

22 páginas al final 61 (04)

U.M.

- Sinergismo y Antagonismo entre Barbitúricos (Pentobarbital Sódico y Pentotal Sódico), Alcoholes (Etanol y n-Butanol) y Polialcoholes (1-3 Butanodiol y Tetrametilenglicol).

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

ROSA MARIA ROBLES NIETO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Doy gracias a Dios Todopoderoso por haberme dado unos padres tan buenos y ejemplares.

Sr. José Nicolás Robles

Sra. María de los Angeles N. de Robles.

Quienes con cariño y comprensión han sabido guiarme por el camino de la vida.

A mis hermanos: Susana, Roberto y Eduardo, con cariño.

Al Sr. Dr. Armando Nava, agrade-
ciendo su acertada dirección en
este trabajo.

A la directiva de los Laboratorios
Madom's Pharmaceutical de Mé-
xico, que amablemente permitie-
ron la realización de este trabajo
en su departamento de Farmacología.

INDICE :

- 1.- Introducción.
- 2.- Métodos empleados.
- 3.- Resultados experimentales.
- 4.- Discusión y conclusiones.
- 5.- Resúmen.
- 6.- Bibliografía.

INTRODUCCION

Desde hace tiempo ha sido objeto de numerosos estudios el problema del sinergismo entre los barbitúricos y el alcohol - etílico. Aunque ambas drogas son depresoras del sistema nervioso central, aún existe cierto desacuerdo sobre si realmente los dos fármacos son sinérgicos al administrarse al mismo tiempo.

Así, Allegri (1) y Carrier, Huriez y Wellonquet (2), encontraron que el etanol en conejos retarda la inducción hipnótica del fenobarbital, acorta la duración de la hipnosis y protege de las dosis letales de fenobarbital. Estos autores proponen el etanol en el tratamiento de la intoxicación aguda por barbitúricos.

Por el contrario, Getter y Mc'Leon (3), reportan la muerte de tres personas debida a la ingestión de alcohol y barbitúricos. En experimentos en ratas que reciben alcohol intraperitonealmente y fenobarbital por vía subcutánea, los mismos autores encuentran que las ratas mueren regularmente cuando sólo se usan las dosis subletales máximas de cada una de las drogas.

Seeborg y Dille (4), demostraron que el barbital administrado como elixir produce depresión más profunda del sistema nervioso central debido a su contenido en alcohol.

Ramzas y Haaz (5) estudiaron los efectos tóxicos de soluciones acuosas y alcohólicas de seconal, barbital y pentobarbital en ratones. Sus resultados muestran que la toxicidad de los barbitúricos de acción corta es influenciada más intensamente que los barbitúricos de acción larga. También encontraron que

la anestesia producida por el pentotal y barbitol sódicos se incrementó por la presencia de etanol, y que las dosis anestésicas mínimas fueron disminuidas significativamente por la presencia de etanol.

La potenciación entre el ácido etil-butil barbitúrico y el alcohol etílico, fué demostrada por Oirzysha (6 y 7) quien encuentra que administrando etanol y un barbitúrico a una dosis determinada, la hipnosis dura 19'. Si se administra el etanol sólo, la hipnosis dura de 2 a 3 min.; si se administra el barbitúrico sólo, la hipnosis dura 191'.

Seeberg F (8) demostró una potenciación de tipo sinérgico entre el alcohol etílico inhalado y seis barbitúricos de acción corta; reporta que el grado de potenciación depende de la dosis y la constitución química del barbitúrico. El exohexital y el etanol producen un alto grado de sinergismo. Le siguen el amobarbital, ácido 1-carboximetil 5,5dialil barbitúrico, kemital, tiopental y ciclobarbitol.

Seeberg (8) no encontró relación entre el grado de potenciación y la eficiencia hipnótica o el tiempo de inducción.

Dille G.M. y Ahlquist R. P. (9) confirman que existe una potenciación sinérgica entre el pentobarbital y el etanol en ratas, no pudiendo verificar los datos de Allegri (1); además estudiaron que el empleo del pentobarbital sódico no modifica la eliminación del etanol ni éste modifica la eliminación de aquél cuando ambos se administran juntos.

La introducción del n-butanol en la terapéutica coagulante y antihemorrágica por Nava R., Lozano E. y Comesaña F. (10 y 11), hace necesario resolver el problema del sinergismo y antagonismo

entre los barbitúricos y el n-butanol, ya que hasta el momento no existe ningún estudio sobre dicho problema; además, farmacodinámicamente es útil saber:

1.- Cómo varía la sinergia o el antagonismo con la constitución química de los alcoholes y polialcoholes, para lo cuál - hemos estudiado el n-butanol, el butanodiol 1,3 y el tetrametilenglicol.

2.- Cómo varía el antagonismo y sinergismo entre los alcoholes y polialcoholes y el tipo de barbiturato, para lo cuál hemos estudiado un barbiturato de acción moderadamente larga, el pentobarbital sódico y otro de acción ultracorta, el pentotal sódico.

3.- Conocer si hay o nó sinergismo entre alcoholes y depresores del sistema nervioso central, para lo cuál hemos estudiado el éter y sus relaciones con los alcoholes y polialcoholes.

4.- Cómo varía el sinergismo o el antagonismo en funciones de la dosis, para lo cuál hemos estudiado diferentes dosis tanto de los alcoholes como de los barbitúricos.

5.- La diferente vía de administración de los alcoholes o polialcoholes y los barbituratos evidentemente que influye sobre el sinergismo o antagonismo, por lo que hemos estudiado el antagonismo y sinergismo empleando las vías de administración endovenosa y por inhalación.

METODO DE ESTUDIO

Los experimentos se realizaron en ratones cuyo peso varió entre 20 y 30 gramos.

En todos los casos, el pentobarbital y el pentotal sódico se administraron por vía endovenosa en una de las venas de la cola. Las dosis de pentobarbital sódico fueron 0.20 mg./g., 0.40 mg./g., 0.60 mg./g. y 0.80 mg./g. y de pentotal sódico 0.10 mg./g., 0.20 mg./g. y 0.40 mg./g. en un volumen constante no mayor de 0.2 cm³.

Los alcoholes y polialcoholes se administraron también por vía endovenosa a las dosis de:

n-butanol al 8% 0.1 cm³. y 0.05 cm³.

Butanodiol 1-3 al 20% 0.1 cm³. y 0.2 cm³.

Butanodiol 1-3 al 50% 0.1 cm³.

Tetrametilenglicol al 8% 0.1 cm³. y 0.02 cm³.

Alcohol etílico al 8% 0.1 cm³.

Alcohol etílico al 15% 0.1 cm³.

Alcohol etílico al 20% 0.1 cm³.

Todas estas dosis en un volumen no mayor de 0.4 cm³.

En cada lote de experimentación se hicieron tres grupos de ratones: el primer grupo recibió sólo un alcohol o polialcohol a las dosis antes mencionadas.

El segundo grupo recibió pentotal sódico o pentobarbital sódico también a las dosis antes mencionadas.

Al tercer grupo se le administraron juntos el barbitúrico y el alcohol o polialcohol.

DOSIS DE ALCOHOLES, POLIALCOHOLES Y BARBITURICOS ESTUDIADOS:

BARBITURICO	DOSIS	ALCOHOL O POLIALCOHOL	DOSIS
Pentobarbital sódico	0.80 mg/g.	-----	-----
-----	-----	Etanol al 20%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.20 mg/g.	Etanol al 20%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	Etanol al 20%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.60 mg/g.	Etanol al 20%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.80 mg/g.	Etanol al 20%	0.1 cm ³ .
-----	-----	Etanol al 15%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.20 mg/g.	Etanol al 15%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	Etanol al 15%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.60 mg/g.	Etanol al 15%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.80 mg/g.	Etanol al 15%	0.1 cm ³ .
-----	-----	Etanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.20 mg/g.	Etanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	Etanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.60/mg/g.	Etanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.80 mg/g.	Etanol al 8%	0.1 cm ³ .
-----	-----	n-butanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.20 mg/g.	n-butanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	n-butanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.60 mg/g.	n-butanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.80 mg/g.	n-butanol al 8%	0.1 cm ³ .
-----	-----	n-butanol al 8%	0.05 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.20 mg/g.	n-butanol al 8%	0.05 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	n-butanol al 8%	0.05 cm ³ .

DOSIS DE ALCOHOLES, POLIALCOHOLES Y BARBITURICOS ESTUDIADOS:

BARBITURICO	DOSIS	ALCOHOL O POLIALCOHOL	DOSIS
Pentobarbital sódico	0.60 mg/g.	n-butanol al 8%	0.05 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.80 mg/g.	n-butanol al 8%	0.05 cm ³ .
-----	-----	n-butanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentotal sódico	0.10 mg/g.	n-butanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentotal sódico	0.20 mg/g.	n-butanol al 8%	0.1 cm ³ .
Pentotal sódico	0.40 mg/g.	n-butanol al 8%	0.01 cm ³ .
-----	-----	Butanodiol 1-3 al 20%	0.4 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.20 mg/g.	Butanodiol 1-3 al 20%	0.4 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	Butanodiol 1-3 al 20%	0.4 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.60 mg/g.	Butanodiol 1-3 al 20%	0.4 cm ³ .
-----	-----	Tetrametileng. al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.20 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.60 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.1 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.80 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.1 cm ³ .
-----	-----	Tetrametileng. al 8%	0.2 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.20 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.2 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.40 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.2 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.60 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.2 cm ³ .
Pentobarbital sódico	0.80 mg/g.	Tetrametileng. al 8%	0.2 cm ³ .

A otro lote de ratones se le administró el pentobarbital o el pentotal sódico y una vez terminada la inyección, rápidamente se introdujo cada ratón en un frasco de un galón de capacidad en el que previamente se había depositado sobre papel filtro 20 minutos antes, 0.85 cm³ de alcohol etílico. Se dejaron los ratones durante 15 minutos dentro del frasco y al cabo de este tiempo se sacaron para medir el tiempo de recuperación.

BARBITURICO	DOSIS	ALCOHOL O POLIALCOHOL	DOSIS
-----	----	Alcohol etílico	0.85 cm ³
Pentotal sódico	0.10 mg/g.	Alcohol etílico	0.85 cm ³
Pentotal sódico	0.20 mg/g.	Alcohol etílico	0.85 cm ³
Pentotal sódico	0.40 mg/g.	Alcohol etílico	0.85 cm ³

Finalmente a otro lote de ratones se le administró n-Butanol endovenoso y una vez terminada la inyección, rápidamente se introdujo cada ratón en un frasco de un galón de capacidad, vaciando en papel filtro 1 cm³ ó 1.5 cm³ de éter etílico; una vez que el ratón se durmió, se sacó y fuera del frasco se midió el tiempo de recuperación. Se hicieron los siguientes grupos:

- Eter etílico 1 cm³.
- Eter etílico 1.5 cm³.
- n-butanol 0.1 cm³.
- n-butanol 0.05 cm³.
- Eter etílico 1 cm³ + n-butanol 0.1 cm³.
- Eter etílico 1 cm³ + n-butanol 0.05 cm³.
- Eter etílico 1.5 cm³ + n-butanol 0.1 cm³.

Todas las drogas administradas se disolvieron en agua destilada y su pH varió entre 6 y 7.

TIEMPO DE INDUCCION A LA HIPNOSIS.

Consideramos tiempo de inducción a la hipnosis el lapso comprendido entre la administración de la droga en estudio y la pérdida de movimientos voluntarios del ratón.

Las dosis más bajas de Tetrametilenglicol y n-butanol no produjeron hipnosis pero sí incoordinación de los movimientos voluntarios que señalaban solamente un estado de depresión.

TIEMPO DE RECUPERACION.

Consideramos tiempo de recuperación al lapso comprendido desde el momento mismo de inducción hipnótica hasta que el ratón era capaz de levantarse y caminar con movimientos coordinados.

RESULTADOS EXPERIMENTALES.

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO AL 20% SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION HIPNOTICA DEL PENTOBARBITAL SODICO.

En esta serie de experimentos se utilizaron 99 ratones a los que se les administraron las drogas en estudio siempre por vía endovenosa ya sean solas o combinadas. Se dividieron en 12 lotes administrando a unos pentobarbital sódico a las dosis de 0.20, 0.40, 0.60 y 0.80 mg/g.; a otros se les administró 0.1 cm³ de etanol al 20% y a los últimos etanol más el pentobarbital a las mismas dosis señaladas.

	PENTOBARBITAL SODICO				ETANOL AL 20%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.1 cm ³
M	1'19"	1'16"	16"	22"	19"
♂	51"	1'10"	15"	24"	7.1"
No. de Rat.	18	12	12	6	6

PENTOBARBITAL SODICO Y ETANOL

Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80
M	5.8"	28.3"	12.5"	7"
♂	5.8"	16.3"	10.3"	2.4"
No. de Rat.	6	6	6	6

Como se puede apreciar en la tabla anterior y en la Gráfica No. 1, el etanol acorta el tiempo de inducción del pentobarbital; sin embargo, este acortamiento no es proporcional a la dosis del barbitúrico. Las dosis de 0.20 y 0.40 con etanol produjeron hipnosis más rápidamente que las de 0.60 y 0.80. El etanol acorta el tiempo de inducción de 1'19" a 5.8" y de 1'16" a 28.3" para las dosis de 0.20 y 0.40 respectivamente y de 16" a 12.5" y de 21.6" a 7" para las de 0.60 y 0.80 mg./g.

