

Acción farmacológica del ácido nicotínico y su amida *

Por MANUEL LITTER

En sus estudios sobre el factor antipelagroso, Elvehjem, Madden, Strong y Woolley (1937) aislaron la amida del ácido nicotínico en extractos hepáticos concentrados activos y demostraron que tanto dicha substancia, como el ácido nicotínico curaban la «lengua negra» de los perros, afección esta última análoga a la pelagra humana.

Estas investigaciones, bien pronto, condujeron al tratamiento de la pelagra con el ácido nicotínico y sus derivados, y así Fouts, Helmer, Lepkovsky y Jukes (1937) emplearon dicha droga con éxito, y Spies, Cooper y Blankenhorn (1938) demostraron que el ácido nicotínico, su sal sódica y su amida tenían efectos curativos en la citada afección.

Desde que se comenzó a emplear en terapéutica el ácido nicotínico llamó la atención la frecuencia con que la administración de dicho medicamento en el hombre producía fenómenos de vasodilatación cutánea, especialmente a nivel de la cara, cuello, parte superior del pecho y brazos, que se exteriorizaban por enrojecimiento acompañado de sensación de calor y prurito en las regiones afectadas. Este efecto ya fué notado por Fouts, Helmer, Lepkovsky y Jukes (1937) y por Spies, Cooper y Blankenhorn (1938), y luego por infinidad de autores (Spies, Bean y Stone, 1938; Sebrell y Butler, 1938; Galán y Lavarello, 1939; Lavarello, 1939, 1940 *a* y *b*; Popkin, 1939; Moore, 1940; Von Grolman y Angel, 1940 *a* y *b*; Bean y Spies, 1940; Abramson, Katzenstein y Senior, 1940). Esta acción existe para el ácido nicotínico y su sal sódica pero la amida del ácido nicotínico es inactiva en este sentido (Alport, Ghalioungui y Hanna, 1938; Field y Robinson, 1940; Bean y Spies, 1940).

* Trabajo correspondiente al Primer Año de Adscripción a la Cátedra de Farmacología y Terapéutica (1941).

Presentado para publicar el 1º de junio de 1943.

Además de este efecto circulatorio se han descripto también acciones diversas sobre el tracto gastro-intestinal en el hombre (Spies, Bean y Stone, 1938; Scaffidi y Talamo, 1939; Grandall, Chesley, Hansen y Dunbar, 1939; Lavarello, 1939, 1940 *a*, *b* y *c*; Bonorino Udaondo y Sanguinetti, 1940) y también acciones diuréticas (Spies, Bean y Stone, 1938; Galán y Lavarello, 1939; Lavarello, 1939, 1940 *a* y *b*).

De la lectura de los trabajos citados se desprende que el ácido nicotínico es una substancia farmacológicamente activa sobre distintos aparatos de la economía. Sin embargo existen pocos e incompletos estudios farmacológicos sobre animales de experimentación; entre los principales podemos citar los de Hunt y Renshaw (1929); Chen, Rose y Robbins (1938), Mc Crea (1938), y Unna (1939), que demostraron la escasa toxicidad del ácido nicotínico, de su sal sódica y de su amida, obteniendo resultados totalmente o casi totalmente negativos en cuanto a actividad farmacológica experimentalmente demostrable.

El objeto de nuestro trabajo ha sido de complementar el conocimiento de la acción farmacológica de dichas substancias en los animales de laboratorio.

MÉTODOS

a) Perfusión de corazón aislado de batracio.— Hemos utilizado la técnica de Straub (1910), modificada por Fühner (1911, 1923), usando el corazón del sapo *Bufo arenarum* Hensel. Las drogas que se ensayaban se disolvieron en solución de Ringer.

b) Corazón de batracio «in situ».— Se empleó el método de suspensión de Engelmann (1892) en el sapo *Bufo arenarum* Hensel; las soluciones utilizadas se hacían gotear directamente sobre el corazón descubierto.

c) Corazón de mamífero «in situ».— Se efectuó la inscripción de la actividad auricular y ventricular del corazón de perro «in situ» mediante ganchos unidos directamente a las paredes de dichas cavidades, cuyos movimientos se inscribían por intermedio de dos tambores (transmisor y inscriptor) de Marey, según la técnica de Mangold (1923).

