

NEUTRALIZACION DE LA ACCION DEL CALCIO POR BARBITURICOS

(Nota previa)

POR EL DR. ROGELIO CARRATALA

La importante función antitóxica del calcio se viene revelando en diversos tipos de intoxicaciones. Las relaciones entre el parasimpático, el vago y el simpático con el calcio, entre otras, la explican en buena parte. La regulación de la conductibilidad y de la excitabilidad del aparato neuromuscular es propiedad importante del calcio. Su acción sobre el corazón y los vasos, sobre la sangre, sobre el músculo estriado, etc. es bien conocida. Personalmente, hemos contribuído a establecer su valor terapéutico en la intoxicación determinada por la cocaína y en el alcoholismo, (I, II y III).

Nos proponemos realizar aquí, con vistas a ulteriores investigaciones, el estudio experimental de la neutralización de la acción del calcio por la de diversos barbitúricos. Con este propósito, empezamos por establecer la dosis tóxicas, mortales y mínimas mortales del calcio y de barbitúricos en el perro y en el conejo. La observación de los efectos determinados, en cada caso, nos permite luego la exacta interpretación de la neutralización.

I. — Repetidas experiencias con solución de cloruro de calcio al 10 %, inyectada por vía venosa, lentamente, en la proporción de 1 centímetro cúbico por minuto a perros y conejos, nos revela que :

a) En el perro, **las dosis tóxicas** oscilan entre 0 gr. 05 a 0 gr. 12 por kilo de peso. En el conejo, ellas están comprendidas entre 0 gr. 20 a 0 gr. 30, por kilo de peso. La sintomatología se caracteriza por ligera lentitud y debilidad de los latidos cardíacos, lo que no es duradero. Ligera postración.

b) **Las dosis mortales** de la solución de cloruro de calcio al 10 %, por igual vía y a la misma velocidad que anteriormente, se encuentran en el perro entre 0 gr. 15 y 0 gr. 30, por kilo de peso. En el conejo, las dosis mortales oscilan entre 0 gr. 35 y 0 gr. 50, por kilo de peso. La sintomatología, con estas dosis, es severa. En algunos casos, la muerte, por síncope, es fulminante. En ellos, tanto los movimientos del corazón como los respiratorios, se detienen con acentuada rapidez. Las altas dosis, en otras circunstancias, al modificar la respiración, permiten comprobar típico Cheyne-Stokes. Se comprueban extrasístoles; paros cardíacos alternados y, finalmente, completo paro cardíaco. Casi invariablemente, se observa miosis extrema, que nos parece más pronunciada en el conejo que en el perro. Se comprueban también movimientos intestinales activos. Postración acentuada, temblor en todos los miembros.

Con cuatro conejos, previamente atropinizados, se realizó la observación de las modificaciones en los trastornos determinados por el calcio a dosis mortales. Se inyectaron, respectivamente 20, 35, 50 y 60 miligramos de sulfato de atropina, por vía venosa. Pocos minutos después de haber seccionado, de esta manera, el vago, se inyecta el calcio. Pudo así observarse que en sólo uno de los conejos, el que había recibido 35 miligramos de atropina se produjeron las características sintomáticas del calcio, aunque más atenuadas. Los otros tres animales, revelaron mejor estado general y la aparición de taquicardia no muy intensa y duradera.

c) **Las dosis mínimas mortales**, resultado término medio

de diversas observaciones, las fijamos, empleando siempre soluciones de cloruro de calcio al 10 %, administradas por vía venosa a velocidad de un centímetro cúbico por minuto, para el perro en 0 gr. 18 y para el conejo en 0 gr. 40, por kilo de peso. La muerte se produce por paro del corazón, alternando con períodos de definida bradicardia y con extrasístoles. Miosis y depresión pronunciada.

En todas estas experiencias, se ha procurado evitar la inyección de cierta cantidad de la solución en el tejido perivascular a fin de no provocar la infiltración grave capaz de determinar una lesión que tarda mucho en sanar. Se ha elegido siempre conejos y perros no muy jóvenes, en el primer caso de más de un kilo. Resumimos en el cuadro 1 los resultados obtenidos.

CUADRO I

Determinación de dosis tóxicas, mortales y mínima mortales de cloruro de calcio al 10 %, por kilo de peso

Animal	Dosis tóxicas	Dosis mortales	Dosis mínima mortales
Conejo.	0.gr.20 a 0.gr.30	0 gr.35 a 0 gr.50	0.gr.40
Perro	0.gr.05 a 0.gr.12	0 gr.15 a 0 gr.30	0.gr.18

II. La determinación de las **dosis eficientes** de los barbitúricos corrientes, capaces de lograr una narcosis barbitúrica ligera, da los resultados consignados en el cuadro II. La determinación de las **dosis mínimas mortales** de los mismos barbitúricos en conejos y perros, es establecida en el cuadro III. Estas experiencias sobre barbitúricos se hallan detalladas en un anterior trabajo (IV).