El etanol sólo produjo hipnosis en 19". Los datos que se proporcionan son los tiempos medios.

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO AL 20% SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL PENTOBARBITAL SODICO.

En la Tabla No. II y la Gráfica No. 2, damos los tiempos medios de recuperación hipnótica de los 99 ratones del mismo grupo anterior.

Tabla II	PENTOBARBITAL SODICO				ETANOL AL 20%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.1 cm ³
M.	17'30"	43'54"	99'30"	124'20"	44"
♂	11'54"	55'8"	60'52"	54'49"	16.5"

PENTOBARBITAL SODICO Y ETANOL.

Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	19'10"	74'30"	54'10"	203'20"
♂	7'	46'2"	46'20"	59'44"

El etanol aumentó el tiempo de recuperación hipnótica del - pentobarbital sódico a las dosis de 0.20, 0.40 y 0.80; redujo el tiempo de recuperación de la dosis de 0.60. Sin embargo, el aumento del tiempo de recuperación no fué proporcional a las dosis de pentobarbital sódico, ya que con 0.20 de fenobarbital el etanol aumentó de 17'30" a 19'10"; con 0.40 de 43'54" a 74'30" y con 0.80 de 124'20" a 203'20".

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO AL 15% SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION HIPNOTICA DEL PENTOBARBITAL SODICO

En la Tabla No. III y Gráfica No. 3 reportamos los tiempos medios obtenidos en este grupo de 96 ratones a los que se les administró a unos el pentobarbital sódico a las dosis de 0.20, 0.40, - 0.60 y 0.80, y a otros 0.1 cm³ de alcohol etílico al 15% sólo o -- combinado con las dosis de barbitúricos.

Tabla No. III	PENTOBARBITAL SODICO				ETANOL AL 15%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.1 cm ³
M.	1'19"	1'16"	16"	22"	10"
♂	51"	1'10"	15"	24"	
No. de Rat.	18	12	12	6	12

PENTOBARBITAL SODICO Y ETANOL

Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	30"	22.5"	15.8"	8"
♂		22.3"	16.8"	2.7"
No. de Rat.	6	6	6	6

El etanol al 15% redujo el tiempo de inducción a la hipnosis del pentobarbital y mientras más pequeña fué la dosis de pento-- barbital, proporcionalmente fué mayor el acortamiento del tiempo para hipnosis, así, el etanol acortó de 1'19" a 30" y el tiempo

para hipnosis de 0.20 de pentobarbital; para la dosis de 0.40 el etanol redujo el tiempo de 1'16" a 22.5"; para 0.60 de 16" a --- 15'8" y para 0.80 de 22" a 8".

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO AL 15% SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL PENTOBARBITAL SODICO.

En la Tabla No. IV y la Gráfica No. 4 los tiempos medios del tiempo de recuperación del grupo anterior de 96 ratones.

Tabla No. IV	PENTOBARBITAL SODICO				ETANOL AL 15%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.1 cm ³
M	17'30"	99'54"	99'30"	124'20"	1'30"
♂	11'54"	55' 8"	60'52"	54'49"	31.6"

PENTOBARBITAL SODICO Y ETANOL

Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	22'	75'50"	70'40"	93'20"
♂		59'10"	19' 9"	30'25"

El etanol al 15% sólo produjo un aumento del tiempo de recuperación del pentobarbital sódico a las dosis de 0.20 y 0.40 mg/g. siendo este aumento más significativo con la dosis de 0.40 de pentobarbital. Con las dosis de pentobarbital de 0.60 y 0.80, el etanol al 15% acortó el tiempo de recuperación de 99'30" a 70'40" y de 124'20" a 93'20" respectivamente. El etanol al 15% a las dosis de 0.1 cm³. produjo hipnosis durante 1'30".

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO AL 8% SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION HIPNOTICA DEL PENTOBARBITAL SODICO.

En la Tabla No. V y Gráfica 5 reportamos los tiempos medios de inducción de 152 ratones a los que se les administró por vía endovenosa a unos, 0.1 cm³ de etanol al 8%; a otros pentobarbital sódico a las dosis de 0.20, 0.40, 0.60 y 0.80 y a otros estas mismas dosis de etanol y pentobarbital.

Tabla No. V	PENTOBARBITAL SODICO				ETANOL AL 8%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.1 cm ³
M.	1'19"	1'16"	16"	22"	--
♂	51"	1'10"	15.9"	24"	--
No. de F.	18	12	12	6	20

PENTOBARBITAL SODICO Y ETANOL

Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	3'	1'30	15"	9.6"
♂	-	59'1"	12"	.25"

El etanol al 8% prolongó el tiempo de inducción a la hipnosis de 0.20 de pentobarbital de 1'19" a 3'; también prolongó, pero en menor proporción, el tiempo de inducción de 0.40 de pentobarbital. En las dosis de 0.60 y 0.80 por el contrario, el etanol acortó los tiempos de inducción de 16" a 15" y de 22" a 10" respectivamente, para cada una de las dosis.

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO AL 8% SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL PENTOBARBITAL SODICO.

En la Tabla No. VI y Gráfica No. 6 se proporcionan los tiempos medicos de recuperación del mismo grupo anterior de 152 ratones.

Tabla No. VI	PENTOBARBITAL SODICO				ETANOL AL 8%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.1 cm ³
M.	17'30"	43'54"	99'30"	124'20"	--
♂	11'54"	55'8"	60'52"	54'40"	--

PENTOBARBITAL SODICO Y ETANOL

Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	6'	24'36"	65'43"	82'26"
♂	-	3'7"	33'13"	38'

El alcohol etílico al 8% a las dosis de 0.1 cm³. acortó en to-

dos los casos el tiempo de recuperación del pentobarbital sódico, siendo proporcionalmente igual en todas las dosis de pentobarbital.

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO AL 95% INHALADO SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION HIPNOTICA DEL PENTOBARBITAL

En la tabla No. VII y Gráfica No. 7 reportamos los tiempos de inducción de 96 ratones a los cuales se les administró primero el barbitúrico a las dosis indicadas y luego se les introdujo en un frasco de 4 litros de capacidad conteniendo 0.85 cm³ de alcohol etílico.

Tabla No. VII	PENTOBARBITAL SODICO				ETANOL AL 95%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	.85 cm ³
M.	1'19"	1'16"	16"	22"	--
♂	51"	1'10"	15.9"	24"	--
No. de Rat.	18	12	12	6	6

PENTOBARBITAL SODICO Y ETANOL

Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	10'	3'40"	2'20"	20"
♂	-	31"	31"	20"
No.	6	6	6	6

El etanol inhalado prolongó el tiempo de inducción al pentobarbital.

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO AL 95% INHALADO SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION AL PENTOBARBITAL SODICO.

Tabla No. VIII	PENTOBARBITAL SODICO				ETANOL AL 95%
Dosis Mg./g	0.20	0.40	0.60	0.80	0.85 cm ³
M.	17'30"	43'54"	99'30"	124'20"	--
	11'54"	55'8"	60'52"	54'49"	--

PENTOBARBITAL SODICO Y ETANOL

Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	40"	44'50"	82'	115'6"
♂	-	17'8"	8'6"	9'36"

El alcohol etílico inhalado acorta el tiempo de recuperación a la dosis de 0.20 de 17'30" a 40 , de 99'30" a 82' para la dosis de 0.60 y de 124'20" a 115'6" la dosis de 0.80. Con la dosis de 0.40 el etanol inhalado ligeramente alargó el tiempo de recuperación de 43'54" a 44'50".

ACCION DEL n-BUTANOL AL 8% SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION A LA HIPNOSIS DEL PENTOBARBITAL SODICO.

En este grupo de 116 ratones se administró por vía endovenosa 0.1 cm³ de n-butanol al 8% sólo y junto con las dosis de 0.20, -- 0.40, 0.60 y 0.80 de pentobarbital sódico. Los tiempos medios de inducción se proporcionan en la Tabla No. IX y Gráfica No. 9.

Tabla No. IX	PENTOBARBITAL SODICO				n-BUTANOL AL 8%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.1 cm ³
M.	1'19"	1'16"	16"	22"	8.4"
♂	51"	18'10"	15"	24"	3.7"
No. de Rat.	18	12	12	6	12

PENTOBARBITAL SODICO Y n-BUTANOL

Dosis	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	23"	13"	30"	10"
♂	4.4"	7.3"	4.5"	--

0.1 cm³ de n-butanol al 8% acorta el tiempo de inducción de - 0.20 de pentobarbital sódico de 1'19" a 23", y de 1'16" a 13" a la dosis de 0.40, con la dosis de 0.60 de 16" a 29" y de 22" a 10" con la dosis de 0.80. El acortamiento del tiempo de inducción -- fué más significativo a las dosis de 0.20 y 0.40 mg/g.

A otro grupo de 186 ratones se les administró por vía endovenosa 0.05 cm³ de n-butanol al 8% sólo y junto con cada una de las dosis de 0.20, 0.40, 0.60 y 0.80 de pentobarbital sódico. Los tiempos medios de recuperación se proporcionan en la Tabla - No. X y Gráfica No. 10.

Tabla No. X	PENTOBARBITAL SODICO				n-BUTANOL AL 8%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.05 cm ³
M.	1'19"	1'16"	16"	22"	20"
♂	51"	1'10"	15"	24"	
No. de Rat.	18	12	12	6	24

PENTOBARBITAL SODICO Y n-BUTANOL

Dosis	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	58"	41"	5.8"	8.3"
♂	35"	61"	2.4"	2"
No. de Rat.	12	12	12	6

Como se puede apreciar, 0.05 cm³ de n-butanol al 8% acorta - el tiempo de inducción a la hipnosis a las dosis de 0.20, 0.40 y 0.80 y alarga este mismo tiempo con la dosis de 0.60 de pentobarbital sódico.

ACCION DEL n-BUTANOL AL 8% SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL PENTOBARBITAL SODICO.

Como se puede apreciar en la Tabla No. XI y Gráfica No. 2, - 0.1 cm³ de n-butanol al 8% disminuye el tiempo de recuperación - de las dosis de pentobarbital sódico de 0.40, 0.60 y 0.80. La - disminución de este tiempo fué más notable con la dosis de 0.60 de fenobarbital y alargó ligeramente el tiempo de recuperación a la dosis de 0.20 de Pentobarbital sódico.

Tabla No. XI	PENTOBARBITAL SODICO				n-BUTANOL AL 8%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.1 cm ³
M.	17'30"	43'54"	99'30"	124'20"	3'42"
♂	11'54"	55'8"	60'52"	59'44"	1'35"

PENTOBARBITAL SODICO Y n-BUTANOL.

Dosis	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	22'26"	26'20"	31'40"	118'
♂	6'29"	14'57"	26'41"	--

Cuando se administró a otro lote de 186 ratones 0.05 cm³ del n-butanol al 8%, se redujo el tiempo de recuperación a las dosis de 0.40, 0.60 y 0.80 de pentobarbital sódico y aumentó más del 100% - el tiempo de recuperación de 0.20 de pentobarbital sódico, como se aprecia en la Tabla No. XII.

Tabla No. XII	PENTOBARBITAL SODICO				n-BUTANOL AL 8%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.80	0.05 cm ³
M.	17'30"	43'54"	99'30"	124'20"	60"
♂	11'54"	55'8"	60'52"	54'49"	--

PENTOBARBITAL SODICO Y n-BUTANOL

Dosis	0.20	0.40	0.60	0.80
M.	67'25"	29'20"	78'	89'30"
♂	13'22"	12'50"	60'22"	12'36"

ACCION DEL n-BUTANOL AL 8% SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION HIPNOTICA DEL PENTOTAL SODICO :

En la Tabla No. XIII y Gráfica No. 13 reportamos los tiempos - medios de inducción hipnótica de este grupo de 18 ratones a los -- cuales se les administró 0.1 cm³. de n-butanol sólo o junto con -- 0.10, 0.20 y 0.40 mg/g. de pentotal sódico.

Tabla No. XIII	PENTOTAL SODICO			n-BUTANOL AL 8%
Dosis mg/g.	0.10	0.20	0.40	0.1 cm ³
M.	6.6"	5"	3"	8.4"
♂	2.5"	-	-	3.7"
No. de Ratonos.	6	6	6	12

PENTOTAL SODICO Y n-BUTANOL				
Dosis mg/g.	0.10	0.20	0.40	
M.	5"	5"	3"	
♂	-	-	-	
No. de rat.	6	6	6	

Se puede apreciar que el n-butanol al 8% acortó muy ligeramente el tiempo de inducción de las tres dosis de pentotal sódico estudiadas. 0.1 cm³ de n-butanol al 8% produjo hipnosis en 8.4".

ACCION DEL n-BUTANOL SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION AL PENTOTAL SODICO.

