendimiento de 96%.

Procedimiento de BAYER. La reducción de las cianidras de las aldehidas y cetonas aromáticas por medio de

la amalgama de sodio; en medio debilmente ácido y a frío su-
ministra de una manera general la feniletanolamina.

La aldehida pirocatequica condensada con
el ácido cianídrico conduce a la cianidrina correspondien-
te que después de reducción dan el β -dioxifeniletanolamina
ésta por metilación es transformada en adrenalina racémica.



Existe también el método sintético de Nana-
yoski y Nagai.

Ha contribuido a las investigaciones de méto-
dos sintéticos para la preparación de adrenalina, dado que
en general la extracción de adrenalina natural necesita
operaciones laboriosas, presentando grandes inconvenientes
por las dificultades de su extracción además de su precio
elegado. La adrenalina sintética no tiene acción sobre la
luz polarizada, mientras que el producto natural es levógi-
ro. Existe sin embargo la ventaja de que la forma racémica
puede descomponerse en sus constituyentes ópticos derecho é
izquierdo. La adrenalina racémica tiene una actividad fisio-
lógica muy inferior a la base natural, la dextrógira es
sensiblemente 20 veces menos activa, en cambio la adrenali-
na levógira obtenida por síntesis tiene una actividad fi-

siológica idéntica a la forma natural.

PROPIEDADES : La adrenalina natural izquierda es la levorenina. Sea natural ó sintética se presenta bajo la forma de un polvo blanco, ó debilmente teñido, de aspecto cristalino, inodoro, de sabor ligeramente amargo, es apenas soluble en agua, a 20°C su solubilidad es de 0,027 % ó sea una parte en 3703 partes de agua, el agua hirviendo la disuelve muy abundantemente, tomando el estado cristalino al enfriarse.

Casi insoluble en alcohol absoluto, insoluble en el eter, cloroformo, bencina, acetona, aceites fijos y volátiles. Se disuelve integramente en el alcohol acidulado por el acido sulfúrico. La solución acupsa de adrenalina presenta una reacción muy debilmente alcalina al tornasol y a la fenolftaleína. Se altera lentamente aún en el vacío seco. Debe presentar una rotación específica tomada sobre la solución al 1% en SO_4H_2 decimonormal a la temperatura de 20°C. superior a -50°C. Esta rotación específica corresponde a -53° para la levorenina pura. Su solución debe ser como agua cristalina.

Al aire, sobre todo al aire húmedo se oxida y esta oxidación se manifiesta por una coloración parda del producto. Este fenómeno se encuentra todavía exagerado en solución acuosa, pues esta se colora rapidamente de rosa, lue-

go en ~~blanco~~ pardo, con depósito de copos pardos. Si la coloración es escasa la adición de un poco de ácido clorhídrico la atenúa considerablemente. La adrenalina se combina con los ácidos para dar sales, netamente cristalizadas solubles en agua. Debido a sus funciones fenólicas es igualmente soluble en los álcalis causticos, pero la acción prolongada de estos producen su alteración. Es insoluble en las soluciones de los carbonatos alcalinos y en el amoníaco. La presencia en la molécula de adrenalina de un núcleo pirocatéquico permite preveer sus propiedades reductoras marcadas. Reduce en frío el nitrato de plata amoniacal, en caliente al licor de Fehling.

La adrenalina en solución acuosa produce en presencia del cloruro férrico diluido una coloración verde que se parece a la que suministra la pirocatéquina, esta coloración pasa al rojo después de algunos minutos. Una partícula de adrenalina disuelta en SO_4H_2 formolado, la colora en rojo mas ó menos intenso. La adición de amoníaco a una solución acuosa de adrenalina desarrolla después de algunos instantes una coloración roja débil, que se intensifica en presencia de una traza de SO_4Cu ó de agua yodada, desaparece después de algunos minutos para colorearse de amarillo. Bajo la acción de los oxidantes la adrenalina da rea-

cciones coloreadas de una gran sensibilidad, que son de utilizadas para su dosificación colorimétrica. El ácido yódico en presencia del ácido sulfanílico suministra una coloración roja, sensible todavía a 1 en 5000000; el persulfato de sodio a 0,1% produce al calor una coloración rosa visible, a la misma concentración con el tungstato de sodio en solución fosfórica (reactivo de Folin) el límite de sensibilidad es de 1 en 3000000. Una nueva reacción coloreada de la adrenalina ha sido indicada por Denigès, cuando 0cm³ de solución de adrenalina al 1 por mil (0 mgr.1) se agrega 5 cm³ de acetato de sodio al 40% y dos gotas de solución de sublimado al 5%. Se obtiene en frío ó mejor en caliente a 50° ó mas, un color rojo intenso, este es todavía apreciable netamente con una muestra de 0 mgr. 01. Este procedimiento es según Bailly la técnica elegida en vista de la caracterización y del dosaje de adrenalina en las cápsulas surrenales.

Las propiedades fisiológicas de la adrenalina son muy interesantes, Brown y Sequard han comprobado que la separación de las cápsulas surrenales produce una baja notable de la presión arterial y la conducen hacia la muerte. No parece sin embargo que la adrenalina sea indispensable a la vida, ni al mantenimiento de la presión arterial y de la glicemia, pero la hipersecreción de la adrenalina, con-

secutiva a una excitación de los centros nerviosos, provoca un aumento de la presión arterial y una hiperglicemia. Es la separación de la cortical que produce la colina, los lípidos y la colessterina, la que ocasiona la muerte.

Olivier y Schaefer en 1894 observaron que los extractos de glándula suprarrenal, producen un aumento muy intenso de la presión arterial y esta comprobación fué el punto de partida de los trabajos que tuvieron por fin el aislamiento del principio activo dotado de esta propiedad.

Los agentes conservadores mas frecuentes agregados a la adrenalina son la cloretona (Alcohol butílico terciario triclorado). A la dosis de 2,5 por mil; el ácido bórico, a la dosis de 1 por mil; el bisulfito de sodio a la dosis de 0,1 por mil. Richard y Malmy, luego Bridel han propuesto una fórmula de conservación bastante buena en la cual el agente de estabilización es anhídrido sulfuroso, que se opone a la oxidación del medicamento.

La esterilización de las soluciones de adrenalina pueden efectuarse en el agua hirviendo sin sufrir alteración. Es así que una solución de clorhidrato de adrenalina puede ser calentada en ampollas por tres horas a 100°C. sin perder su actividad, pero con la precaución de no usar nunca vidrio alcalino .

Langlois cree que las inyecciones repetidas no engendran ni acostumbramiento ni efectos acumulativos; sin embargo Garnier y Schulmann afirman la existencia de un acostumbramiento a dosis tóxicas.

Inyecciones subcutaneas de 1 mgr . de clorhidrato de adrenalina repetidas en intervalos apropiados pueden ser bien soportadas por el conejo, elevando progresivamente las cantidades inyectadas cada día por esta vía, puede llegar a soportar hasta 8-10 mgr; dosis mortales en algunas horas por un conejo nuevo.

C CAPITULO 3.

La adrenalina es considerada y admitida como una hormona.