d) Presión arterial.— Se inscribieron las modificaciones de la presión arterial en el perro utilizando el método clásico con manómetro de mercurio y cánula carotídea (Jackson, 1939).

e) *Métodos pletismográficos*.— Se hicieron trazados pletismográficos de riñón, bazo y pata posterior en el perro, utilizando oncógrafos, según las técnicas clásicas (Jackson, 1939).

f) *Perfusión de las extremidades posteriores de batracio*.— Se utilizó el método de Låwen (1904) y Trendelenburg (1920) en el sapo *Bufo arenarum* Hensel, efectuando la perfusión con líquido de Ringer.

g) *Perfusión de pata de mamífero*.— Se empleó la bomba de Dale y Schuster (1928) perfundiendo la extremidad posterior del perro por la arteria femoral; el líquido de perfusión, cuya temperatura se mantuvo a 28°C, consistió en sangre desfibrinada, 70 % y líquido de Tyrode, 30 % (v/v), y una vez sangre desfibrinada pura de perro; se perfundió con una presión de 140-170/70-110 y a razón de 3 cm³, 30 veces por minuto. Se midió la cantidad de líquido que salía por la vena femoral, en 30 segundos. Previamente se había aislado la circulación de la pata del resto del organismo mediante una ligadura en masa.

h) *Capilaroscopia en batracio*.— Se hizo la observación microscópica de los capilares en el mesenterio del sapo. Las soluciones que se ensayaban, se inyectaron en el saco linfático ventral.

i) *Respiración*.— Se registró en el perro mediante un neumógrafo a dos tambores unido a un tambor inscriptor, según la técnica clásica (Gautrelet, 1932).

j) *Intestino aislado*.— Se emplearon tiras de duodeno de conejo suspendidas en un baño de líquido de Tyrode oxigenado y a 38°, según el método de Magnus (1904).

k) *Intestino «in situ»*.— Se inscribieron los movimientos del intestino delgado y del intestino grueso en el perro, mediante un balón colocado en el interior de dichas vísceras, según la técnica de Jackson (1939).

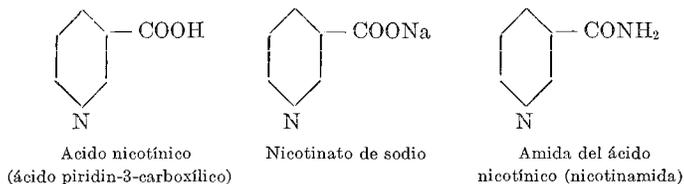
l) *Útero aislado*.— Empleando la técnica mencionada en j) se estudiaron las contracciones del útero aislado de coneja y cobaya vírgenes.

m) *Diuresis*.— Se estudió en ratas, conejos y perros. Las primeras se colocaban en lotes de 5 en jaulas «ad hoc», provistas de un embudo en su parte inferior y se medía el volumen de orina

eliminado, con intervalos de 30 minutos hasta 3 horas, y luego a las 17 horas de inyectada la sustancia ensayada. Los animales estaban en ayuno total de 6 horas. Con los conejos se utilizó el mismo procedimiento pero midiendo el volumen de orina de cada uno de los mismos. En el perro se efectuó la inscripción gráfica (mediante un dispositivo eléctrico) de las gotas segregadas, cateterizando el uréter (técnica clásica - Jackson, 1939); al mismo tiempo se hizo el trazado pletismográfico del riñón correspondiente y de la presión arterial carotídea.

n) *Toxicidad.* — Se determinó inyectando diferentes dosis de las drogas utilizadas por vía intravenosa, en ratones blancos (vena de la cola), y anotando la mortalidad inmediata, luego cada 30 minutos hasta 2 horas, a las 24 y 48 horas. Desde el trabajo de Trevan (1927), se expresa la toxicidad de una sustancia dada indicando, como dato más exacto, la dosis que mata el 50 % de los animales (DL 50). Para efectuar el cálculo de la misma hemos utilizado los métodos de Behrens (1929) y de Kärber (1931) que tienen la ventaja de no exigir el empleo de un gran número de animales.