Como se puede apreciar en la Tabla No. XIV y Gráfica No. 14, fué notable como el n-butanol acorta el tiempo de recuperación del pentotal sódico; 0.40 mg/g. de pentotal sódico produjo hipnosis durante 261'30" y cuando se administró junto con 0.1 cm³ de n-butanol este tiempo se redujo a 19'30"; 0.20 mg. de pentobarbital sódico produjo hipnosis durante 90', cuando se aplicó con n-butanol este tiempo fué solo de 10'; 0.10 mg. de pentobarbital sódico produjo hipnosis durante 6'56" y cuando se administró junto con 0.1 cm³ de n-butanol, el tiempo de recuperación fué de 6".

Tabla No. XIV	PENTOTAL SODICO			n-BUTANOL AL 8%
Dosis mg/g.	0.10	0.20	0.40	0.1 cm ³
M.	6'56"	90'	261'30"	3'42"
♂	5'27"	2'57"	12'1"	1'35"

PENTOTAL SODICO Y n-BUTANOL

Dosis mg/g.	0.10	0.20	0.40
M.	6'	10'	19'30"
	2'16"	1'24"	2'23"

Es notable como el n-butanol acorta el tiempo de recuperación de 0.20 y 0.40 mg. de pentotal sódico pero casi no modifica el tiempo de recuperación de 0.10 mg.

ACCION DEL n-BUTANOL SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION HIPNOTICA AL ÉTER ETILICO.

El éter etílico inhalado a la dosis de 1 cm³ produjo hipnosis en 44", 1.5 cm³ en 31.4". Cuando se emplearon estas mismas dosis pero previamente administrando por vía endovenosa 0.1 cm³ de n-butanol al 8%, acortó el tiempo de hipnosis como se puede apreciar en la Tabla No. XV y Gráfica No. 15.

Tabla No. XV	ETER ETILICO.		n-BUTANOL AL 8%	
Dosis mg/g.	1 cm ³	1.5 cm ³	.1 cm ³	0.05 cm ³
M.	44"	31.4"	8.4"	20"
	15.2"	8.9"	3.7"	-
No. de Rat.	12	18	12	12
	n-BUTANOL AL 8% .1 cm ³ Y ÉTER ETILICO.		n-BUTANOL AL 8% 0.05 cm ³ Y ÉTER ETILICO.	
Dosis	1 cm ³	1.5 cm ³	1 cm ³	
M.	25"	29.7"	30"	
	11"	12"	22"	
No. de Rat.	18	18	12	

Si bien el n-butanol acortó el tiempo de hipnosis de 1 cm³ de éter, casi no modificó este tiempo para 1.5 cm³ de éter etílico.

ACCION DEL n-BUTANOL SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL ETHER ETILICO.

En la Tabla No. XVI y Gráfica No. 16, se anota el tiempo de recuperación de esta serie de experimentos. Se puede apreciar -- cómo 0.1 cm³ de n-butanol redujo el tiempo de recuperación de 1 y 1.5 cm³ de éter etílico, siendo mayor el acortamiento cuando se administró .1 cm³ de n-butanol y 1 cm³ de éter etílico.

El n-butanol a dosis de 0.05 cm³ redujo considerablemente el tiempo de recuperación de 1 cm³ de éter y aunque se empleó menor cantidad de n-butanol, comparativamente se acortó más el tiempo -- que cuando se empleó .1 cm³ de n-butanol.

Tabla No. XVI	ETHER ETILICO		n-BUTANOL AL 8%	
Dosis mg/g.	1 cm ³	1.5 cm ³	.1 cm ³	0.05 cm ³
M	14'10"	12'20"	3'42"	50"
	12'37"	3'57"	1'35"	
	n-BUTANOL AL 8% .1 cm ³ Y ETHER ETILICO		n-BUTANOL AL 8% .05 cm ³ Y ETHER ETILICO	
Dosis mg/g.	1 cm ³	1.5 cm ³	1 cm ³	
M.	3'20"	9'45"	1'48"	
	1'21"	1' 22"	33"	

ACCION DEL BUTANODIOL 1-3 AL 20% SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION A LA HIPNOSIS DEL PENTOBARBITAL SODICO

En la Tabla No. XVII y Gráfica No. 17 se anotan los datos obtenidos en este grupo de 102 experimentos y en los cuales se puede apreciar cómo el butanodiol 1-3 acortó el tiempo de inducción a la hipnosis de 0.20, 0.40 y 0.60 mg/g. de pentobarbital sódico; proporcionalmente mientras más alta fue la dosis de pentotal sódico el butanodiol 1-3 acortó más el tiempo de inducción.

Tabla No. XVII	PENTOBARBITAL SODICO			BUTANODIOL 1-3 AL 20%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.4 cm ³
M.	1'19"	1'16"	16"	24"
	51"	1'10"	15"	5.4"
No. de Rat.	18	12	12	6

PENTOBARBITAL SODICO Y BUTANODIOL 1-3			
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60
M.	14'4"	10"	5"
	1.3"	3"	-
No. de Rat.	6	6	6

El butanodiol 1-3 al 20% a la dosis de .04 cm³ produjo hipnosis en 24". 0.4 cm³ de butanodiol 1-3 al 50% produjo hipnosis en 11'.

ACCION DEL BUTANODIOL 1-3 AL 20% SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL PENTOBARBITAL SODICO.

El butanodiol 1-3 prolongó el tiempo de recuperación de 0.40 y 0.60 mg/g. de pentobarbital sódico y disminuyó el tiempo de recuperación de 0.20, como se puede apreciar en la Tabla No. XVIII y Gráfica No. 18.

Tabla No. XVIII	PENTOBARBITAL SODICO			BUTANODIOL 1-3 AL 20%
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.4 cm ³
M.	17'30"	43'54"	99'30"	2'22"
	11'54"	55'8"	60'52"	29"

PENTOBARBITAL SODICO Y BUTANODIOL 1-3			
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60
M.	4'48"	111'	138'30"
	2'36"	14'26"	3'32"

0.4 cm³ de butanodiol 1-3 al 50% produjo hipnosis durante 24

ACCION DEL TETRAMETILENGLICOL AL 8% SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION HIPNOTICA DEL PENTOBARBITAL SODICO

En la Tabla No. XIX y Gráfica No. 19, se puede apreciar cómo 0.1 cm³ de tetrametilenglicol al 8% acorta el tiempo de inducción a la hipnosis de 0.40, 0.60 y 0.80 mg/g. de pentobarbital sódico. Proporcionalmente el acortamiento es mayor mientras es más grande la dosis de pentobarbital sódico.

Tabla No. XIX	PENTOBARBITAL SODICO.			TETRAMETILENGLICOL
	Dosis mg/g.	0.40	0.60	0.80
M.	1'16"	16"	22"	-
	1'10"	15"	24"	-
No. de Rat.	12	12	6	6

PENTOBARBITAL SODICO Y TETRAMETILENGLICOL

Dosis mg/g.	0.40	0.60	0.80
M.	29"	10"	5"
	18"	2"	-
No. de Rat.	6	6	6

El tetrametilenglicol al 8% y a la dosis de .1 cm³ no produjo hipnosis; el 20% sí produjo hipnosis y el tiempo de inducción depende de la dosis administrada.

0.1 cm ³	8'40"
0.2 cm ³	14"
0.4 cm ³	.08"

ACCION DEL TETRAMETILENGLICOL AL 8% SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL PENTOBARBITAL SODICO.

Cómo se puede apreciar en la Tabla No. XX y Gráfica No. 20, - 0.1 cm³ de tetrametilenglicol al 8% prolongó el tiempo de recuperación de 0.20, 0.40 y 0.60 de pentobarbital sódico. El alargamiento fue proporcionalmente mayor mientras más pequeña fue la do

sis de pentobarbital.

Tabla No. XX	PENTOBARBITAL SODICO			TETRAMETILENGLICOL AL 8% ³
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60	0.4 cm ³
M.	17'30"	55'8"	99'30"	-
	11'54"	43'54"	60'52"	-

PENTOBARBITAL SODICO Y TETRAMETILENGLICOL			
Dosis mg/g.	0.20	0.40	0.60
M.	15'10"	215'50"	213'50"
	17'43"	80'42"	55' 1"

Cuando se empleó 0.2 cm³ de tetrametilenglicol al 8% también se prolongó el tiempo de recuperación de 0.20 y 0.40 de pentobarbital sódico y 0.2 cm³ de tetrametilenglicol al 8% produjo hipnosis durante 145".

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO INHALADO SOBRE LA INDUCCION HIPNOTICA DEL PENTOTAL SODICO.

Cómo se puede apreciar en la Tabla No. XXI y Gráfica No. 21, 0.85 cm³ de alcohol etílico inhalado alargó el tiempo de inducción de 0.10, 0.20 y 0.40 de pentotal sódico, proporcionalmente fué mayor el alargamiento mientras más chica fué la dosis de pentotal.

Tabla No. XXI	PENTOTAL SODICO.			ALCOHOL ETILICO
Dosis mg/g.	0.10	0.20	0.40	0.85 cm ³
M.	6.6"	5"	3"	-
	2.5"	-	-	-
No. de Rat.	6	6	6	6

PENTOTAL SODICO Y ALCOHOL ETILICO			
Dosis	0.10	0.20	0.40
M.	3'45"	50"	5"
	1'19"	36"	-
No. de R.	6	6	6

El alcohol etílico inhalado no produjo hipnosis.

ACCION DEL ALCOHOL ETILICO INHALADO SOBRE EL
TIEMPO DE RECUPERACION DEL PENTOTAL SODICO.

En la Tabla No. XXII y Gráfica No. 22 se puede apreciar cómo el alcohol etílico prolongó el tiempo de recuperación de 0.10 y 0.20 mg./g. de pentotal sódico y aumentó la acción letal de la dosis de 0.40 de pentotal sódico.

Tabla No. XXII	PENTOTAL SODICO			ALCOHOL ETILICO
Dosis mg/g.	0.10	0.20	0.40	.85 cm ³
M.	6'56"	90'	261'30"	-
	5'27"	2'57"	12'1"	-
PENTOTAL SODICO Y ALCOHOL ETILICO				
Dosis mg./g.	0.10	0.20	0.40	
M.		48'15"	104'20"	-
		22'35"	15'6"	-

0.40 mg/g. de pentotal sódico produjo hipnosis durante 261'30"
Esta misma dosis más .85 cm³ de alcohol etílico inhalado produjo l. muerte del 100% de los animales experimentados.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Sinergismo o potenciación sinérgica es la acción cooperativa de dos fármacos o drogas cuyo efecto total es mayor a la suma de los efectos que las drogas tienen independientemente. (12) Cuando la acción combinada de dos drogas es menor a la suma algebraica del efecto de cada una de ellas, hablamos de antagonismo y - cuando la acción de dos drogas combinadas es igual a la suma algebraica de los efectos de cada una de ellas, hablamos de adición, sumación o simple potenciación. (13 y 14)

Desde hace tiempo se ha puesto atención sobre el efecto de diferentes agentes en la intensidad y duración de la acción depresora de los barbitúricos sobre el sistema nervioso central. Hasta el momento, debido a que las pruebas han sido hechas en diferentes animales así como las conclusiones divergentes entre los - autores, hace difícil la interpretación comparativa de la bibliografía a la luz de las definiciones antes mencionadas. El problema se complica cuando las drogas en estudio tienen acción depresora sobre el sistema nervioso central, ya que es difícil saber si hay sinergismo o sólo existe adición o sumación de efectos. Ahora bien, aunque algunos autores como Dille G. M. y Ahlquist (9) y Sandberg claman la existencia del sinergismo entre los barbitúricos y alcohol etílico, no han prestado atención a que el sinergismo y el antagonismo dependen: 1o.- De la constitución química - de los barbitúricos y de los alcoholes empleados. 2o.- De las - dosis empleadas de los fármacos en estudio y 3o.- De la vía de - administración que indudablemente influye sobre sus acciones.

Nuestros resultados experimentales muestran que la constitución química, la dosis y la vía de administración influyen sobre el grado de sinergismo y de antagonismo.

El alcohol etílico inhalado y 0.20 mg./g., 0.60 mg./g. de pentobarbital o bien 0.10 mg./g., 0.20 mg./g. y 0.40 mg./g. de pentotal fueron antagonicos en la inducción hipnótica, como se puede apreciar en las Gráficas Nos, 7 y 21.

El alcohol etílico inhalado y 0.40 mg./g., 0.60 mg./g., 0.80 mg./g. de pentobarbital sódico fueron también antagonicos en la duración del tiempo de recuperación, cómo se puede apreciar en la Gráfica No. 8 ya que la duración del tiempo de recuperación cuando se emplea pentobarbital y alcohol etílico, es menor que cuando se emplea solamente el pentobarbital sódico. Por el contrario, el alcohol etílico inhalado es sinérgico con 0.10 mg./g., 0.20 mg./g. y 0.40 mg./g. de pentotal sódico como se puede apreciar en la Gráfica No. 22. El alcohol etílico aumentó la duración del tiempo de recuperación para las dosis de 0.10 mg./g. y 0.20 mg./g. de pentotal sódico y produjo la muerte del 100% de los ratones cuando se empleó con 0.40 mg./g. de pentotal. El pentotal sódico a la dosis de 0.40 mg./g. no mató ningún ratón.