Gley y Trendelenburg no opinan lo mismo, alegando que el tono de los vasomotores probablemente no sea mantenido por la adrenalina, por existir en la sangre circulante en cantidades ínfimas para actuar como tal. Por otra parte Hülse hace notar que la sangre contiene otras sustancias vasoconstrictoras como también sustancias vasodilatadoras, por consiguiente estos autores creen dudosa la acción de la adrenalina sobre el tono de los vasomotores.

Doyon y Kareff explican por otra parte la glicosuria en el organismo por las inyecciones de este producto; estableciendo que la adrenalina reduce las reservas glucogénicas del hígado. Por ello se ve lo importante que son las principales propiedades fisiológicas de la ~~de~~ adrenalina y se demuestra que posee bien los efectos de una hormona particularmente activa y no de un producto de deshecho como parece admitir el Prof. Gley.

Los efectos ordinarios de la adrenalina son de excitación de las extremidades de las fibras post-ganglionares de los nervios simpáticos, a excepción de algunos de entre ellos, tales como las fibras secretoras de las glándulas sudoríparas. En ciertas condiciones se produce una

inversión de acción. Si se paralizan las terminaciones simpáticas, la adrenalina excita las terminaciones nerviosas parasimpáticas, y ejerce por consiguiente efectos inversos a los habituales. La adrenalina no actúa sobre la extremidad nerviosa porque después de sección de las fibras simpáticas que inervan un tejido ó un órgano cuya degeneración es completa, el tejido ó el órgano responden a la adrenalina y manifiestan una sensibilidad aumentada de esta hormona.

Contrae ciertos músculos lisos y relaja otros de estructura en apariencia idénticos y que responden de la misma manera a las excitaciones eléctricas. La adrenalina no actúa en realidad sino sobre los músculos lisos inervados por el sistema simpático.

Su acción es sensiblemente variada según sea la vía de entrada en el organismo, así sobre la piel intacta no ejerce ninguna acción, en cambio sobre los músculos produce rápidamente la palidez de las mucosas. Ingerido "por boca" posiblemente no produzca sino efectos locales, por lo tanto se puede obtener en el hombre efectos generales de la adrenalina administrando en ayunas por esta vía, dosis de 5 a 6 veces superior a las necesarias por inyección subcutánea, por cuanto aún no está netamente establecido

su eficacia por boca, dada la destrucción que sufre la hormona adrenalina por la presencia de los grupos pirocatequicos que se oxidan por los jugos intestinales, pero por otra parte es también la adrenalina muy fácilmente absorbida. Luego aún que exista un factor de destrucción de la adrenalina en el estómago, ello no impide que el principio activo tenga tiempo de ser absorbido por la mucosa bucal, esofágica y del cardias. En un caso análogo se encuentra la insulina, hormona a la cual se le niega una acción por vía oral, atribuyendo que no posee la facultad de atravesar inmodificada la pared intestinal. Sin embargo parece que esta absorción es real aunque mas lenta que por vía subcutánea, pues el hecho de que la hormona pancreática introducida por vía entérica no modifica la glicemia no excluye que esta hormona actúe por otros mecanismos de los que se ha demostrado que la insulina dada por vía oral actúa sobre el hígado aumentando su depósito en glicógeno.

Por vía hipodérmica es necesario inyectar muy fuertes dosis de adrenalina para ver efectos generales especialmente sobre la presión arterial, que son acelerados por el calor que facilita su reabsorción y retardados por el frío que los trava. La piel y los tejidos subcutáneos se vuelven pálidos y anémicos en el lugar de la inyección.

Por vía intramuscular se obtiene un efecto más neto sobre la presión arterial que por vía subcutánea. Por vía endovenosa su efecto es muy superior aún, pero se admite en general que de ~~ordinario~~ ordinario la adrenalina se destruye muy rápidamente en el organismo. Forner~~s~~ sin embargo cree que la destrucción de esta sustancia en los tejidos es mucho menor en el hombre d lo que se sostiene corrientemente. Su acción se apercibe especialmente por esta vía, dado que cantidades ínfimas tienen una acción marcada sobre la presión arterial.

Sobre el "Tubo Digestivo" es visible su acción, como puede verse por los hechos siguientes. La inyección endovenosa de adrenalina es seguida por la cesación de los movimientos del estómago y de los intestinos, así como relajamiento de su tono. Puede observarse fácilmente por la adición de débiles cantidades ^{o) de unidades de tiratona a)} de líquido de Tyrode en el cual bañan las asas intestinales aisladas de conejo, bajan el tono y determinan una disminución de la frecuencia y amplitud de los movimientos automáticos. La intensidad y duración de estos fenómenos depende de la proporción de suprarenina. Los movimientos de la vesícula biliar son inhibidos, los del colédoco son aumentados por la adrenalina, como por la excitación del simpático.

Sobre el "Útero" es marcada su intervención; pues la adrenalina actúa a la vez sobre las fibras simpáticas inhibitorias y excitatrices del tono y de los movimientos de este órgano. La suprarenina ejerce efectos diferentes en los diversos mamíferos según el predominio de una u otra categoría de fibras nerviosas que varían de una especie a la otra, pero corresponden siempre a los de la excitación de los nervios hipogástricos.

En el cobayo la adrenalina provoca el relajamiento del útero virgen, y la contracción durante el embarazo. Esto se explica por el predominio de las fibras inhibitorias al estado de virginidad, mientras que durante el embarazo las fibras excitatrices aumentan mucho, al mismo tiempo que la musculatura uterina se desarrolla de tal manera que ellos predominan sobre las fibras inhibitorias. En el conejo la adrenalina aumenta siempre el tono y las contracciones, sea grávida ó no. Ello puede demostrarse facilmente por la experiencia que he efectuado en el laboratorio sobre un trozo de útero de, (1 cm de longitud y 2 a 3 mm. de ancho) conejo virgen de 1200 grs. de peso, mantenido, a una temperatura constante de 37° (rigurosamente controlada) en ambiente de oxígeno en un volumen de 100 cc. de solución de Ringer-Locke, constituido por: Cloruro de Sodio 9 grs., Cloruro de Potasio 0,12 grs., Cloruro de Calcio 0,25 grs., Bicarbonato de

Sodio 0,5 grs., Glucosa 1 gr., Agua Destilada cantidad suficiente para mil cm.³, disposición que puede verse claramente en la lámina número, tres. En el perro hay en general contracción del útero y luego relajamiento ó inhibición.

Las inyecciones de ergotamina ó ergotoxina producen la inversión de acción que se hace señalar en todos los casos. Bajo la influencia de esta sustancia las contracciones del útero desaparecen en lo sucesivo a las inyecciones de alcapnalina, mientras que las acciones inhibitrices de la adrenalina no son modificadas por la ergotoxina ó ergotamina.

También sobre el "Hígado" se hace sentir su acción, pues se sabe que esta hormona aumenta la destrucción de las proteínas y que le hace desaparecer la reserva proteica del hígado. Un exceso de suprarenina en la sangre acelera la destrucción del glicógeno del hígado y aumenta la glucosa en la sangre y en los tejidos lo que puede provocar la glicosuria, pero si el aumento de glucosa en la sangre es moderado lo beneficia por aumentar su fuerza nutritiva. Se admite en general que el aumento de la desintegración del glicógeno proviene de la excitación de las extremidades nerviosas simpáticas-hepáticas que controlan la función glicogénica. Si se inyecta adrenalina a un conejo por vía subcutanea

se excita poderosamente la glicogenólisis, pués a los 30-60 minutos es puesta en libertad una cantidad enorme de glucosa que penetra lentamente en la circulación de tal manera que la sangre presenta un tenor máximo de en glucosa y el azúcar del hígado sufre un decaimiento .