o) *Drogas utilizadas.* — El ácido nicotínico es poco soluble en el agua, siendo la reacción de las soluciones fuertemente ácida. Esta característica implica agregar cierta confusión al estudiar la acción farmacodinámica, si no se tiene en cuenta la acidez de las soluciones que se utilizan. Hemos utilizado el nicotinato de sodio, cuyas soluciones son neutras (pH 7.0-7.1) y además la amida del ácido nicotínico (*), que en adelante, siguiendo a Elvehjem (1940), llamaremos nicotinamida. He aquí, para mayor claridad, las fórmulas de estos tres cuerpos:



Salvo en los batracios, la vía de administración utilizada en los animales intactos ha sido la intravenosa (yugular en el perro, vena

(*) Agradecemos a la Casa « Roche » el haber puesto a nuestra disposición la cantidad necesaria de esta droga.

de la cola en la rata y en el ratón, vena marginal de la oreja en el conejo). Las soluciones se efectuaron en agua destilada, salvo en los casos de estudio del corazón de los batracios en que las soluciones se hicieron en Ringer.

Además de estas sustancias se emplearon siempre como términos de comparación, soluciones equimoleculares (con el nicotinato de sodio) de cloruro de sodio y glucosa.

RESULTADOS

A) Acción sobre el corazón

1° *Perfusión de corazón aislado del sapo.*— Empleando la técnica de Straub-Fühner, se utilizaron 11 sapos. El nicotinato de sodio al 1/10,000, 1/5000, 1/1000 y 1/500 produce un aumento de la amplitud de las contracciones cardíacas (Fig. 1 y 2) y a veces

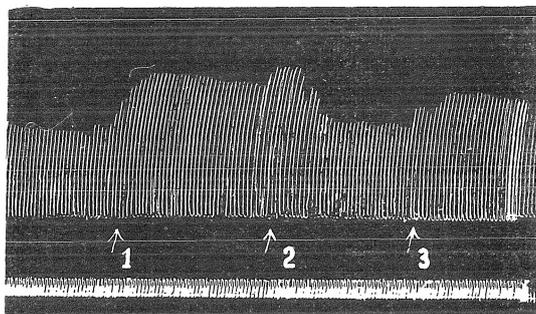


FIG. 1.—Sapo *Bufo arenarum* Hensel. ♀ 160 g. Corazón aislado (técnica de Straub-Fühner). Tiempo: 2 segundos. — 1: Nicotinato de sodio, 1/1000. 2: Solución de Ringer. 3: Nicotinato de sodio, 1/1000.

ligera bradicardia; al 1/100 produce ligera disminución de la amplitud. La nicotinamida al 1/5000, 1/2000, 1/1000, 1/500 y 1/100 produce aumento de la amplitud (Fig. 2 y 3) y también algunas veces discreta bradicardia. El corazón detenido por la acción de una solución de ácido nicotínico al 1/2000 (pH 5.1 - acción de la acidez) vuelve a latir por la acción de la nicotinamida al 1/100 (Fig. 3).

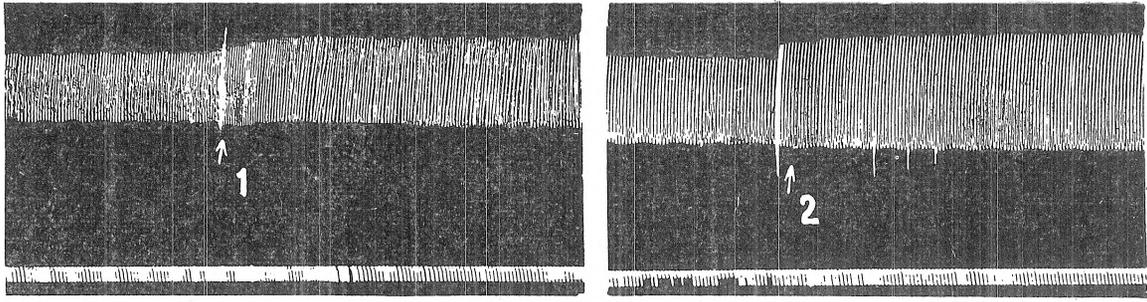


FIG. 2. — Sapo ♀ 65 g. Corazón aislado (técnica de Straub-Fühner). Tiempo: 2 segundos. — 1: Nicotinato de sodio, 1/5000. 2: Nicotina mida, 1/1000.