El n-butanol por vía endovenosa acorta el tiempo de inducción del pentotal sódico. (Gráfica No. 13) El n-butanol al 8% es antagonico con el pentotal sódico pues disminuye considerablemente el tiempo de recuperación. (Gráfica No. 14)

De lo anterior, podemos concluir que el sinergismo y antagonismo entre los alcoholes y los barbitúricos depende de la constitución química tanto de éstos como de aquéllos. El alcohol etílico

co fué antagónico con el pentobarbital sódico y sinérgico con el pentotal sódico. El n-butanol es antagónico tanto con el pentotal sódico como con el pentobarbital sódico.

El butanodiol 1-3 (Gráfica No. 17), el tetrametilenglicol -- (Gráfica No. 19) y el n-butanol (Gráfica No. 9) endovenosos acortan el tiempo de inducción hipnótica del pentobarbital sódico a las dosis estudiadas. Por el contrario, el alcohol etílico prolonga este tiempo con las dosis de 0.9 mg./g., 0.40 mg./g. de -- pentobarbital y acorta el tiempo de inducción de 0.60 mg./g. y de 0.80 mg./g. como se aprecia en la Gráfica No. 5.

El butanodiol 1-3 y el tetrametilenglicol endovenosos son sinérgicos con el pentobarbital sódico pues prolongan la duración del tiempo de recuperación, como se aprecia en las Gráficas Nos. 18 y 20. Por el contrario, el alcohol etílico endovenoso y el n-butanol son antagónicos con las dosis de pentobarbital sódico estudiadas. Véanse las Gráficas Nos. 6 y 10.

La diferente concentración de alcohol etílico influye sobre la inducción hipnótica del pentobarbital sódico. El alcohol etílico inhalado o administrado al 8% por vía endovenosa, prolonga la inducción del pentobarbital sódico como se aprecia en las Gráficas Nos. 7 y 5. Las concentraciones de alcohol etílico al 15% y al 20% endovenosas, por el contrario, disminuyen el tiempo de inducción hipnótica del pentobarbital. Ver Gráficas Nos. 1 y 3.

El tiempo de recuperación del pentobarbital sódico es modificado según la concentración de alcohol etílico administrado. El alcohol etílico inhalado es antagónico con el pentobarbital (Gráfica No. 8). El alcohol etílico al 8% endovenoso también es an-

tagónico. A medida que se aumenta la concentración de alcohol etílico por vía endovenosa, vá siendo más frecuente el sinergismo.

(Gráficas Nos. 2 y 4) Es posible que si hubiéramos dado mayores concentraciones de etanol hubiésemos obtenido sinergismo para todas las dosis de pentobarbital estudiadas, pero al emplear concentraciones superiores al 20%, ocasionaríamos una serie de fenómenos indeseables secundarios que harían poco prácticas nuestras conclusiones, ya que nunca se administra por vía endovenosa concentraciones de alcohol etílico superiores al 20%.

El n-butanol al 8% endovenoso a las dosis de 0.1 cm³ y 0.05 -- cm³ disminuyó el tiempo de inducción hipnótica del pentobarbital a las dosis estudiadas. (Gráficas Nos. 9 y 10) Ambas dosis de n-butanol fueron antagónicas respecto a la duración del tiempo de recuperación de 0.80 mg./g., 0.60 mg./g. y 0.40 mg./g. de pentobarbital; 0.1 cm³ de n-butanol redujo el tiempo de inducción hipnótica del fenobarbital, como se aprecia en la Gráfica No. 17 y aumentó en forma sinérgica el tiempo de recuperación de 0.40 mg./g. y 0.60 mg./g. de pentobarbital. (Gráfica No. 18) El pentobarbital sódico a las dosis de 0.20 mg./g. fué antagónico con el butanodiol 1-3.

El tetrametilenglicol y el pentobarbital sódico son sinérgicos con todas las dosis estudiadas, como se puede apreciar en las Gráficas Nos. 19 y 20, ya que disminuye el tiempo de inducción hipnótica y aumenta el tiempo de recuperación en forma sinérgica.

Con objeto de conocer la interacción entre el n-butanol al 8% y otro depresor del sistema nervioso central, utilizamos el éter etílico. El etanol redujo el tiempo de hipnosis de 1 cm³ y 1.5 -- cm³ de éter etílico inhalado. (Gráfica No. 15) El n-butanol es -

antagónico con el éter etílico pues reduce el tiempo de recuperación, como se aprecia en la Gráfica No. 16.

Todos los datos anteriores podemos resumirlos en la siguiente Tabla:

COMBINACION Y DOSIS	EFECTO SOBRE EL TIEMPO DE INDUCCION Y RECUPERACION	
Pentobarbital y alcohol etílico inhalado	Antagonismo	Antagonismo
Pentotal y alcohol etílico inhalado	Antagonismo	Sinergismo
Vía endovenosa: Pentobarbital y alcohol etílico al 8%	Antagonismo	Antagonismo
Pentobarbital 0.20 mg./g. y alcohol etílico al 15%	Sinergismo	Sinergismo
Pentobarbital 0.40 mg./g. y alcohol etílico al 15%	Sinergismo	Sinergismo
Pentobarbital 0.60 y 0.80 mg./g. y alcohol etílico al 15%	-----	Antagonismo
Pentobarbital 0.20, 0.40 y 0.80 mg./g. y alcohol etílico al 20%	Sinergismo	Sinergismo
Pentobarbital 0.60 mg./g. y alcohol etílico al 20%	Sinergismo	Antagonismo
Pentotal sódico y n-butanol al 8%	Sinergismo	Antagonismo
Pentobarbital 0.20 mg./g. y 0.05 cm ³ de butanol al 8%	-----	Sinergismo
Pentobarbital 0.40, 0.60 y 0.80 mg./g. y 0.05 cm ³ de n-butanol	-----	Antagonismo
Pentobarbital y n-butanol 0.1 al 8%	-----	Antagonismo
Pentobarbital 0.40 y 0.60 mg./g. y butanodiol 1-3	Sinergismo	Sinergismo
Pentobarbital 0.20 mg./g. y butanodiol 1-3	Sinergismo	Antagonismo
Pentobarbital y tetrametilenglicol	Sinergismo	Sinergismo

R E S U M E N

- 1.- Se estudia la relación antagonica y sinérgica entre diferentes dosis de pentobarbital sódico y pentotal sódico con los alcoholes (Etanol y n-butanol) y polialcoholes (Butang diol 1-3 y Tetrametilenglicol) sobre el tiempo de inducción hipnótica y el tiempo de recuperación en ratones.
- 2.- La vía de administración, el tipo de barbitúrico, el tipo de alcohol y las dosis influyen sobre el antagonismo y sinergismo entre barbitúricos y alcoholes.
- 3.- El pentobarbital sódico endovenoso y alcohol etílico inhalado son antagonicos sobre el tiempo de inducción hipnótica y el tiempo de recuperación.
- 4.- El pentotal sódico endovenoso y el alcohol etílico inhalado son antagonicos sobre el tiempo de inducción hipnótica y sinérgicos sobre el tiempo de recuperación.
- 5.- El pentobarbital sódico y el alcohol etílico al 8% endovenosos son antagonicos sobre el tiempo de inducción y el tiempo de recuperación.
- 6.- El pentobarbital sódico a dosis bajas y el alcohol etílico al 15% endovenosos son sinérgicos sobre el tiempo de inducción y el tiempo de recuperación.
- 7.- El pentobarbital sódico a dosis altas y el alcohol etílico al 15% endovenosos son antagonicos sobre el tiempo de recuperación.
- 8.- A medida que se vá aumentando la concentración de alcohol etílico, vá siendo más frecuente el sinergismo para las diferentes dosis del pentobarbital sódico estudiadas.

- 9.- Las dosis bajas de pentobarbital sódico y el n-butanol al 8% endovenosos son sinérgicos sobre el tiempo de recuperación, mientras que las dosis altas de pentobarbital y el n-butanol son antagónicas.
- 10.- Las dosis bajas de pentobarbital y el butanodiol 1-3 endovenosos son antagónicos. Las dosis altas de pentobarbital y el butanodiol 1-3 son sinérgicos.
- 11.- Todas las dosis de pentobarbital sódico estudiadas y el tetrametilenglicol endovenosos fueron sinérgicos.
- 12.- El éter etílico inhalado y el n-butanol endovenoso al 8% son antagónicos.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Allegri. Boll. soc. ital. biol. sper. 10, 48, 1935.
- 2.- Carriere, Muriez y Willoquet. Comp. rend. soc. Biol. 116, 188, 1934.
- 3.- Jetter. J. W. y R. Mc'Lean. Arch. Path. 36, 112, 1943.
- 4.- Seeberg. V. P. y J. M. Dille. J. Amer. Pharm. Ass. 39, 133, 1943.
- 5.- Ramsay H. y H. B. Haag. J. Pharmacol 88, 313, 1946.
- 6.- Olzycka. Comp. rend. Soc. Biol. 201, 796, 1935.
- 7.- Olzycka. Comp. rend. Soc. Biol. 202, 1107, 1936.
- 8.- Sanberg. Acta Physiol scan. 5, 311, 1951.
- 9.- Dille J. M. y Ahlquist R. F. J. Pharmacol. 61, 385, 1937.
- 10.- Nava A., Lozano E., Comesaña F. y Galimberti J. En prensa.
- 11.- Nava A., Lozano E. y Comesaña F. En prensa.
- 12.- Webster. New International Dictionary. 2a. Ed. 1948.
- 13.- Jawetz E. y Zunnison J. B. Pharmacological Reviews 5, 175, 1953.
- 14.- Veldstra H. Pharmacological Review 8, 339, 1956.

Gráfica N°1

Etanol al 20% .l.cm³
y Pentobarbital
TIEMPO PARA HIPNOSIS

1. Pentobarbital 30 mg/kg
2. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³
3. Pentobarbital 40 mg/kg
4. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³
5. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³
6. Pentobarbital 40 mg/kg
7. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³
8. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³
9. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³
10. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³
11. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³
12. Alcohol Etílico al 20% .l.cm³