El "Ojo" es otro órgano que revela la presencia de este compuesto en el organismo, así la inyección endovenosa de adrenalina produce en el hombre la dilatación pupilar. La contracción hacia atrás de la membrana nictitante, el alargamiento de los dos párpados y la proyección del lente del globo ocular. Estos efectos corresponden exactamente a los de la excitación del simpático cervical. En el perro no se comprueba una manera neta la dilatación pupilar por instilación de adrenalina, efecto que se produce sin embargo después de la instilación de cocaína, ó bien después de extirpación del ganglio cervical superior, y degeneración de las fibras procedentes. La instilación local sobre el ojo de suprarenina estrecha los vasos de la conjuntiva, dilata la pupila y disminuye la tensión intra-ocular durante un corto lapso de tiempo.

Los "Riñones" y la "Secreción Urinaria" son también influenciadas por la adrenalina. Durante el período de la elevación de la presión arterial la irrigación sanguínea de

los riñones y la secreción de la orina disminuyen .

En el perro puede haber anuria después de las inyecciones endovenosas de fuertes dosis de adrenalina, pero según el concepto de Gunning la vasoconstricción local no es la única causa de la anuria. Interesa saber que, mientras la presión arterial es todavía alta la secreción urinaria crece, ello se debe al pronto relajamiento de los vasos renales que suceden a su estrechamiento inicial fugaz, relajamiento que se produce cuando los vasos de la circulación general ~~son~~ todavía están todavía estrechos.

Bajo la influencia de la adrenalina puede aparecer glucosa en la orina. Esta glicosuria es a consecuencia de la hiperglicemia. La glicosuria no sobreviene algunas veces sino por la ingestión de azúcar en los alimentos, a pesar de que no se ha observado glicosuria después de la administración de suprarenina por vía bucal.

Otro tanto sucede comúnmente con la inyección endovenosa de esta sustancia pero la acción es muy fugaz, mas se puede ver sobrevenir la glicosuria inyectando en una vena durante un cierto tiempo una solución diluida de adrenalina. La inyección subcutánea de fuertes dosis de esta hormona trae como consecuencia una glicosuria, no así si las inyecciones se hacen en pequeñas dosis, ^o repetidas a intervalos cortos, pues

en este caso la glicosuria puede disminuir y hasta desaparecer en el conejo, aún si la elevación del azúcar sanguíneo no se atenúa. Cuando se inyectan cantidades crecientes de suprarenina la glicosuria va en disminución es decir que hay menos glucosa eliminada por la orina por miligramo de adrenalina inyectada.

Por otra parte si se inyecta a un conejo extracto tiroideo al mismo tiempo que suprarenina, la glicosuria aumenta sin modificación apreciable de la glicemia.

Según Richard la suprarenina es antidecalcificante porque disminuye las combustiones internas de los tejidos, exagerados por la intoxicación del organismo por los bacilos tuberculosos. Carnot y Stavu han observado que bajo la influencia de la adrenalina se produce una más rápida consolidación de las fracturas. Esta hormona favorece la calcificación en el raquitismo.

Las " Secreciones" no son modificadas en general porque la llegada de sangre a las glándulas es disminuida por la vasoconstricción, lo que compensa el efecto de la excitación de las extremidades simpáticas. La adrenalina hace aparecer una saliva espesa, viscosa, tiene el carácter de las secreciones obtenidas por la excitación del simpático cervical.

Aunque la excitación de las fibras simpáticas provoca

la secreción de las glándulas sudoríparas, la suprarenina no tiene ~~su-efecto~~ este efecto ni en aplicación local ni por vía endovenosa en el hombre. ~~Pod~~ lo contrario entorpece en el hombre la traspiración espontánea. Puede relacionarse este fenómeno con la disminución de la circulación periférica por consecuencia de la vasoconstricción.

La acción sobre la "Sangre" se hace notar claramente después de la inyección endovenosa de adrenalina en el hombre. La densidad de la sangre así como el tenor del plasma en glucosa, en grasa y en residuo seco total se aumenta. En el ~~perro~~ y en el gato las cantidades de hematies, de leucocitos y de plaquetas por milímetro cúbico de sangre, así como el tenor en hemoglobina aumenta después de las inyecciones subcutáneas ó endovenosas de suprarenina, lo, que se atribuye sobre todo a la pérdida del plasma.

En el conejo las inyecciones endovenosas de muy fuertes dosis de adrenalina no hacen variar el número de eritrocitos por milímetro cúbico de sangre.

En el perro, la inyección endovenosa de dosis medianas de clorhidrato de adrenalina (0,0015 a 0,0095 mgr. por kilo) acelera la coagulación de la sangre, mientras que por el contrario las cantidades vecinas a la dosis

mortal (0,1 a 0,2 miligramos por kilo) traban este fenómeno. Los efectos son probablemente indirectos porque "In Vitro" la suprarenina no modifica la gelificación del plasma oxalatado recalcificado de perro.

Sobre la "circulación" pueden verse los siguientes efectos: colocando un corazón de mamífero aislado en el líquido de Locke conteniendo 1 por cien mil de adrenalina, las contracciones de este órgano se vuelven más numerosas y más profundas. Esta acción es muy intensa pero de corta duración. Si se aumenta mucho la reserva del corazón en glicógeno inyectando suero glucosado durante los días que preceden al ensayo de la adrenalina sobre el corazón aislado, se alarga la duración de la fase de excitación del cronotropismo y del inotropismo que le impiden la fase depresiva consecutiva. Sucede lo mismo si se aumenta el tenor en glucosa del líquido de Locke.

La acción propiamente dicha de esta sustancia sobre el corazón de mamífero "in situ" es aumentar la frecuencia de los latidos, por excitación de las terminaciones de los nervios aceleradores (simpáticos) en el miocardio.

Fuertes dosis tienen una acción tóxica, pueden acelerar el corazón a un punto tal que la amplitud de cada latido disminuya, lo mismo que el caudal cardíaco.

La adrenalina aumenta la irritabilidad del corazón y le predispone a fibrilar sobre todo si se le inyecta en el miocardio.

Según Van Egnond no tiene acción directa sobre la conducción entre aurícula y ventrículo, pero aumentando mucho la frecuencia de las aurículas puede arrastrar un block parcial. Si sobreviene menos fácilmente en estas condiciones que después de la administración de cafeína, ello provendrá del relajamiento diastólico relativamente precoz del corazón bajo la influencia de la suprarenina.

Si en un corazón aislado de rana se paraliza el simpático por una fuerte dosis de tartrato de nicotina la acción de la adrenalina es inversa.

Los efectos inotropos negativos son más netos que los efectos cronotropos negativos, pero el corazón puede detenerse en diastole. Según Amsler sobre un corazón de rana puede obtenerse esta misma inversión de acción tratado por una fuerte dosis de epgotamina, que paraliza las extremidades simpáticas intracardíacas y tiende por lo demás a deprimir la actividad del corazón. Esta inversión de acción desaparece bajo la influencia de la atropina, lo que prueba que la adrenalina ejerce efectos diversos a consecuencia de su acción sobre las extremidades intracardíacas del vago, que en las condiciones habituales no se hace sentir a causa de la excitación

de las extremidades cardíacas ortosimpáticas.