2º *Corazón de sapo «in situ»*.— Utilizando el método de suspensión, se efectuaron las experiencias en 4 sapos. El nicotinato de sodio, en concentraciones inferiores al 10 % no produjo acción; con esta última concentración se obtuvo, ya aumento, ya disminución de la amplitud de los latidos cardíacos (acción inconstante y

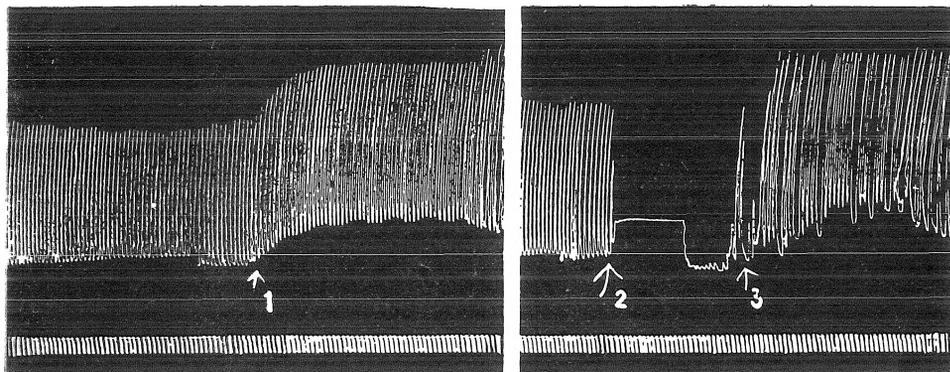


FIG. 3. — Sapo ♂ 65 g. Corazón aislado (técnica de Straub-Fühner). Tiempo: 2 segundos. — 1: Nicotinamida, 1/100. 2: Acido nicotínico, 1/2000 (acción de la acidez). 3: Nicotinamida, 1/100.

débil). En cambio con la nicotinamida al 1/100 y al 1/100 obtuvimos aumento de la amplitud, mientras que al 10/100 se produjo una disminución de la misma (Fig. 4).

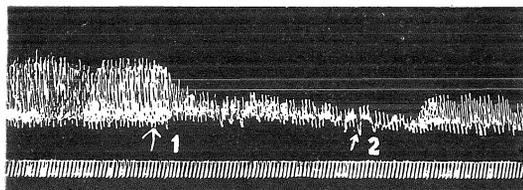


FIG. 4. — Sapo ♀ 90 g. Sistema nervioso central destruido. Corazón «in situ», método de suspensión. Las soluciones se han goteado sobre el corazón descubierto. Tiempo: 2 segundos. — 1: Nicotinamida, 10/100. 2: Nicotinamida, 1/1000.

3º *Corazón de perro «in situ»*.— Se estudió la acción del nicotinato de sodio y de la nicotinamida utilizando 2 perros en las experiencias. Dichas sustancias a la dosis de 0.002, 0.004, 0.01 y 0.02 g por kilogramo de peso no demostraron ninguna acción. Sólo se obtuvo un pequeño aumento de la amplitud de las contracciones auriculares y ventriculares con el nicotinato de sodio a la dosis de 0.10 y 0.20 g por Kg de peso (Fig. 5), dosis muy altas y fuera del margen de las dosis terapéuticas humanas correspondientes.