2

30

40

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

150

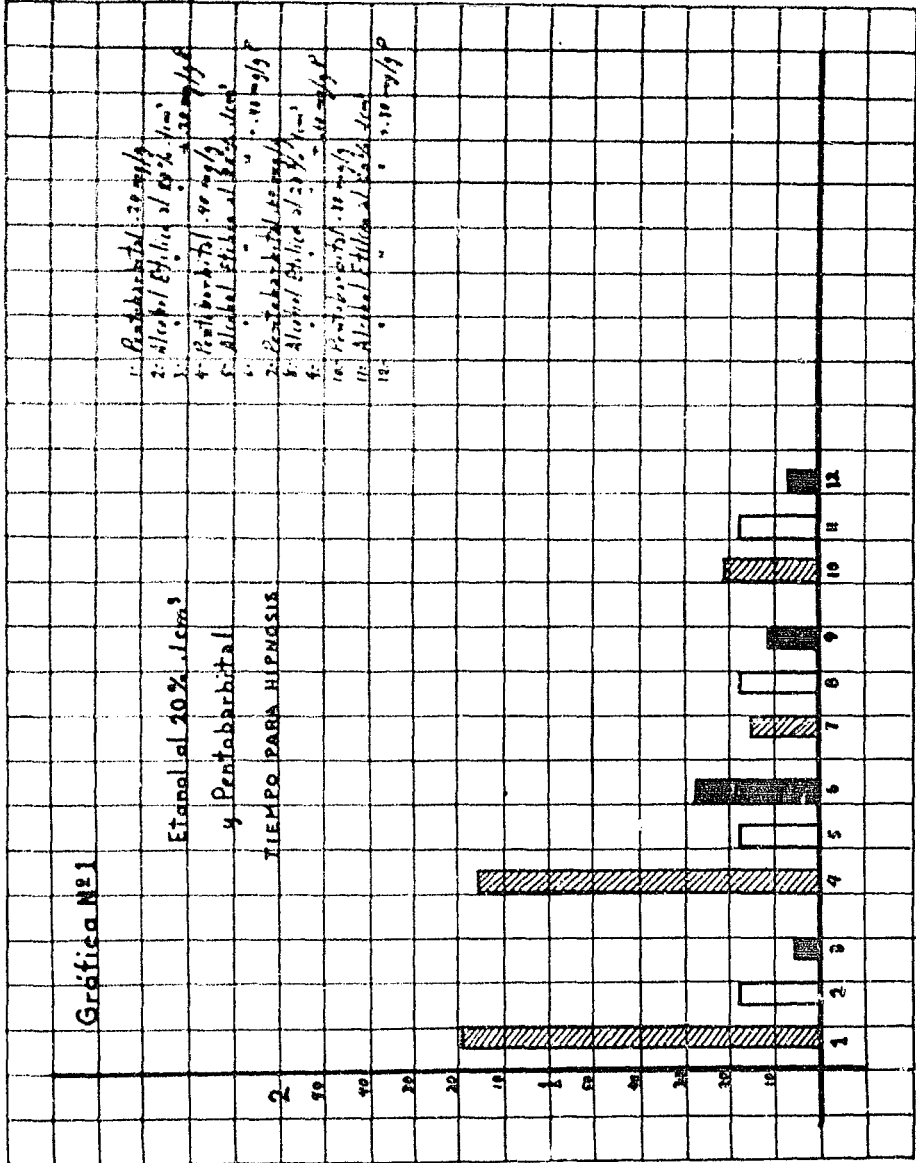
160

170

180

190

200

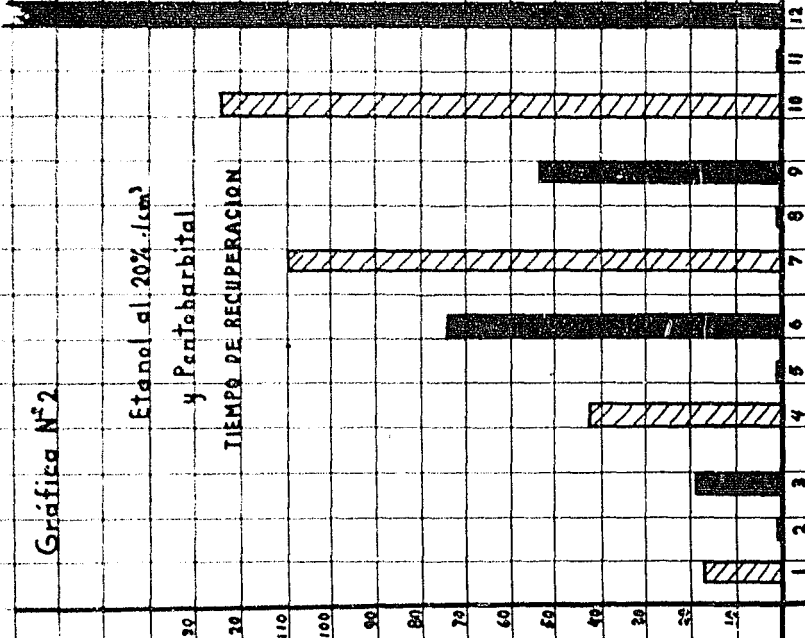


Gráfica N°2

Etanol al 20% /cm³
y Pentobarbital

TIEMPO DE RECUPERACION

- 1. Pentobarbital 20mg/kg
- 2. Alcohol Etílico al 20% /cm³
- 3. Pentobarbital 40 mg/kg
- 4. Alcohol Etílico al 20% /cm³
- 5. Alcohol Etílico al 20% /cm³
- 6. Pentobarbital 40 mg/kg
- 7. Alcohol Etílico al 20% /cm³
- 8. Pentobarbital 60 mg/kg
- 9. Alcohol Etílico al 20% /cm³
- 10. Alcohol Etílico al 20% /cm³
- 11. " " " "
- 12. " " " "

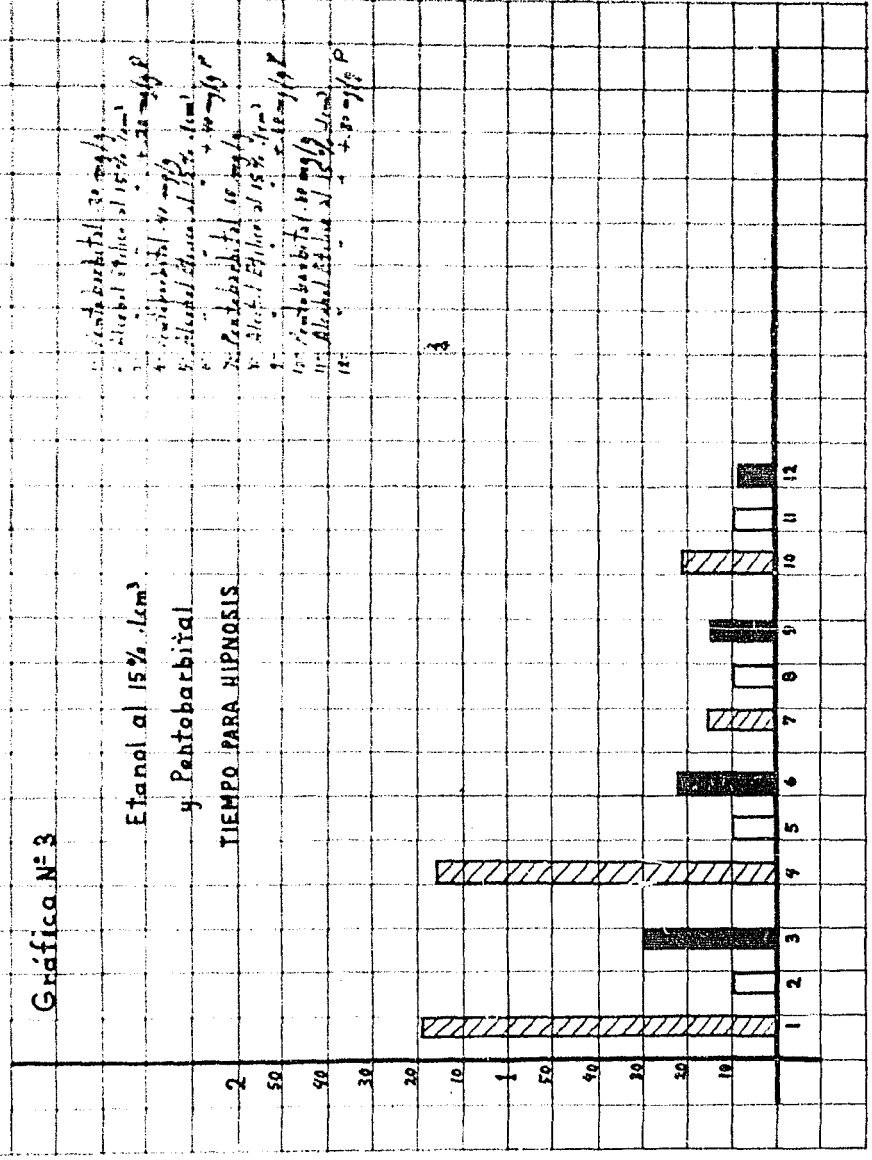


Gráfica N° 3

Etanol al 15% .Lcm³
 y Pentobarbital

TIEMPO PARA HIPNOSIS

- 1. Etanol al 15% .Lcm³
- 2. Pentobarbital 40 mg/100g
- 3. Etanol al 15% .Lcm³
- 4. Pentobarbital 10 mg/100g
- 5. Etanol al 15% .Lcm³
- 6. Pentobarbital 10 mg/100g
- 7. Etanol al 15% .Lcm³
- 8. Pentobarbital 10 mg/100g
- 9. Etanol al 15% .Lcm³
- 10. Pentobarbital 10 mg/100g
- 11. Etanol al 15% .Lcm³
- 12. Pentobarbital 10 mg/100g

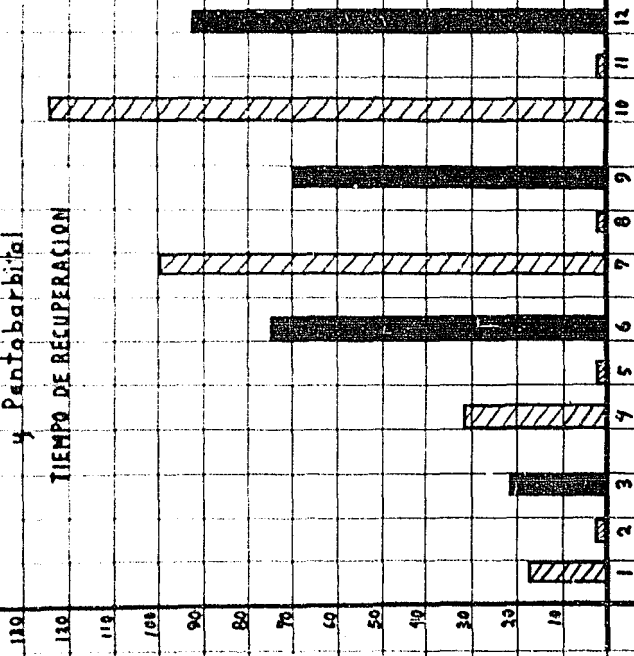


Gráfica N° 4

Etanol al 15% μm^3
y Pentobarbital

TIEMPO DE RECUPERACION

- 1. Pentobarbital 20 mg/kg
- 2. Alcohol Etílico al 15% μm^3 + 20 mg/kg P
- 3. Pentobarbital 20 mg/kg + 20 mg/kg P
- 4. Alcohol Etílico al 15% μm^3 + 20 mg/kg P
- 5. Alcohol Etílico al 15% μm^3 + 20 mg/kg P
- 6. Pentobarbital 20 mg/kg + 20 mg/kg P
- 7. Alcohol Etílico al 15% μm^3 + 20 mg/kg P
- 8. Pentobarbital 20 mg/kg + 20 mg/kg P
- 9. Alcohol Etílico al 15% μm^3 + 20 mg/kg P
- 10. Alcohol Etílico al 15% μm^3 + 20 mg/kg P
- 11. Alcohol Etílico al 15% μm^3 + 20 mg/kg P
- 12. Alcohol Etílico al 15% μm^3 + 20 mg/kg P

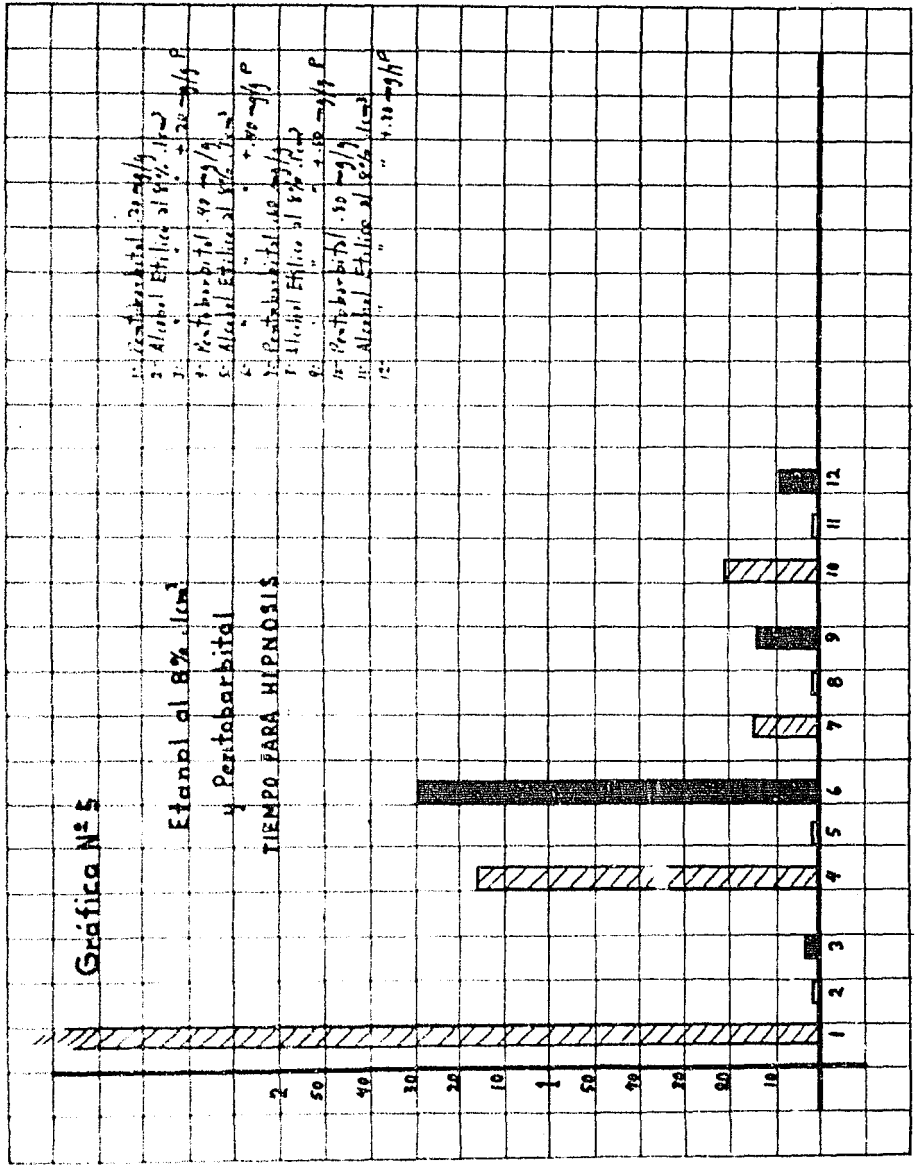


Gráfica N° 5

Etanol al 8% / cm³
 y Pentobarbital

TIEMPO PARA HIPNOSIS

- 1. Pentobarbital 20 mg/kg
- 2. Alcohol Etílico al 8% / cm³
- 3. " " " " " " " "
- 4. Pentobarbital 40 mg/kg
- 5. Alcohol Etílico al 8% / cm³
- 6. " " " " " " " "
- 7. Pentobarbital 40 mg/kg
- 8. Alcohol Etílico al 8% / cm³
- 9. " " " " " " " "
- 10. Pentobarbital 40 mg/kg
- 11. Alcohol Etílico al 8% / cm³
- 12. " " " " " " " "