Parece que la suprarenina sensibiliza las células del miocardio a la acción de los iones calcio. Zondek opina que bajo la influencia de la adrenalina se produce sea un aumento de los iones de calcio ó una disminución de los iones de potasio, hecho que se comprueba en las experiencias sobre el corazón de rana aislado, pues un aumento del tenor en iones calcio ó una disminución del tenor en iones potasio del líquido de perfusión aumenta en efecto la acción excitante de la adrenalina y se puede ver llegar en presencia de un gran exceso de iones calcio una contracción sistólica.

Si en cambio, si disminuye el tenor en calcio ó si aumenta el tenor en iones potasio del líquido de perfusión, se disminuye la acción cardíaca de la suprarenina.

Si se reduce el tenor en calcio del líquido de Ringer a un medio ó a un tercio de su valor habitual, la adrenalina ejerce una acción inhibitoriz sobre la actividad cardíaca. La acción vascular y los efectos hipertensores son aumentados cuando la reserva alcalina aumenta, y debilitados en el caso opuesto.

La suprarenina excita el metabolismo del corazón de rana aislado.

La "Respiración" es un sistema muy sensible a la

acción de la adrenalina. Pequeñas dosis aumentan debilmente la amplitud de los movimientos respiratorios sin modificar su frecuencia. A la dosis de 1/200 - 1/1,00 de miligramo por kilo en el perro, la adrenalina, puede disminuir de un modo fugaz la frecuencia y la amplitud de los movimientos respiratorios y producir una muy corta fase de apnea.

La dosis de 1/200 de miligramo por kilo provoca algunas veces una apnea de aproximadamente 1/2 minuto; 1/10 de miligramo la determina regularmente.

Injectando 1 ó 2 miligramos de ergotamina ó ergotoxina en el gato la inyección de 2 miligramos de adrenalina produce la apnea, pero mucho menos marcada que por la misma dosis de adrenalina antes de la acción de los alcaloides ~~de~~ ergot .

Después de la inyección endovenosa ~~de~~ una dosis fuerte de suprarenina a un conejo, la apnea es a menudo seguida de un tipo especial de respiración pareciéndose mucho al Cheyne-Stokes. Se observan respiraciones de gran amplitud todos los 30-30 segundos y respiraciones de pequeña amplitud todos los 5 a 10 segundos que vienen a intercalarse entre los movimientos respiratorios intensos.

En el perro, conejo, sometidos a la narcosis del uretano , debiles dosis de adrenalina aumentan la profundidad de la respiración y las fuertes la disminuyen por acción di-

recta sobre el centro respiratorio. Ya a dilución de 1/15000000 la adrenalina en inyección endovenosa dilata los bronquios.

Esta dilatación es sobre todo marcada cuando hay constricción previa por la pilocarpina y todavía más por la peptona ó la muscarina. Cuando los bronquios están contraídos al máximo, la acción dilatatriz de la adrenalina es muy debilitada y puede fallar .

Excitando, las terminaciones de las fibras simpáticas bronquiales, la adrenalina relaja los músculos lisos de los bronquios . Basándose en esta propiedad se ha preconizado su empleo en el asma.

La "Presión sanguínea" se manifiesta ampliamente influenciada por su acción. La inyección endovenosa eleva mucho la presión arterial generalmente en los mamíferos. (Gráfica N° 4) . La hipertensión es debida sobre todo al estrechamiento del calibre de los vasos de la cavidad abdominal, pero el aumento de la fuerza de los latidos cardiacos y del trabajo del corazón, contribuyen también, aunque en menor grado. Luego la elevación de la presión coincide con el período de amortiguamiento del corazón.

La hipertensión es seguida de una caída gradual de la presión . Esta cae a menudo por debajo de su nivel inicial,

debido a la vasodilatación, algunas veces muy intensa que sucede a la vasoconstricción, luego la presión baja poco a poco para volver a la normal.

Puede sobrevenir una caída de la presión arterial de débil intensidad y de poca duración inmediatamente después de la inyección endovenosa de la adrenalina.

Los efectos de esta inyección sobre la presión arterial general comprenden 4 períodos sucesivos: ligera disminución, fuerte elevación, caída por debajo del nivel inicial y vuelta al nivel inicial. Según Platz la inyección endovenosa de 1/200000 ó bien de 0,000005 grs. provoca un aumento neto de la presión arterial en el hombre y algunas veces basta 1/1000 de miligramo ó bien 0,000001 grs. para ello.

La inyección endovenosa de 1/40 de miligramo de clorhidrato de adrenalina puede aumentar de ~~3-2-44~~ 3 a 4 centímetros de mercurio la presión arterial de un perro de 10 a 15 kilos de peso. La hipertensión se produce de ordinario con la misma intensidad después de una nueva inyección de la misma dosis de suprarenina, porque para ello es necesario atender antes de la segunda inyección que el efecto de la primera haya desaparecido por completo y que la presión carotidiana haya vuelto a la normal.

La presi sensibilidad de la reacción varía mucho de

un perro a otro 1/100 a 1/200 de milígramo de clorhidrato de adrenalina provoca en general una elevación neta de la presión arterial (Grafico N° 4) en un perro de aproximadamente 15 kilos de peso.

No existe un paralelismo absoluto entre la dosis inyectada y la elevación de la presión arterial. Esta crece como lo juzgan Murray - Lyon según la relación logarítmica que obedece a la ley de Weber - Fechner.

La vasoconstricción no puede ser debida sino a una acción directa sea sobre los músculos lisos de la pared vascular ó sea sobre las extremidades nerviosas situadas en estos músculos. Se admite que la acción excitante de la adrenalina se efectúa sobre el mecanismo receptor intermediario de sus extremidades nerviosas simpáticas.

Plumier trae como conclusión que la acción vasoconstrictora de la adrenalina se hace sobre la pared vascular. Esta vasoconstricción es periférica, porque si se inyecta suprarenina en el cabo central de una arterial crural la presión se eleva en este vaso, pero en la carótida no, como tampoco en la otra arteria crural.

Cuando se introduce por vía endovenosa adrenalina a un animal cuya presión es superior a la normal, esta inyección determina algunas veces una hipotensión considerable. En efecto la adrenalina excita a la vez el sistema vasoconstric-

tor y el sistema vasodilatador, pero los nervios vasoconstrictores vencen sobre los vasodilatadores, pués no se observa sino excepcionalmente la vasodilatación.

La ergotamina y la ergotoxina **excitan** los músculos lisos de las arterias y producen así la vasoconstricción y una elevación de la presión carotidiana aunque bién menos intensa que la debida a la adrenalina. A dósis relativamente elevadas la ergotamina y la ergotoxina paralizan el mecanismo receptor intermediario de los nervios vasoconstrictores.

Cuando esta parálisis es completa la inyección endovenosa de adrenalina provoca siempre en el perro una caída de la presión arterial general, y se realiza la inversión de acción descrita por Dale.