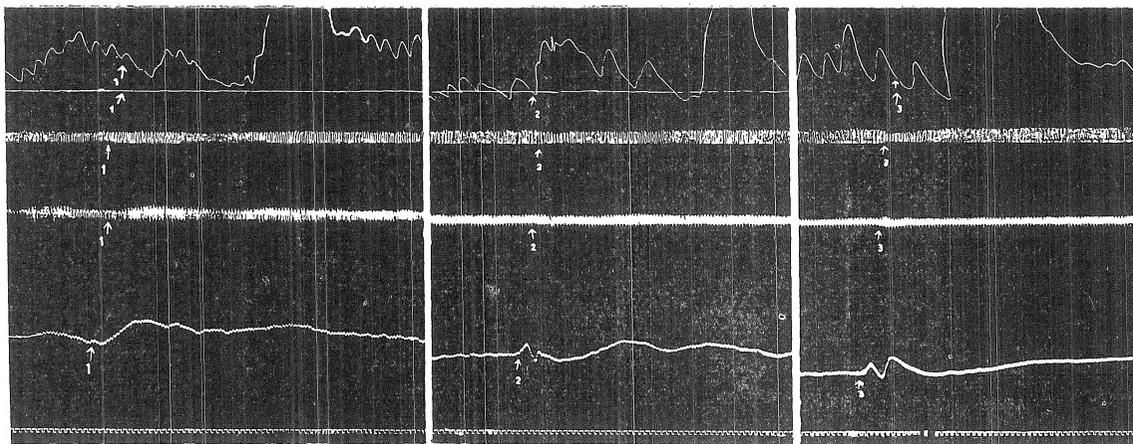


FIG. 5. — Perro ♀ 5 Kg. Anestesia: cloralosa (0,10 g/Kg). De arriba abajo: intestino grueso (balón en su interior). volumen de pata posterior, aurícula, ventrículo, presión arterial, tiempo: 2 segundos (línea basal para la presión arterial). Inyecciones por vía intravenosa. — 1: Nicotinato de sodio, 0,0002 g/Kg. 2: Idem, 0,10 g/Kg. 3: Id., 0,20 g/Kg.

B) *Acciones vasculares*

1º *Presión arterial.* — Se utilizaron en las experiencias 10 perros. El nicotinato de sodio a las dosis de 0.05, 0.10, 0.20 y 0.50 g por Kg de peso produce (inconstantemente) una elevación transitoria de la presión arterial (Fig. 5 y 6). Dosis inferiores no tienen

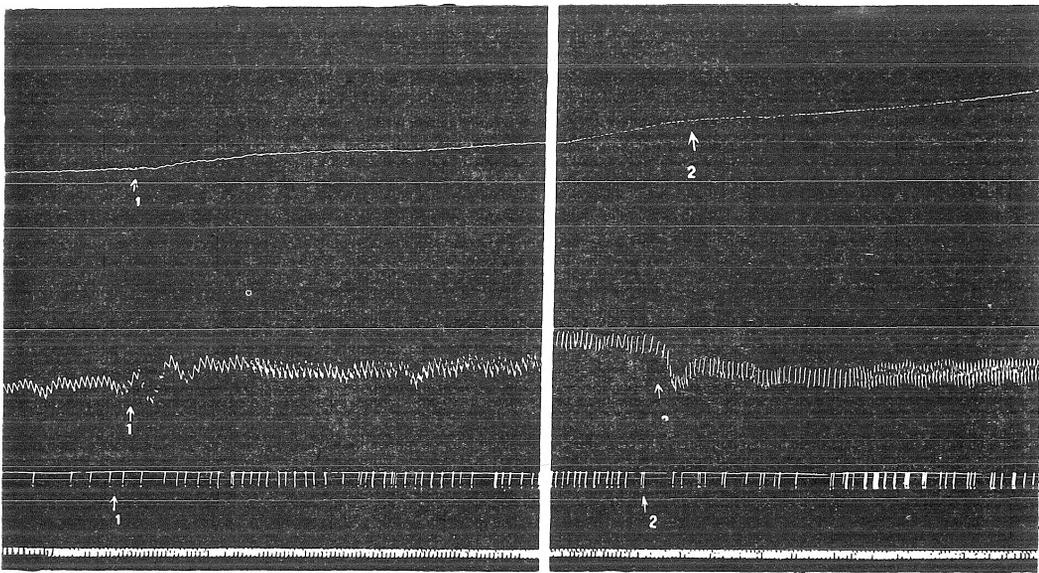


Fig. 6. — Perro ♂ 10 Kg. Anestesia: cloralosa (0,10 g/Kg). De arriba abajo: volumen renal, presión arterial, gotas de orina (cánula en uréter), tiempo: 2 segundos (línea basal para la presión arterial). Inyecciones por vía intravenosa. — 1: Nicotinato de sodio, 0,05 g/Kg. 2: Nicotinamida, 0,10 g/Kg.

acción. La nicotinamida, a las dosis de 0.05, 0.10, 0.20, 0.25 y 0.50 g por Kg, produce una hipotensión, más o menos marcada y duradera (Figs. 6, 7, 8, 9, 10 y 11). Dosis inferiores carecen de acción.