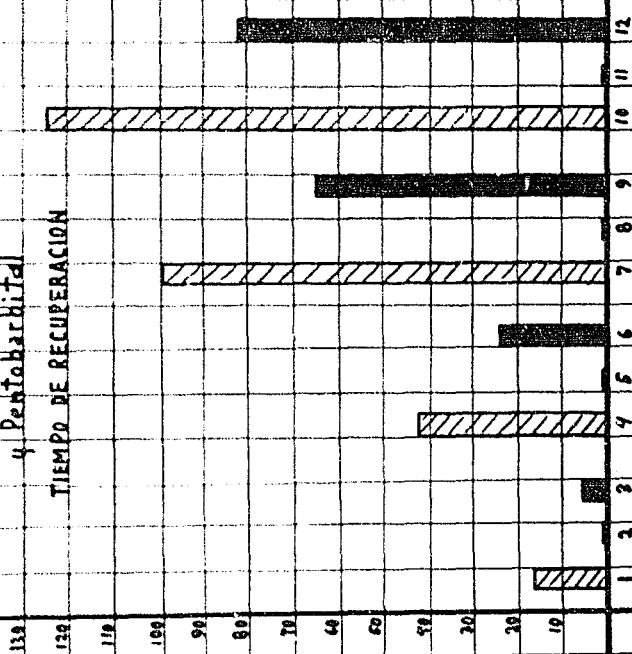
Gráfica N° 6

Etanol al 8% a 1 cm³

4 Pentobarbital

TIEMPO DE RECUPERACION

1. Etanol al 8% a 1 cm³
2. Etanol al 8% a 1 cm³
3. Etanol al 8% a 1 cm³
4. Etanol al 8% a 1 cm³
5. Etanol al 8% a 1 cm³
6. Etanol al 8% a 1 cm³
7. Etanol al 8% a 1 cm³
8. Etanol al 8% a 1 cm³
9. Etanol al 8% a 1 cm³
10. Etanol al 8% a 1 cm³
11. Etanol al 8% a 1 cm³
12. Etanol al 8% a 1 cm³

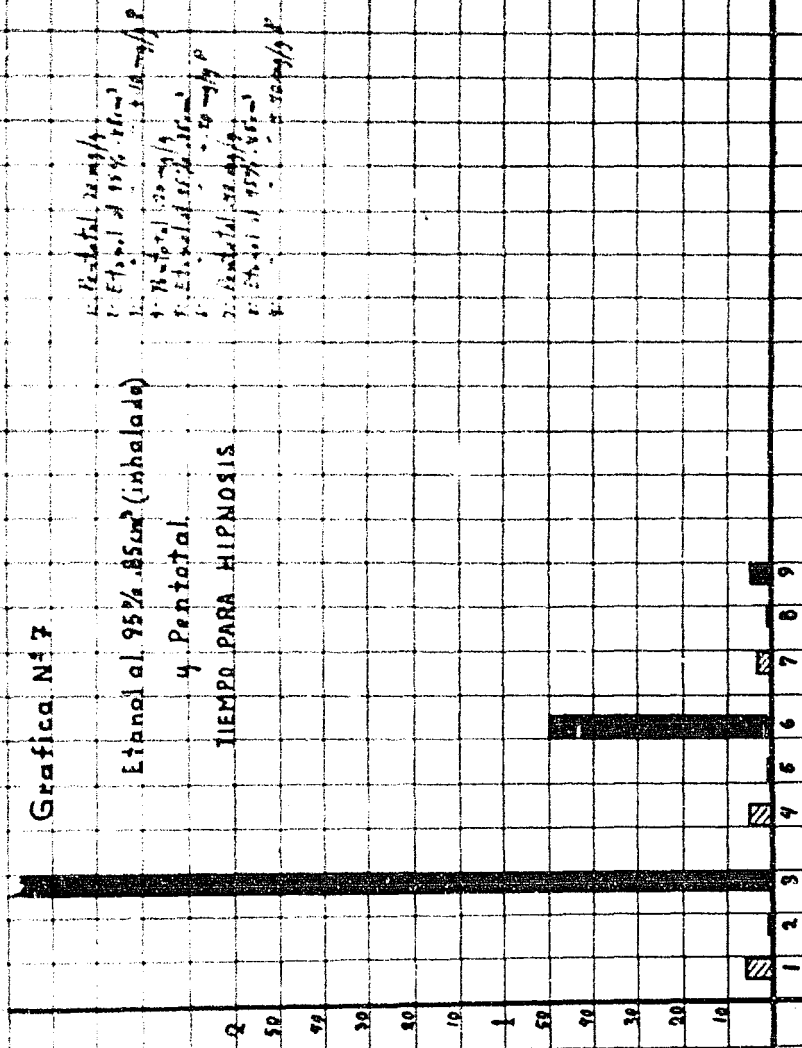


Grafica N° 7

Etanol al 95% .85cm³ (inhalaado)

4. Pentotal

TIEMPO PARA HIPNOSIS



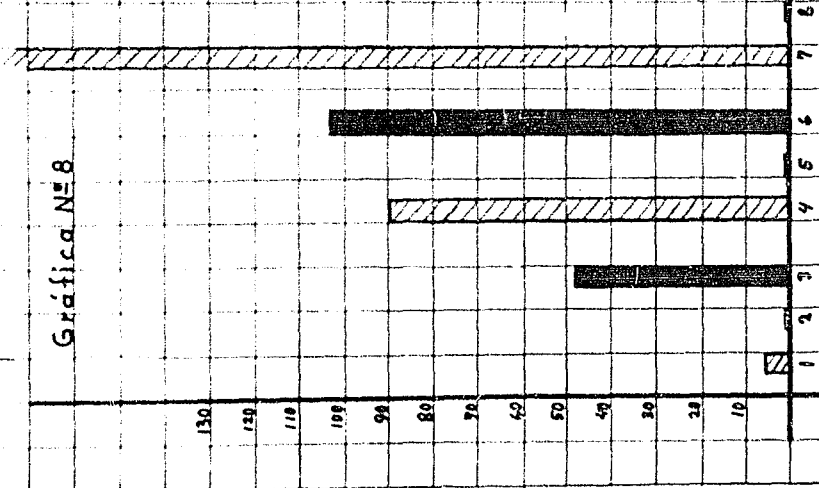
Etanol al 95% .85cm³ (inhalaado)
 Pentotal 20 mg/4
 Etanol al 95% .85cm³ (inhalaado)
 Pentotal 20 mg/4
 Etanol al 95% .85cm³ (inhalaado)
 Pentotal 20 mg/4

Gráfica N° 8

1. Pentotal 12 mg/kg
2. Etanol al 95% .85 cm³
3. Etanol al 95% .85 cm³
4. Etanol al 95% .85 cm³
5. Etanol al 95% .85 cm³
6. Etanol al 95% .85 cm³
7. Etanol al 95% .85 cm³
8. Etanol al 95% .85 cm³

Etanol al 95% .85 cm³ (inhalação)
y Pentotal

TIEMPO DE RECUPERACION

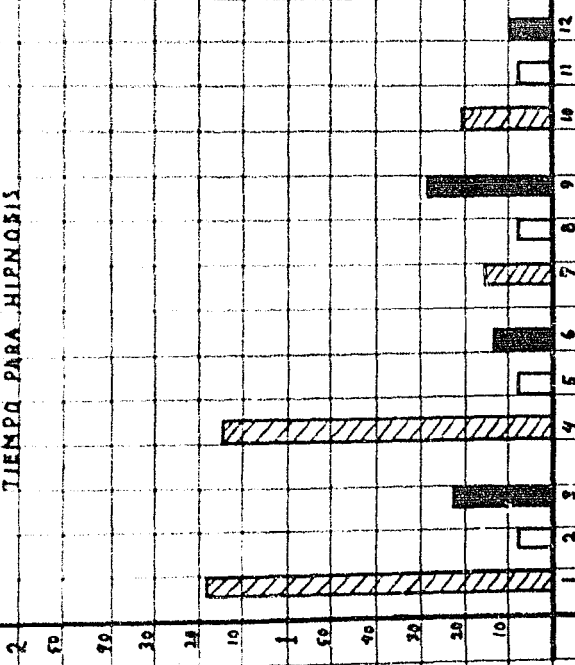


Gráfica N° 9

n Butanol al 8% / cm³
y Pentobarbital

TIEMPO PARA HIPNOSIS

1. Pentobarbital 10 mg/g
2. Butanol al 8% / cm³
3. Pentobarbital 10 mg/g
4. Butanol al 8% / cm³
5. Pentobarbital 10 mg/g
6. Butanol al 8% / cm³
7. Pentobarbital 10 mg/g
8. Butanol al 8% / cm³
9. Pentobarbital 10 mg/g
10. Butanol al 8% / cm³
11. Pentobarbital 10 mg/g
12. Butanol al 8% / cm³



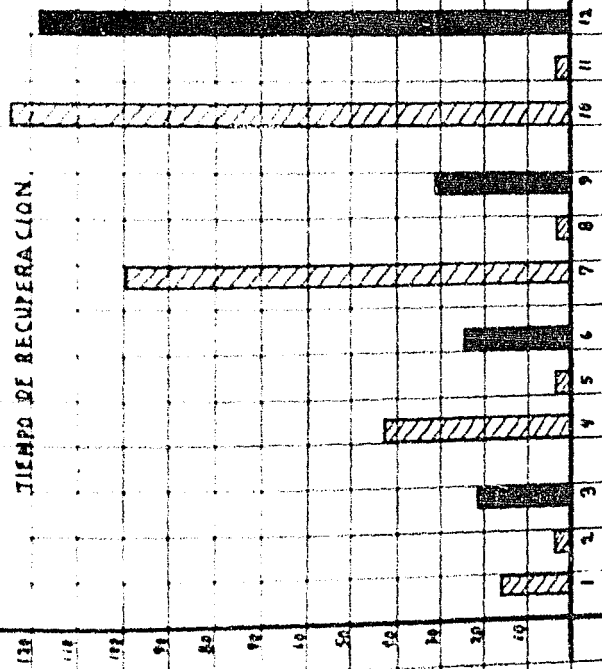
Gráfica N° 10.

n. Butanol al 2% / cm.

y Pentobarbital.

TIEMPO DE RECUPERACION.

1. Pentobarbital 100 mg/kg
 2. n. Butanol al 2% / cm.
 3. Pentobarbital 100 mg/kg
 4. n. Butanol al 2% / cm.
 5. Pentobarbital 100 mg/kg
 6. n. Butanol al 2% / cm.
 7. Pentobarbital 100 mg/kg
 8. n. Butanol al 2% / cm.
 9. Pentobarbital 100 mg/kg
 10. n. Butanol al 2% / cm.



Gráfica N.º II

n-Butanol al 8% .05cm³
 y Pentobarbital
 TIEMPO PARA HIPNOSIS

1. n-Butanol al 8% .05cm³
 2. Pentobarbital .05cm³
 3. n-Butanol al 8% .05cm³
 4. Pentobarbital .05cm³
 5. n-Butanol al 8% .05cm³
 6. Pentobarbital .05cm³
 7. n-Butanol al 8% .05cm³
 8. Pentobarbital .05cm³

2

50

40

30

20

10

0

50

40

30

20

10

0

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

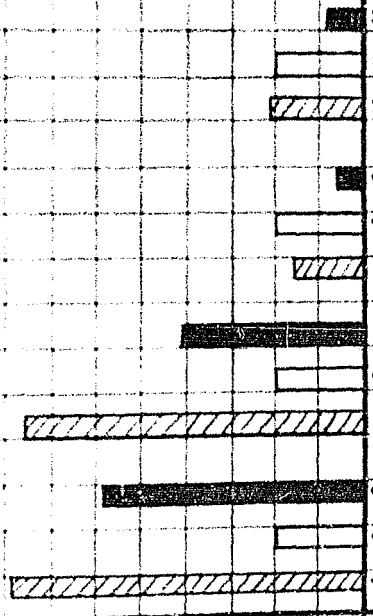


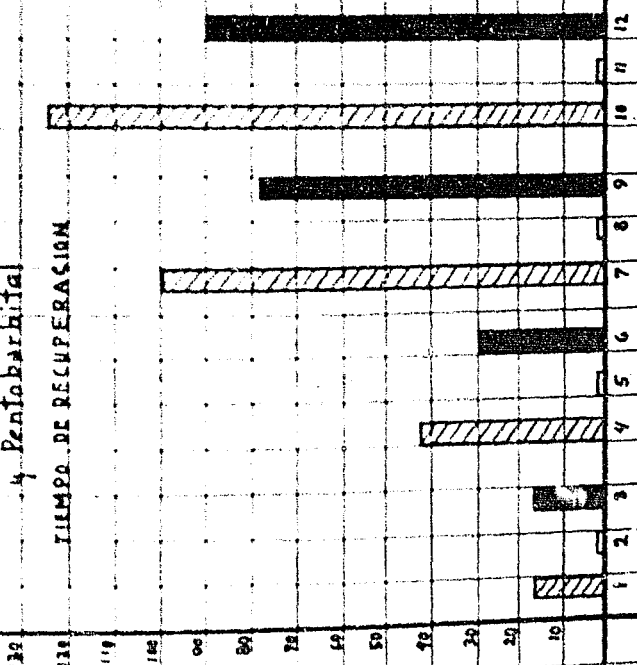
Gráfico N.º 12.

n-Butanol al 8% .05 cm?

y Pentobarbital

TIEMPO DE RECUPERACION

- 1. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 2. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 3. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 4. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 5. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 6. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 7. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 8. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 9. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 10. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 11. n-Butanol al 8% .05 cm?
- 12. n-Butanol al 8% .05 cm?