A pequeñas dósis en los carnívoros anestesiados la adrenalina, puede determinar una caída de la presión por dilatación de los capilares. Esta acción vasodilatatriz es ~~espe~~ probablemente debida a la puesta en libertad en el organismo de un principio de la naturaleza de la histamina.

Si se inyecta en la vena de un perro 4 ó 5 gotas de nicotina, toda la cavidad bucal (lengua, mucosa de los carrillos, y de los labios) es invadida por una coloración roja viva; pero si se inyecta inmediatamente un miligramo de adrenalina la coloración de la lengua se **atenúa** rapidamente, mientras que la de los labios queda muy intensa .

Este cambio de coloración de las mucosas labial y gingival suministra la prueba directa del modo de acción de la adrenalina sobre los vasos, es decir la excitación de las terminaciones periféricas del simpático.

En el perro la adrenalina aumenta la presión venosa encefálica y la presión raquídeana .

La hipertensión se produce próximamente al mismo tiempo en la yugular y en líquido céfalo-raquídeo. Las curvas tienen una altura paralela. Parece que la hipertensión raquídea depende en parte al menos de la hipertensión venosa.

La nicotina a la dilución de 1/10000 entorpece la acción de la adrenalina sobre los segmentos de los vasos aislados.

La inyección de adrenalina en el organismo a dosis distintas produce cambios en la "Temperatura".

En los mamíferos las dosis débiles la aumentan, y las fuertes la disminuyen. El aumento de temperatura proviene del aumento de la oxidación y la disminución de la pérdida de calor. Cantidades considerables de adrenalina producen una disminución de las oxidaciones; hecho que se manifiesta mejor en las lauchas después de la inyección de los ácidos quinados que por ellos mismos baja ligeramente la temperatura. Pero a dosis terapéuticas las inyecciones subcutáneas no modifican la temperatura del hombre.

La adrenalina es capaz de provocar ó favorecer la

formación de glucosa a expensas de las grasas lo que se traduce por una caída del cociente respiratorio. Tanto en el animal como en el hombre la inyección de dosis apropiadas de suprarenina elevan los cambios respiratorios.

Después de la administración de insulina y por consiguiente de una hipoglicemia se produce una descarga brusca de adrenalina en la sangre, lo que aumenta el metabolismo basal.

Boothly y Sandiford afirman que una inyección subcutánea de un miligramo de clorhidrato de adrenalina produce en el hombre un efecto calorígeno de aproximadamente 50 calorías. Estos autores afirman también que la adrenalina acelera la rapidez de ciertas reacciones químicas, cuya naturaleza no nos es exactamente conocida y que se acompaña por una puesta en libertad de calor.

-CAPÍTULO 4.-

Hemos citado anteriormente una serie de reacciones químicas que nos permiten atestiguar la presencia de adrenalina aún en forma cuantitativa.

Existe además un método químico aceptado por la Farmacopea Argentina que es el que detallo al pie.

a) Se prepara una solución de adrenalina patrón. 50 miligramos de adrenalina tipo exactamente pesada, se disuelven en 50 cms.³ de una solución de ácido clorhídrico (D= 1.19)

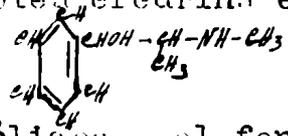
De esta solución al 1/1000 se preparan diluciones en solución fisiológica 1/10000.

La preparación de la solución de adrenalina a ensayar se procede de igual modo. Si se trate de adrenalina en solución ó soluciones que la contengan se diluirá con solución fisiológica hasta obtener una concentración de adrenalina igual a 1/10000, ó otra conveniente igual a la patrón.

TECNICA. Medir 5 cms.³ de la solución tipo en un balón aforado de 100 cms.³. Agrego 2 cms.³ de reactivo fosfotungstico y 20 cms.³ de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y simultaneamente se realiza la misma operación para la solución cuyo contenido de adrenalina se quiere determinar. Diluir después de dos ó tres minutos hasta 100 cms.³ con agua destilada, agitar y comparar la intensidad de ±

la coloración de la solución, en el colorímetro. Si la comparación revela una diferencia superior a veinte por ciento se repite el ensayo, usando diluciones convenientemente escogidas .

En cuanto a los métodos biológicos podemos citar una serie, como ser: la reacción de "Metzern" que consiste en la dilatación del ojo enucleado de rana, ó bien la "acción midriática" éste es fácilmente puesto en evidencia colocando un ojo en algunos centímetros cúbicos de una solución al 1/50000 por ejemplo de adrenalina. La pupila se dilata muy rápidamente. Si se emplea efedrina en lugar de adrenalina



cuya fórmula química es que no contiene oxhidrilos fenólicos , el fenómeno es mucho mas neto. Es necesario a veces aumentar la concentración del líquido de inmersión (1/20000 a 1/1000) según el ojo y atender algunos minutos para observar una dilatación sensible.

El método de "Meyer" que consiste en la contracción de los segmentos de arterias frescas. El

El método de "Blum" basado en el poder hiperglicemiante con el estudio de la glicosuria resultante.

Todos ellos no son ni remotamente precisos, dada la variedad de los resultados obtenidos.

Pero tenemos otros métodos biológicos basados sobre

la acción hipertensiva de la adrenalina, método que ha merecido la confianza universal.

A mi juicio puede dársele un lugar preferido con respecto al método químico, atestiguando una mayor seguridad de la presencia de la hormona en una solución determinada.

Aun cuando ningún método biológico puede exigírsele exactitud de sus valores, estos oscilan sin embargo entre límites muy próximos (inferior a 1/10), tan es así que para la adrenalina como para cualquier otra hormona, foliculina, insulina, hormona tiroidea, paratiroidea, hormona pre-hipofisiaria, retro-hipofisiaria, etc, el "Congreso de la Liga de las Naciones", ha resuelto no aceptar ningún título de productos hormonales que no haya sido obtenido por dosificación biológica; y ha escogido ya además, los métodos biológicos respectivos a seguir para un gran número de estas hormonas.

Por consiguiente todas las muestras de las glándulas suprarrenales desecadas por el procedimiento citado anteriormente, como las diversas soluciones adrenalínicas las he titulado solo y exclusivamente por el método biológico, que está basado en su acción sobre la presión arterial y en la comparación de las curvas obtenidas por una parte por la inyección endovenosa en un animal (perro) de una solución de título conocido de una adrenalina tipo,; por otra parte,

por la inyección en el mismo animal de la muestra de estudio. Este procedimiento no sólo es aceptado sino que es exigido por la Farmacopea Argentina.

Aquí como en el método químico se procede ante todo a preparar las soluciones y diluciones a ensayar. La actividad de la adrenalina ó de los preparados que la contengan se determinará comparativamente con la adrenalina tipo conservada en el Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene.

La adrenalina tipo está constituida por el 1- α -3-4 dihidroxifenil β metilaminaetanol natural ó sintético, cristalizada, cuyo punto de fusión debe ser doscientos cinco grados a doscientos doce grados con descomposición, cuyo poder rotatorio específico en solución al 1% en HCl es -50° . Esta adrenalina tipo debe responder además a los ensayos exigidos por esta Farmacopea, en lo que respecta a la pureza. Se prepara la solución de adrenalina patrón exactamente igual como para el dosaje químico.

De la solución al 1/1000 se preparan en solución fisiológica 1/10000 a 1/100.000.