2º *Métodos pletismográficos.* — Los trazados pletismográficos de riñón, bazo y pata se efectuaron en 9 perros. Los resultados fueron negativos para las dos últimas, no observándose variaciones de volumen con ninguna dosis de nicotinato de sodio ni de nicotinamida (Figs. 5, 9 y 11).

En cambio se observaron variaciones del volumen del riñón. Así el nicotinato de sodio a la dosis de 0.05 y de 0.10 g/Kg produce inconstantemente un aumento del volumen renal (Fig. 6), pero

como al mismo tiempo existe un aumento de la presión arterial, debemos interpretar dicho aumento de volumen como un fenómeno pasivo, por mayor repleción de los vasos de dicho órgano. La amida del ácido nicotínico produce efectos variables, según las dosis inyectadas; así las dosis de 0.10, 0.20 y 0.25 g por Kg de peso provocan una disminución del volumen renal (Figs. 6, 10 y 11); como al mismo tiempo se produce un descenso de la presión arte-

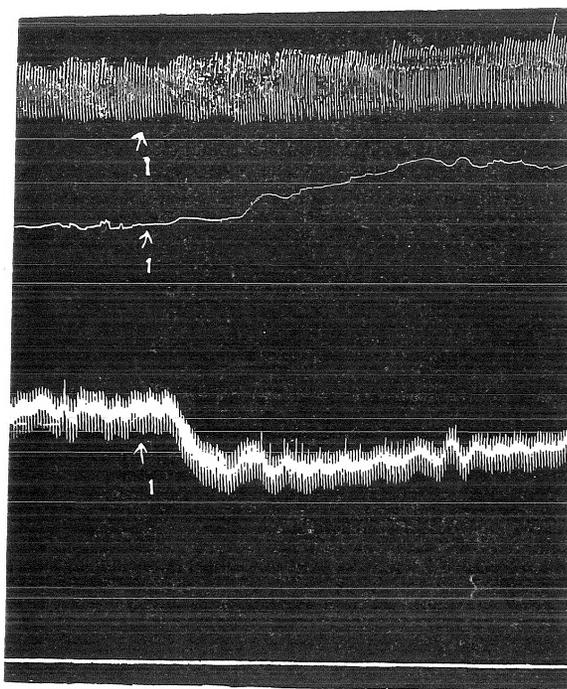


FIG. 7. — Perro ♀ 7.5 Kg. Anestesia: Cloralosa (0,10 g/Kg). De arriba abajo: respiración, volumen renal, presión arterial, tiempo: 2 segundos (línea basal para la presión arterial). Inyecciones por vía intravenosa. — 1: Nicotinamida, 0,5 g/Kg.

rial, la interpretación ha de ser la misma que para el nicotinato de sodio, a saber, que se trata de un fenómeno pasivo, un drenaje de sangre de los vasos del órgano. En cambio la dosis de 0.50 g/Kg produce un aumento del volumen renal (Figs. 7 y 8), a pesar de existir al mismo tiempo un descenso de la presión arterial. En este caso podemos aceptar que existe una vasodilatación renal independiente de las modificaciones de la presión arterial general.

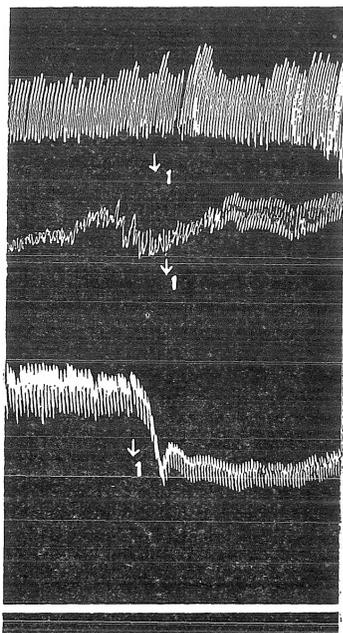


FIG. 8. — Perro ♂ 10 Kg. Anestesia: cloralosa (0,10 g/Kg). De arriba abajo: respiración, volumen renal, presión arterial, tiempo: 2 seg. (línea basal para la presión arterial). Inyecc. por vía intravenosa. — 1: Nicotinamida, 0,5 g/Kg.