Gráfica N° 13

n-Butanol al 8% de Ca^{2+}

4-Pentafal

TIEMPO PARA HIPÓDISE

2

60

40

20

10

1

70

60

50

40

30

20

10

1. Etanol al 8% de Ca^{2+}
2. Etanol al 4% de Ca^{2+}
3. Etanol al 2% de Ca^{2+}
4. Etanol al 1% de Ca^{2+}
5. Etanol al 0.5% de Ca^{2+}
6. Etanol al 0.2% de Ca^{2+}
7. Etanol al 0.1% de Ca^{2+}
8. Etanol al 0.05% de Ca^{2+}
9. Etanol al 0.02% de Ca^{2+}
10. Etanol al 0.01% de Ca^{2+}

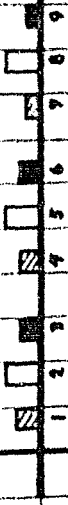


Gráfico Nº 19

1. Pentatol 100 mg
2. Pentatol 100 mg
3. Pentatol 100 mg
4. Pentatol 100 mg
5. Pentatol 100 mg
6. Pentatol 100 mg
7. Pentatol 100 mg
8. Pentatol 100 mg
9. Pentatol 100 mg

D. Batonal al 8% .1cm³
4. Pentatol

TIEMPO DE RECUPERACION

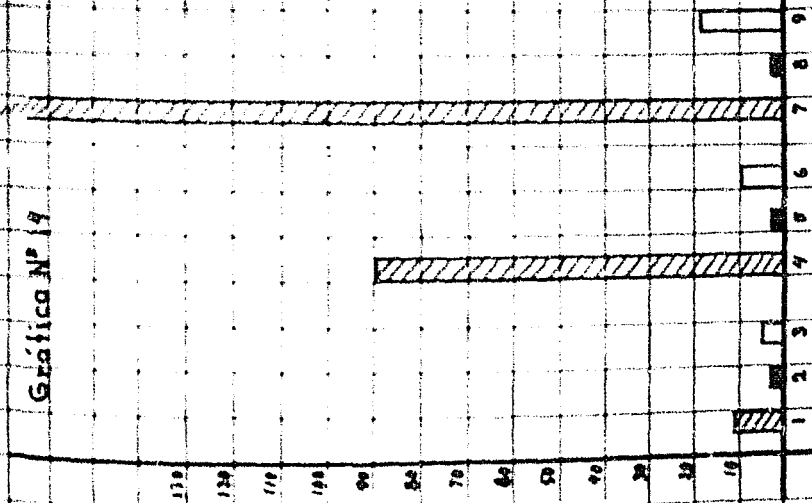


Gráfico Nº 15.

n-Butanol al 8%

y Eter Etílico

TIEMPO PARA HIPNOSIS

1. 100 mg de n-Butanol al 8% y 100 mg de Eter Etílico.
 2. 100 mg de n-Butanol al 8% y 200 mg de Eter Etílico.
 3. 100 mg de n-Butanol al 8% y 300 mg de Eter Etílico.
 4. 100 mg de n-Butanol al 8% y 400 mg de Eter Etílico.
 5. 100 mg de n-Butanol al 8% y 500 mg de Eter Etílico.
 6. 100 mg de n-Butanol al 8% y 600 mg de Eter Etílico.
 7. 100 mg de n-Butanol al 8% y 700 mg de Eter Etílico.
 8. 100 mg de n-Butanol al 8% y 800 mg de Eter Etílico.
 9. 100 mg de n-Butanol al 8% y 900 mg de Eter Etílico.

2

50

70

90

20

10

50

30

20

10

1

2

3

4

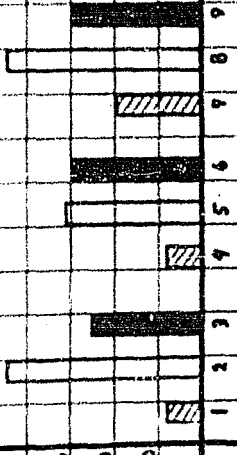
5

6

7

8

9



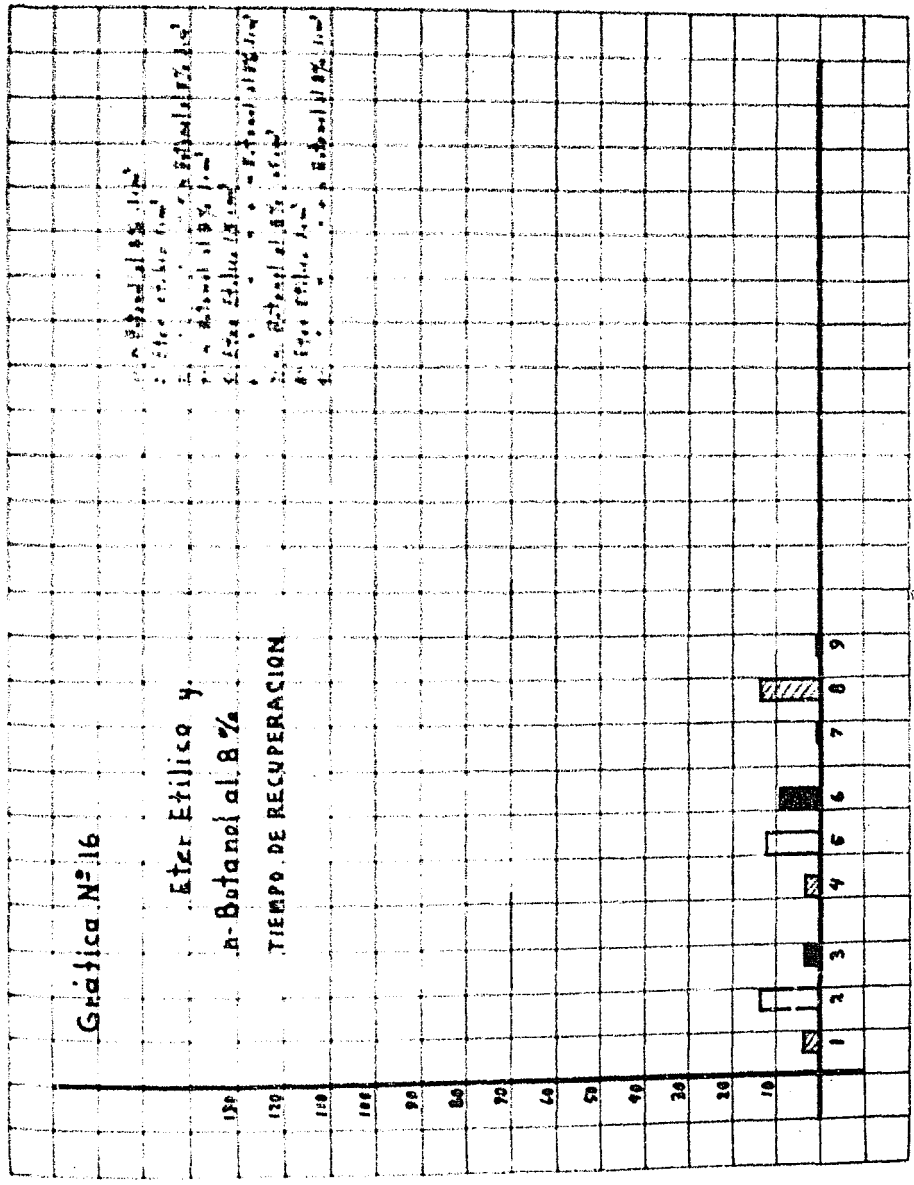
Gráfica N° 16

Eter Etilico y

n-Butanol al 8%

TIEMPO DE RECUPERACION

1. Etanol al 8% 100
2. Eter etilico 100
3. n-Butanol al 8% 100
4. Etanol al 8% 100
5. Eter etilico 100
6. n-Butanol al 8% 100



Gráfica N° 12

Butamediol. 1:1
 y Pentobarbital

TIEMPO PARA HIPNOSIS

1. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 2. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 3. Pentobarbital 1:1 al 20% 10 mg/ml
 4. Pentobarbital 1:1 al 20% 10 mg/ml
 5. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 6. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 7. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 8. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 9. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 10. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 11. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml
 12. Butamediol. 1:1 al 20% 10 mg/ml

2

50

40

30

20

10

0

50

40

30

20

10

1

2

3

4

5

6

7

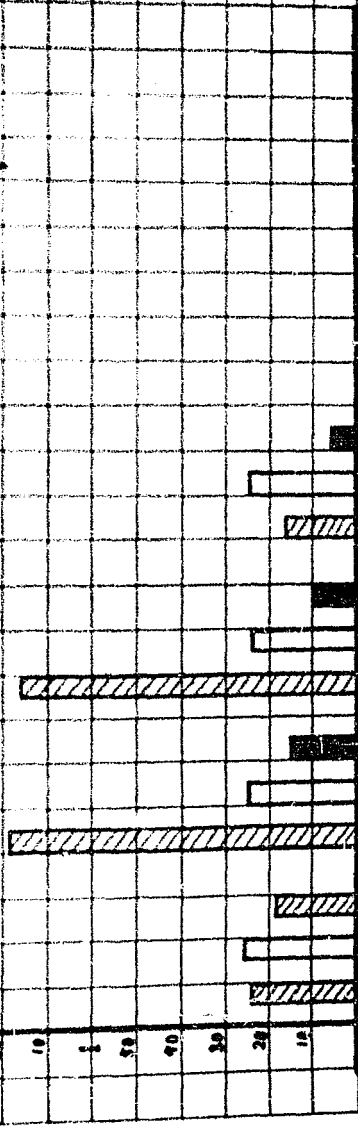
8

9

10

11

12

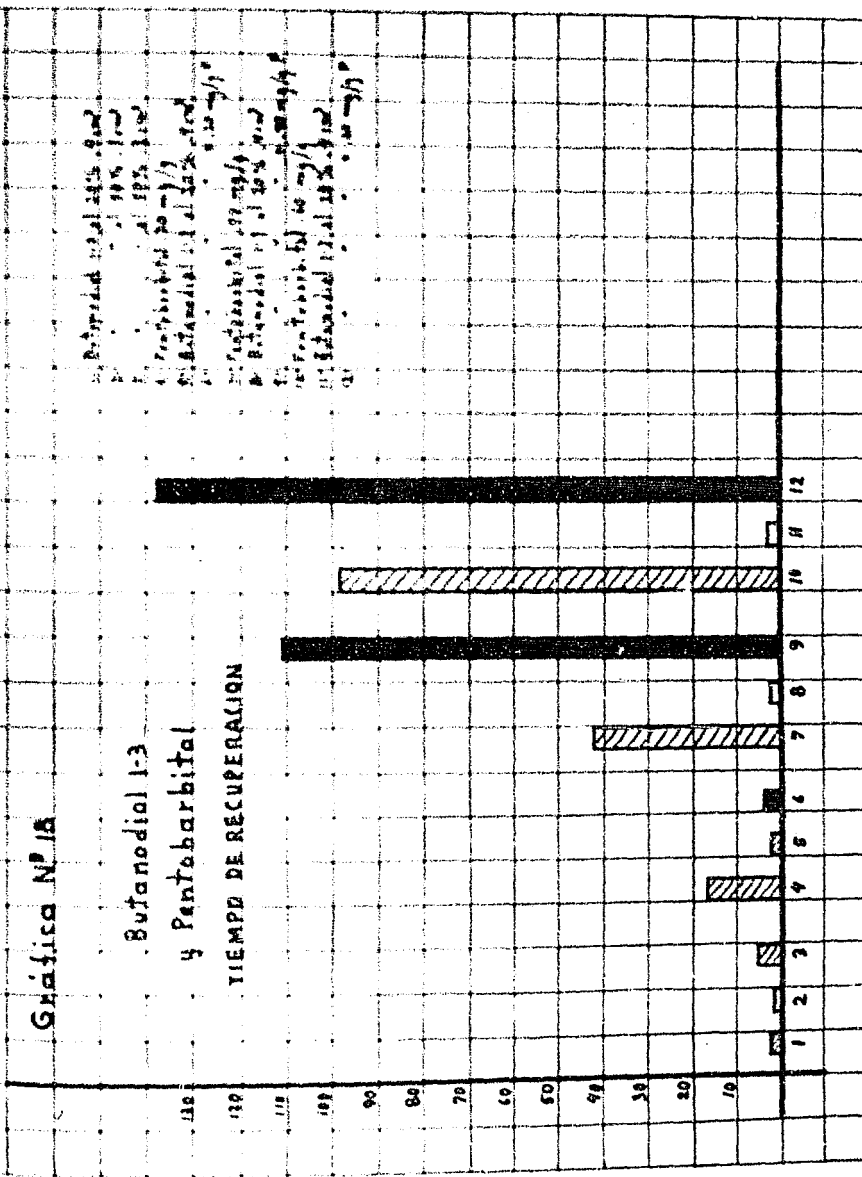


Gráfica N° 1A

Butanodiol 1-3
y Pentobarbital

TIEMPO DE RECUPERACION

1. Butanodiol 1-3 al 25% 100 mg
 2. Butanodiol 1-3 al 25% 100 mg
 3. Pentobarbital 50 mg
 4. Butanodiol 1-3 al 25% 100 mg
 5. Pentobarbital 50 mg
 6. Butanodiol 1-3 al 25% 100 mg
 7. Pentobarbital 50 mg
 8. Butanodiol 1-3 al 25% 100 mg
 9. Pentobarbital 50 mg
 10. Butanodiol 1-3 al 25% 100 mg