Luego se prepara la solución a ensayar.

1) La adrenalina se disolverá y diluirá de igual manera que la adrenalina tipo.

2) Adrenalina en solución, y soluciones que la contengan se diluirán con solución fisiológica para obtener una

concentración de adrenalina = 1/10 000 ú otra conveniente.

3) De los preparados no miscibles en agua ó no solubles en ellos, la adrenalina sería extraída de una manera apropiada con HCl, y las soluciones diluidas con solución fisiológica de modo que su concentración en adrenalina sea igual a 1/10 000 ú otra elegida.

En el caso de tratarse de preparados de adrenalina no miscibles ó no solubles en agua como lo serían los polvos de glándula suprarenal existen varios métodos según los autores para su extracción.

La Farmacopea de Estados Unidos dejan macerar por 2½ horas una parte de polvo fino y seco con 100 partes de agua y 10 cms³ de HCl al 10%, agitar frecuentemente y filtrar.

Tiffeneau aconseja el siguiente procedimiento: 6 horas antes de la experiencia, las surrenales en polvo son puestas a macerar con agua tibia ligeramente acidulada; 30 grs. de agua hervida conteniendo 1,5 de HCl por gramo de surrenal ó de polvo desecado, al cabo de 6 horas se lleva a un volumen de 100 y se filtra. De esta solución se toma algunos decimas de centimetro y se inyecta al animal, después de haber diluido 2 ó 3 cms³. con agua fisiológica. Richard participa de esta preparación. Da iguales resultados con acido sulfúrico que yo he preferido y recurrido para su extracción con resultados satisfactorios. Un gramo de surrenal en polvo se agrega 5 cms³. de la solución (1cm³ S O₄H₂ N/1 y 4 cms³ de agua des-

tilada) se tritura durante 15 minutos en un mortero de ágata, luego se recoge cuantitativamente con un volumen de 80 cms.³ de agua destilada, se deja en maceración durante unos 20 minutos teniendo cuidado de agitar frecuentemente, se filtra por papel, filtrado completamente se lleva un volumen de 100 cms.³ en agua destilada y de ahí se hace la dilución hasta la concentración elegida para la solución de adrenalina tipo (met. Bañly, algo modificado por mí). Por consiguiente todas las muestras de glándula suprarrenal desecadas por el procedimiento citado anteriormente, como las diversas soluciones adrenalínicas las he titulado solo y exclusivamente por el método biológico.

Los animales de experimentación que mas he usado han sido el perro y el conejo. Para los ensayos de riguroso interés he usado de preferencia el perro por que lo aconsejan las Farmacopeas en general (con peso oscilando siempre al rededor de 15 kilos), y por ser algo más sensible a la adrenalina que el conejo, a pesar de responder este último perfectamente.

Para efectuar este dosaje biológico he procedido en la forma como indico a continuación:

Se ata el animal, se lo anestesia por el hipnótico escogido, se le secciona los nervios vagos por el sulfato de atropina, y una vez profundamente dormido el animal, se

existe la carótida, yase la pone en comunicación con un manómetro de mercurio que permite registrar la oscilación de la presión arterial. Una vez regularizada esta se inyecta endovenosamente (vena yugular), las muestras de adrenalina a ensayar, y se determina su título calculando su valor con respecto a la adre inyección de la adrenalina tipo.

A continuación detallo minuciosamente el método.

Se procede en primer término a la preparación del animal. Perfectamente sujeto a una tabla de operaciones, con la cabeza fija, se le adormece por inyección subcutánea, intraperitoneal ó endovenosa con el anestésico elegido. Son diversos los anestésicos que pueden emplearse en este caso.

Dan buenos resultados los hipnóticos barbitúricos derivados de la urea, entre ellos tenemos el "Uretano" que se usa a la dosis de $1/2 \text{ cm}^3$ de la solución al 10% por kilo de peso del animal por vía intraperitoneal; el "Nembutal" 1 cm^3 por kilo de la solución al 5% por la misma vía; el "Cloral Morfina" 2 cm^3 ~~de peso~~ por kilo de peso de la solución siguiente: Hidrato de Cloral 10 grs. , Morfina cristalizada 0,05 grs. , y agua destilada cantidad suficiente a 100 cc.

Por lo general el mejor anestésico es la cloralosa, esta fué introducida en la fisiología por Harriot y Richet en 1893 que es una combinación del cloral anhido con la glucosa. La solución se hace en caliente, pero sin llegar a la

ebullición en una concentración al 3% y se le inyecta 10 cms.³ de la solución por kilo de peso del animal en vivo. (ver p. 53). Para los conejos en cambio el anestésico que he empleado con más frecuencia por su excelente resultado es el etiluretano ó uretano ó carbonato de etilo (urethanium aethilium carbonicum) que tiene por fórmula $OC \begin{matrix} NH_2 \\ \diagdown \\ OC_2H_5 \end{matrix}$ y se presenta bajo la forma de cristales incoloros de sabor fresco y un poco amargo; en la dosis de 1 á 2 granos por kilo de animal por vía subcutánea. También Dale y Laidlaw usen uretano para el conejo. En otras ocasiones he empleado el cloral morfina en la cantidad de 2 cms.³ de la solución arriba citada, por kilo de peso de animal, por vía intraperitoneal, pero quizás con cierta desventaja con respecto al uretano. Anestosiado ya el animal se procede a atropinizarlo con 1/2 miligramo de sulfato de atropina por kilo de peso del animal y una vez profundamente dormido se prepara la carótida. Se sitúa con la mano la posición de la laringe y de la traquea entre índice y pulgar y se hace una incisión en la piel con el bisturí, justamente en la línea media. Esta será de 5 a 6 cms.³ de longitud. Si la incisión se ha hecho en la línea media no hay hemorragia considerable.

Se presenta así la fascia del cuello, se toma con una pinza de diente ratón y se hace la incisión; al separar

la fascia se ve de cada lado de la traquea los músculos esternocleidomastoideos en el lado medio y los esternocleidomastoideos por fuera. Con una pinza sin punta se separa hacia afuera el esternocleidomastoideo y se encuentra debajo entre los músculos la arteria carótida acompañada del nervio neumogástrico y del simpático. Se encuentra también la vena yugular interna el tronco linfático y el nervio depresor.

Todas estas formaciones están envueltas por tejido conjuntivo perteneciente a la fascia.

Separada la carótida y observada de cerca se comprueba las pulsaciones rítmicas características de las arterias y correspondientes a las contracciones cardíacas.

Se liga la carótida lo más arriba posible con un hilo humedecido en solución fisiológica. Las manipulaciones con la arteria deben hacerse en forma que evite en lo posible la distensión y compresión de ella por que una lesión del endotelio favorecería la coagulación de la sangre en el vaso mismo. Se aísla por otra parte perfectamente la yugular y se sigue manejando la carótida por la ligadura superior, primero con una pequeña pinza arterial, colcada por el lado cardíaco, a unos 2 cms. de la ligadura y con una tijera fina y puntiaguda se hace una incisión en la arteria. La incisión no debe comprender más de la mitad de la circunferencia del vaso.