CUADRO II

Determinación de las dosis eficientes de barbitúricos en perros y conejos (Miligramos por kilo de peso)

Animal	Veronal	Rutonal	Luminal	Somnifeno
Conejo.	0 gr.130	0.gr.110	0.gr.070	0.gr.055
Perro	0.gr.120	0.gr.100	0.gr.050	0.gr.045

Numal	Soneril	Dial	Amital
0.gr.040	0.gr.035	0.gr.035	0 gr.030
0.gr.040	0 gr.035	0.gr.030	0.gr.025

III. a) Obtenida la determinación de las dosis mencionadas, se ha procedido a verificar la existencia y grado de la neutralización barbitúrica a los efectos del calcio. Un lote de animales compuesto de tres perros y seis conejos reciben la dosis eficiente de Somnifeno, de Veronal y de Dial. Lograda

CUADRO III

Determinación de las dosis mínima mortales de barbitúricos en conejos y perros (Miligramos por kilo de peso)

Animal	Amital	Soneril	Numal	Dial
Conejo.	0.gr.080	0.gr.100	0.gr.110	0 gr.120
Perro . .	0.gr.090	0.gr.100	0.gr.200	0 gr.180

Luminal	Somnifeno	Rutonal	Veronal
0.gr.150	0.gr.300	0 gr.370	0.gr.550
0 gr.300	0 gr.240	0.gr.450	0.gr.500

la anestesia barbitúrica se procede a la administración de las dosis tóxicas de la solución de calcio al 10 %, por vía venosa y a velocidad de un centímetro cúbico por minuto. En ninguno de los animales se observa modificación del estado general; no se aprecia modificaciones respiratorias o circulatorias.

b) Un segundo lote de animales, constituido también por tres perros y seis conejos, recibe las dosis eficientes de Somnifeno, de Veronal y de Dial. Establecida de tal modo la anestesia, se inyecta las dosis mínimas mortales de calcio, con las precauciones de práctica ya citadas. Salvo en un perro, que manifestó leve y breve depresión y retardo no muy pronunciado del pulso, ninguno de los otros animales presentó disturbios de alguna importancia. Los serios trastornos cardíacos, incluso el paro del corazón, que determina el calcio, no se producen en los animales barbiturizados.

c) La evidente disminución de la actividad vagal y simpática, es lo que permite explicar la neutralización de los efectos del calcio en animales a los que se ha provocado la anestesia barbitúrica.

ROGELIO E. CARRATALÁ, *La intoxicación aguda determinada por la cocaína. Tratamiento experimental con el Somnifeno y el cloruro de calcio.* La Prensa Médica Argentina, 28 de Abril de 1937, pág. 845.

ROGELIO E. CARRATALÁ y ALFREDO BUZZO, *Importante acción del cloruro de calcio en la intoxicación por cocaína y sucedáneos de la misma.* Archivos de Medicina Legal N° 3, 1938, pág. 254.

ROGELIO E. CARRATALÁ, *Tratamiento del alcoholismo experimental.* Psiquiatría y Criminología, 1938, pág. 289.

ROGELIO E. CARRATALÁ, *Los Barbitúricos.* Volumen, 1933. Edición de El Ateneo.

RESUMÉ

Neutralisation de l'action du calcium par barbituriques, par Mr. le Dr. Rogelio E. Carratalá, professeur Titulaire de Toxicologie de la Faculté de Médecine à l'Université de La Plata.

D'accord aux investigations ultérieures, on réalise l'étude expérimental de la neutralisation de l'action du calcium par celle de divers barbituriques. Avec ce propos on commence à établir les doses toxiques mortelles et minimales mortelles du calcium et de barbituriques en chiens et en lapins. L'observation des effets déterminés, dans chaque cas, permet après l'exacte interprétation de la neutralisation. Les expériences avec calcium ont été réalisées en employant une solution de chlorure du calcium, au 10 %, injectée par voie veineuse, lentement, dans la proportion d'un centimètre cubique par minute. Les doses mortelles révèlent une sévère symptomathologie. Dans quelques cas, la mort, par syncope, est foudroyante.