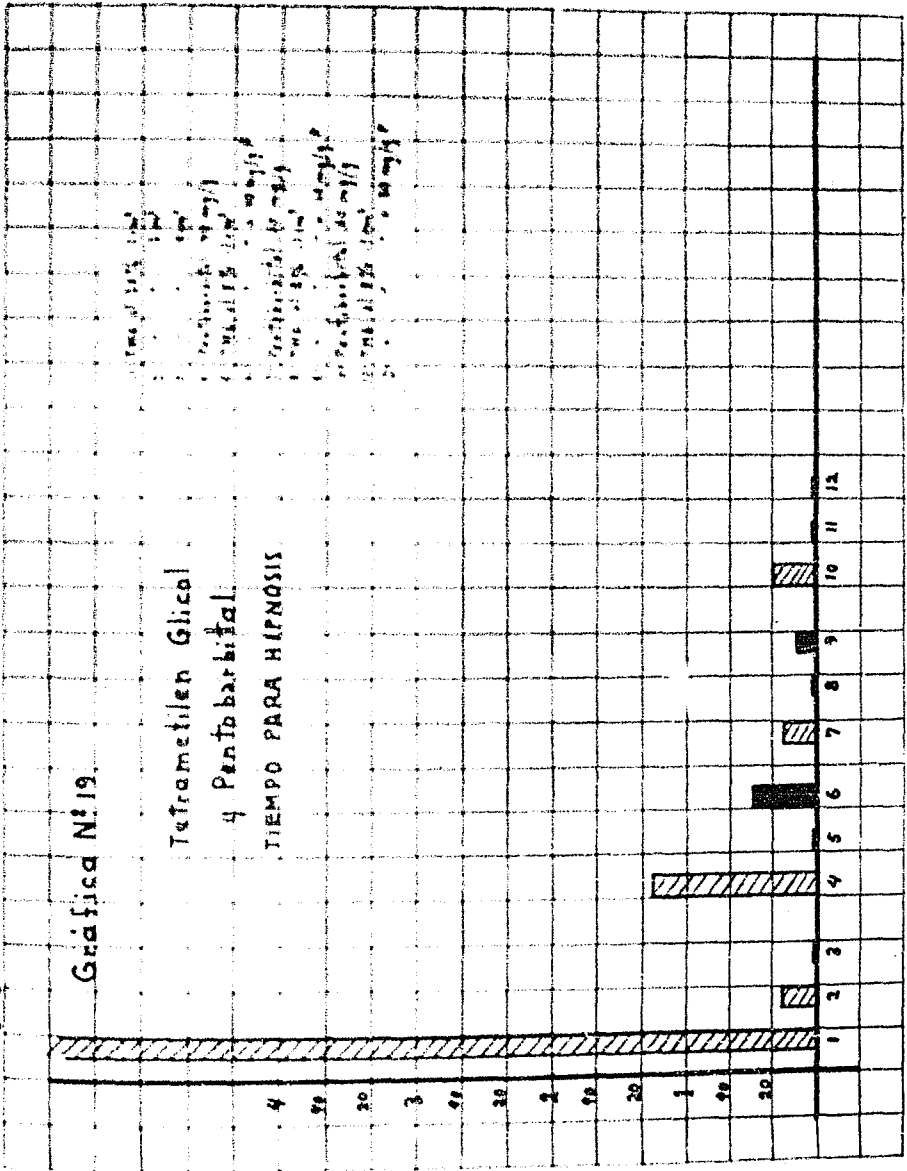


3'40"

Gráfica N° 19.

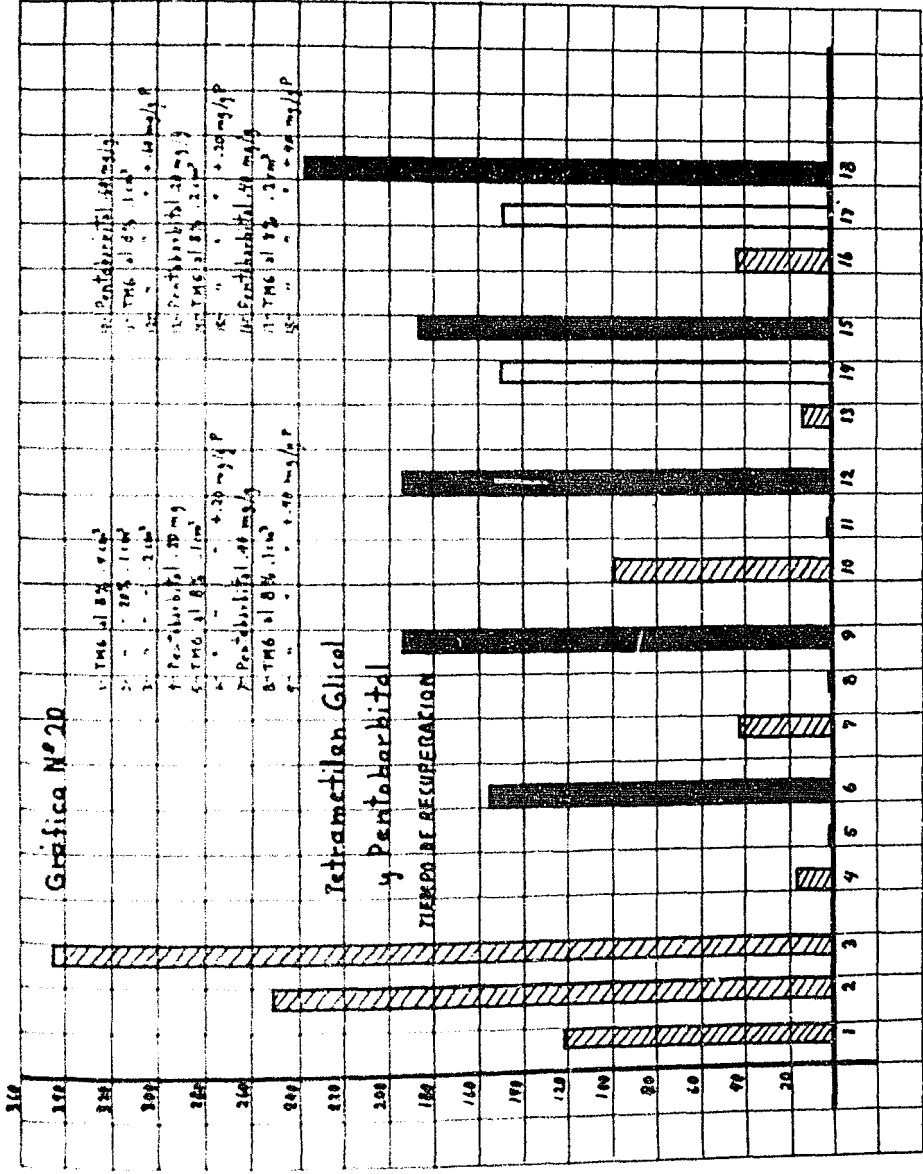
Tetrametilen Glicol
y Pentobarbital

TIEMPO PARA HIPNOSIS



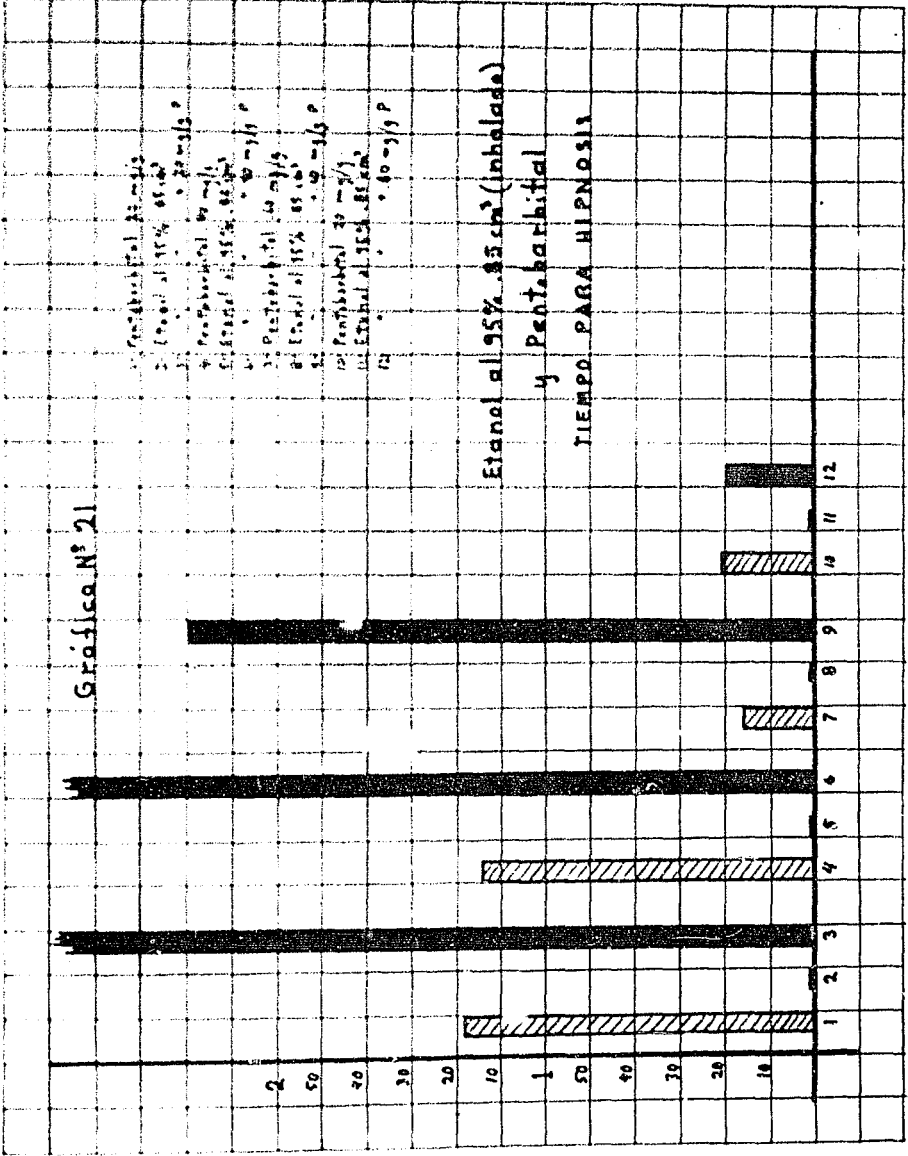
1. 40 mg/ml
 2. 20 mg/ml
 3. 10 mg/ml
 4. 5 mg/ml
 10. 2 mg/ml
 20. 1 mg/ml
 30. 0.5 mg/ml
 40. 0.2 mg/ml

Gráfica N° 20



10' 3'40"

Gráfica N° 21



Etanol al 95% 85 cm³ (Inhalada)
 y Pentobarbital
 TIEMPO PARA HIPNOSIS

1. Etanol al 95% 85 cm³
 2. Etanol al 95% 85 cm³
 3. Etanol al 95% 85 cm³
 4. Etanol al 95% 85 cm³
 5. Etanol al 95% 85 cm³
 6. Etanol al 95% 85 cm³
 7. Etanol al 95% 85 cm³
 8. Etanol al 95% 85 cm³
 9. Etanol al 95% 85 cm³
 10. Etanol al 95% 85 cm³
 11. Etanol al 95% 85 cm³
 12. Etanol al 95% 85 cm³

Gráfico N° 22

Etanol al 95% 85 cm³ (inhalação)
 y Pentobarbital

TIEMPO DE RECUPERACION

1. Etanol al 95% 85 cm³
 2. Etanol al 95% 85 cm³
 3. Etanol al 95% 85 cm³
 4. Etanol al 95% 85 cm³
 5. Etanol al 95% 85 cm³
 6. Etanol al 95% 85 cm³
 7. Etanol al 95% 85 cm³
 8. Etanol al 95% 85 cm³
 9. Etanol al 95% 85 cm³
 10. Etanol al 95% 85 cm³
 11. Etanol al 95% 85 cm³
 12. Etanol al 95% 85 cm³