En este momento se tiene preparada una cánula de vidrio perfectamente parafinada por sus paredes internas, se introduce esta con mucho cuidado en la carótida por debajo de la cual se coloca un hilo que se liga sobre la cánula, se cortan los cabos del hilo, se llena la cánula y los tubos de goma completamente con una solución anticoagulante (oxalato de amonio al 1%) para impedir la coagulación de la sangre, con la precaución de que no haya ninguna burbuja de aire en los tubos de goma ni en la cánula, pues esta podría ir a la sangre y producir una embolia.

Estando todo en perfectas condiciones se retira la pinza arterial colocada por el lado cardíaco, entonces se manifiesta bruscamente el desnivel de la columna de mercurio de los tubos del manómetro, que se encuentra en comunicación con la carótida que permite registrar la oscilación subsiguiente de la presión arterial por medio de una aguja inscriptora unida a un tubo capilar de vidrio montado sobre un trozo de marfil de un diámetro muy próximo al del tubo manométrico que se apoya sobre el mercurio de una de las ramas del manómetro mientras la otra rama una vez completamente llena de solución oxalata se tapa con un pequeño taponcito de goma ó de corcho. Se aproxima el quimógrafo hasta que la aguja inscriptora lo toque muy levemente de manera de poder registrar sobre él todos los fenómenos que se produzcan sin re-

sistencia alguna. El quimógrafo es un aparato que consta de un tambor cilíndrico de bronce que gira a velocidad uniforme y provisto de un aparato de relojería que asegura su movimiento absolutamente regular y que permite según la posición de un botón obtener velocidades distintas y necesarias para el ensayo en acción.

El cilindro del quimógrafo se cubre con papel muy liso por una de sus caras, he escogido el papel glacé.

Este papel debe ser cortado en hojas rectangulares de longitud un poco mayor que la circunferencia del cilindro, engomándose esta diferencia.

Los papeles pueden ahumarse por distintos procedimientos: El mas sencillo consiste simplemente en quemar en una cápsula una pequeña cantidad de alcanfor que despidan mucho humo, y tomando el cilindro sin tocar el papel, y hacerlo girar varias veces por encima del humo que irá depositándose y oscureciéndose; puede emplearse también una llama de poca presión y sin corriente de aire (no usar llama de Bunsen) ó bien gas que haya travesado una mezcla de benzol y alcanfor.

Sin embargo me parece más conveniente quizás por haber obtenido en el laboratorio mejores resultados simplemente el humo producido por la llama de 2 velas colo-

cadav una al lado de la otra que con una mano se mantiene cerca del cilindro y con la otra se hace girar lentamente a éste sobre su eje, de manera de cubrir el papel en forma homogenia y en toda su extensión una capa de humo que permita facilmente a la aguja inscriptora, marcar sin obstrucción alguna, el trazado correspondiente.

Luego se procede a fijarla para su conservación. Antes de fijarlas se completan con todas las indicaciones necesarias: fenómeno registrado, condiciones en que se realizó, fecha de observación etc.. Estas indicaciones pueden anotarse utilizando, un punzón, un lápiz, o mejor una pluma, quedando las letras blancas sobre fondo negro. Para fijarla conviene tomar el gráfico con pinzas y sumergirlas por su parte media en una cubeta de barniz, se corren los dos sentidos varias veces, en la misma forma que se hace para revelar películas fotográficas, para que el barniz lo ~~abra~~ cubra completa y homogenamente.

El barniz fijador es una solución concentrada de goma laca en alcohol puro (es suficiente 95%) pues en alcohol diluido (70%) no se disuelve la goma por consiguiente no fija bien el gráfico.

Al secarse por evaporación del alcohol la goma retiene el carbón en los sitios donde lo hubiere y conserva blancos los demás.

El gráfico esta entonces en condiciones de ser examinado y determinar así el tenor en adrenalina de la muestra a dosar.

Registrándose una presión arterial normal y regular, se procede directamente a realizar la experiencia. Endovenosamente se inyecta un volumen no superior a un centímetro de la solución de adrenalina tipo, comenzando por una dilución grande hasta obtener una elevación de la presión arterial de 10 a 16 cm.³ de mercurio que no deberá ser su máximo. Cuando la presión arterial haya vuelto a su nivel inicial se repite la inyección de la misma dosis, debiéndose obtener en ésta y en dos o tres inyecciones sucesivas el mismo aumento de presión.

Fijada esta dosis que produce un efecto constante, se determinará procediendo en forma análoga, con la dosis de la solución a examinar que produzca un efecto idéntico a la de la adrenalina. tipo, volviendo luego a inyectar la solución tipo para comprobar si la sensibilidad del animal no ha variado.

De la comparación de las dosis de ambas soluciones que provocan efectos idénticos, se deducirá la actividad que con respecto a la adrenalina tipo tiene la preparación que se dosifica.-

EXPERIENCIA N°1

Comparación de dos muestras de adrenalina.-

Se ha utilizado como patrón una muestra de adrenalina cuya pureza química ha sido verificada y su poder rotatorio previamente determinado.-

Se ha preparado a partir de la muestra patrón una solución de 1/100 disolviendo la adrenalina base en el agua clorhídrica. A partir de esta solución madre he preparado una solución a la dilución de 1/200 000 . La solución a examinar ha sido igualmente diluida a 1/200 000 .

Se experimenta sobre un perro (hembra, por carecer de un perro macho) de 15 kilos de peso que recibe 8 miligramos de sulfato de atropina, y anestesiado por la cloralosa. Después de haber probado al animal inyectando 5 veces seguidas la dosis de 0 mgr. 005 de solución patrón, y de haber notado la constancia de los efectos producidos, se ha inyectado la muestra en exámen que estaba igualmente diluida que la patrón, observándose que con la dosis de 0 mgr. 006 o bien 1,2 cm. de la solución 1/200 000 ha originado una curva exactamente superponible con la obtenida por la inyección de la adrenalina patrón a la dosis de 0 mgr. 005 .

Luego puede deducirse que la adrenalina en estudio titulada posee un valor igual a X.

$$X = \frac{500}{60} = 8\bar{3}$$

Conclusión: La adrenalina examinada es igual a
83 por 100 de la adrenalina patrón.

EXPERIENCIA N°2

Comparación de la adrenalina patrón con un extracto de glándula suprarrenal (Surrenasi).

Se preparó en primer lugar la solución madre patrón en forma idéntica como para la experiencia uno.

A partir de ella se hace la dilución elegida 1/200 000 , como también la misma dilución para la muestra en examen. X

Se utiliza un conejo macho , oscuro, de dos kilos de peso, anestesiado con tres gramos de etiluretano por vía subcutánea y atropinizado con un milígramo de sulfato de atropina.

Después de probar el animal en cuanto a su comportamiento con la adrenalina, y siendo éste regular y constante, se tiene la convicción de que el animal está en condiciones de comenzar la experiencia.

Injecto en la vena yugular externa la adrenalina patrón, a las dosis decrecientes de 0 mgr.003 o bien 0,6 cm. De la solución 1/200 000; 0 mgr. 002 o bien 0,4 cm. de la solución 1/200 000; 0 mgr.001 o sea 0,2 cm. de la solución 1/200 000 con las respuestas res-

pectivas como puede verse en el gráfico N°2 en a en
1 - 2 - 3 .