Parmi autres cas, on observe des modifications de cyclisme respiratoire, des extrasystoles, des arrêts cardiaques alternés et finalement, des arrêts cardiaques complets. On trouve aussi, des myoses, des mouvements intestinaux actifs, une prostration accentuée, des tremblements. La préalable antroponisation, en employant sulfate d'antropine par voie veineuse, évite presque constamment, l'apparition de ceux phénomènes. La préalable administration d'efficaces doses de barbituriques, Somnipheno, Veronal ou Dial, et la continue application des doses toxiques de la solution du calcium au 10 % par voie veineuse et à une vitesse d'un centimètre cubique, ne déterminent pas aucune modification de l'état général des animaux. Les sérieux renversements cardiaques, l'arrêt du cœur inclusive, qui détermine le calcium, ne se produisent pas parmi les animaux barbiturisés. L'évidente diminution de l'activité vagale et sympathique c'est ce qui permet expliquer la neutralisation des effets du calcium dans les animaux auxquels on a provoqué l'anesthésie barbiturique.

ABSTRACT

Neutralization of calcium's action by "barbiturics", by Dr. Rogelio E. Carratalá, titular professor of Toxicology at La Plata's School of Medicine.

According to the latest investigations, we fulfil the experimental study of calcium's action neutralization by that of several barbiturics. For this purpose we begin to establish mortal toxic doses and mini-

imum mortal calcium and barbituric doses in dogs and rabbits. The observation of determined effects, in each case allows then the exact interpretation of neutralization. Calcium experiences have been done employing a solution of calcium chloride at 10 % injected by venous way slowly, in the proportion of one centimetre by minute.

Mortal doses reveal a serious symptomatology. In some cases, death by syncope, is violent. Among other cases we observe modifications of respiratory cycling, extrasystoles, complete cardiac stops. We find also myosis, intestinal active movements, an accentuated prostration and thrill. The previous atropinization employing sulphate of atropine by venous way avoid almost constantly the apparition of these phenomenons. The previous administration of efficient doses of barbiturics Somnipheno, Veronal or Dial, and the continual application of toxic doses of calcium solution at 10 % by venous way and at one cubical centimetre speed, don't determine any modification in the animals' general state. The serious cardiac troubles on account of calcium including the stop of the heart are not seen among animals "barbiturizados". The evident diminution of the vagal and sympathetical activity lets explain the neutralization of calcium's effects among animals that have "barbituric" anaesthesia.

ZUSAMMENFASSUNG

Neutralisierung der Kalziumwirkung durch Barbitursaeuren, von Dr. Rogelio E. Carratalá, professor der Toxicologie an der Universitaet von La Plata.

Mit Beruecksichtigung neuester Untersuchungen wird die neutralisierende Wirkung verschiedener Barbitursaeuren auf Kalzium experimentell geprueft. Mit diesem Zweck wird erstens die toxische beziehungsweise toedliche und minimale Dosis des Kalziums und der Barbitursaeuren beim Hunde und beim Kaninchen festgestellt. Die Beobachtung gewisser Wirkungen in jedem einzelnen Falle erlaubt spaeter das richtige Verstaendnis der Neutralisation. Bei den Kalzium, Untersuchungen wurde eine 10 % Kalzium, chloridloesung angewandt, langsam (1 ccm. pro Minute) intravenoes injiziert. Die toedliche Dosis zeigt eine schwere Symptomatologie. In einigen Faellen rascher Tod durch Syncope. Unter anderen Umstaenden sieht man Veraenderungen des Atmungsrhythmus, Extrasistolen, partieller Block **und endlich vollkommenes** Aufhoeren der Herztaetigkeit. Man sieht auch Myose, aktive Darmbewegungen, ausgepraegte Mattigkeit und Zittern. Die vorherige Atropinisierung mit endovenoes verabreichtem Atropinum sulfuricum verhindert fast immer die Erscheinung dieser Symptome. Die vorherige Verabreichung von wirksamen Dosen von Barbitursaeuren (Somnifen, Veronal, Dial) und die nachher intra-

venoes, mit einer Geschwindigkeit von 1 ccm pro Minute, injizierte toedliche Dosis von 10 % Kalziumchloridloesung verursacht keine Veraenderungen im Allgemeinbefinden des Tieres. Es zeigen sich keine respiratorische, beziehungsweise zirkulatorische Veraenderungen. Die schweren Herzschaedigungen, das Stehenbleiben des Herzens, was das Kalzium verursacht, zeigen sich im barbiturisierten Tiere nicht.

Die evidente Verminderung der Vagus-und Sympaticusaktivitaet bei den Tieren, die durch Barbitursaeuren anaesthetisiert wurden, erkluert die Neutralisierung der Kalziumwirkung.