Luego se inyecta la muestra en exámen, el "extracto su rrenal" (surrenasí) a la dósis de 0 mgr.005 o bien 1 cm. de la solución 1/200 000; 0 mgr. 003 o sea 0,6 cm.de la solución 1/200 000; y 0 mgr. 0015 o bien 0,3 cm. de la solución 1/200 000 .

Puede deducirse por consiguiente que el extracto surrenal titulado posee un valor igual a 60 por 100 de la adrenalina patrón.

EXPERIENCIA N°3

Comparación de la adrenalina tipo con una adrenalina Y prepara por el Doctor Nicola O.

Se emplea un conejo macho, oscuro, (los conejos albinos quedan descartados) de 2,200 kilos de peso, Anestesiado con etil-uretano y atropinizado por el sulfato de atropina. Estando el animal en perfectas condiciones se comienza la experiencia.

Inyecto en la vena yugular externa la adrenalina tipo a las dósis crecientes de 0 mgr.004 (0,8 cm. de la solución 1/200 000); 0 mgr.003 (0,6 cm.de la so-

lución 1/200 000); 0 mgr.002 (0,4 cm.de la solución 1/200 000); y 0 mgr. 001 (0,2 cm. de la solución 1/200 000),cuyos efectos pueden observarse en la gráfica N°3 en a en 1 - 2 - 3 - 4 . Con la precaución de establecer un intervalo de tiempo entre cada inyección de 15 minutos. A continuación se prueba en idénticas condiciones la adrenalina Y cuyo título se investiga a las dosis decrecientes de 0 mgr. 004; 0 mgr. 003; 0 mgr. 002; 0 mgr. 001 como puede verse en b en 1 - 2 - 3 - 4 .

De la observación detenida del gráfico N°3 se comprueba la exacta superposición de las curvas a las mismas dosis respectivas de la adrenalina tipo con la de la adrenalina en exámen.

Por consiguiente posee un título idéntico.

Conclusión: La adrenalina examinada Y es exactamente igual a la adrenalina tipo.

TERAPÉUTICA: Se emplea el clorhidrato de levorenina o clorhidrato de adrenalina en solución al uno por mil. Las dosis máximas por vpa bucal son 1mgr. por vez y 4 mgrs. por día; por vía subcutanea 0,5 mgrs. por vez y 2 mgrs. por día.

Fuertes cantidades de adrenalina, inyectadas por vía hipodérmica, pueden ocasionar además de glicosuria, la postración, parálisis del sistema nervioso central, edema de los pulmones y colapso respiratorio. Después de inyecciones endovenosas de grandes cantidades de adrenalina, se ha observado los mismos síntomas.

No se conoce contraveneno de la adrenalina pero se ha propuesto el empleo de cuerpos del grupo del camphre en la intoxicación aguda.

Ha sido preconizado en el tratamiento de la disentería hasta 3 cms., en inyecciones hipodérmicas de la solución al uno por mil; contra los accidentes del iodismo, por ingestión por vía bucal; contra el coqueluche a la dosis de 2 á 5 gotas de la solución al uno por mil en un poco de agua azucarada (según la edad) cada tres horas.

La cocaína protege en cierto modo contra el síncope adrenalino-clorofórmico, y atenúa la sucepti-

bilidad del corazón de las causas productoras de la fibrilación. La papaverina, la quelolina disminuyen mas o menos fuertemente según la dosis la acción hipertensiva de la adrenalina.

Al exterior se usa en el tratamiento de las quemaduras, en pomadas y supositorios asociadas a la stováina con la hemoroides; en colirios contra la iritis; en solución diluida contra la epistaxis.

Localmente se utiliza la adrenalina o levorenina para detener las hemorragias de los pequeños vasos de las mucosas.

La adrenalina asociada a la cocaína que retarda su reabsorción, por consiguiente asociada a ella aumenta su acción en instilación sobre el ojo. Por vía subcutanea se agrega a la adrenalina a la procaína y a otros anéستesicos locales del grupo de la cocaína.

El tratamiento de los accesos de asma se utiliza la adrenalina bajo piel para preveer o curar los accidentes de la proteidoterapia indifereente y las crisis nitritoides debidas a las inyecciones endovenosas de los ~~arsenobenzos~~ arsenobenzos.

Se ha preconizado en inyecciones subcutaneas en la diarreas Basedowianas, en los vómitos incoercibles del embarazo, como sedativo de las neuralgias.

También se ha inyectado adrenalina a muy débiles dosis en casos de desfallecimiento cardíaco en las cavidades ventriculares, teniendo cuidado de evitar su introducción en el miocardio a causa de la posibilidad de fibrilación.

En el Journal Lancet del 1º de Julio de 1933 el Dr. H. W. Emanuel informa que mediante la inyección de cloruro de adrenalina directa en el músculo cardíaco se logró revivir a niños que habían nacido en estado de muerte aparente.

Pass J. J. J.

C O N C L U S I O N E S

He llegado a las siguientes conclusiones:

1) El uso de las cápsulas surrenales de buey tiene ventajas con respecto a las capsulas surrenales de cualquier otro animal, sobre todo para la obtención de un producto hormonal hipertensor por su mayor rendimiento adrenalínico.

2) Este rendimiento a partir de las cápsulas surrenales desecadas de buey es de un 16 a 17 por mil, cifra muy superior a las obtenidas por otros autores.

3) Esta actividad se mantiene perfectamente si se lo conserva en las condiciones necesarias e indispensables.

4) Los métodos mas usados para obtención son los métodos sintéticos por ser los métodos naturales muy largos y costosos.

5) Posee una acción directa sobre los músculos lisos inervados por el sistema simpático; lo que puede verse en la contracción del útero a la acción de la adrenalina comprobado "in vitro" en el líquido de Ringer-Locke aún a débiles cantidades de adrenalinas.

6) Inyecciones subcutáneas de fuertes dosis de adrenalina trae como consecuencia una glicosuria, y esta glicosuria es la consecuencia de la hiperglicemia y la hiperglicemia de la desintegración del glicógeno.

7) Esta hormona es eficaz aún por boca por ser fácilmente absorbida por la mucosa bucal esofágica y del cardias a pesar del factor de destrucción de la adrenalina en el estómago.

8) Su función preponderante es la vasoconstricción y generalmente la hipertensión.

9) Los alcaloides del ergot (ergotamina y ergotoxina) atenúan la acción de fuertes dosis de adrenalina sobre la respiración (apnea).

10) Existen métodos químicos y biológicos para la dosificación de la adrenalina.

11) Entre los métodos químicos tenemos el de la Farmacopea Argentina que merece especial mención pero que considero insuficiente por si solo para la determinación del título adrenalínico.

12) Entre los métodos biológicos el único que merece verdadera confianza es el método de Cushny modificado, que es el que he practicado en todos mis ensayos, siempre con resultados altamente satisfactorios y que es aceptado por la "Liga de las Naciones" como también por la Farmacopea Argentina.

13) Este método da un error aproximadamente de un 5%, error insuficiente para una dosificación biológica.

APÉNDICE.

Cito solamente en este trabajo un reducido número de ensa-
sayes con sus respectivas demostraciones gráficas a pesar de
los centenares de experiencias que he realizado con sus grá-
ficas correspondientes, que lamento no poder presentar por
motivos ajenos a mi voluntad.

Boag Brubaker