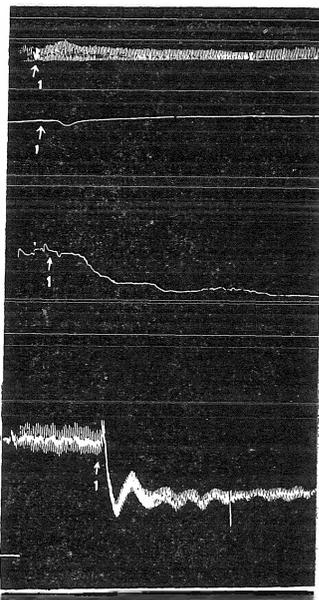


FIG. 9. — Perro ♂ 8 Kg. Anestesia: cloralosa (0,10 g/Kg). De arriba abajo: respiración, volumen del bazo, intestino delgado (balón), presión arterial, tiempo: 2 seg. (línea basal para la presión arterial). Inyecciones por vía intravenosa. — 1: Nicotinamida, 0,25 g/Kg.

3° *Perfusión de las extremidades posteriores del sapo.* — Utilizando el método de Låwen-Trendelenburg hemos empleado en estas experiencias 6 sapos. El nicotinato de sodio a las dosis de 0.001 y 0.01 g produce una ligera vasoconstricción (Fig. 12), mientras que la dosis de 0.10 g produjo vasodilatación (Figs. 13 y 14). Por su parte la nicotinamida produjo vasoconstricción a las dosis de 0.0005

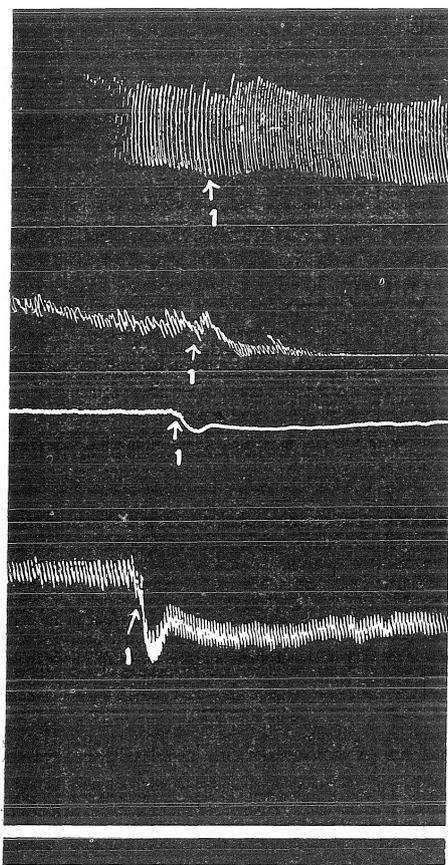


Fig. 10. — Perro ♂ 8 Kg. Anestesia: cloralosa (0,10 g/Kg). De arriba abajo: respiración, intestino delgado (balón), volumen renal, presión arterial, tiempo: 2 seg. (línea basal para la presión arterial). Inyecc., por vía intravenosa. — 1: Nicotinamida, 0,25 g/Kg.

y 0.001 g (Fig. 13) y vasodilatación a las dosis de 0.01 y 0.10 g (Fig. 13).

Los efectos en general han sido pequeños y la acción vasoconstrictora señalada es menor que la producida por 1×10^{-5} g de adrenalina. Por otra parte, dosis altas equimoleculares de glucosa

y cloruro de sodio provocaron las mismas acciones vasodilatadoras señaladas.

4º *Perfusión de pata del perro.* — Utilizando el método de perfusión pulsátil se efectuaron las experiencias en 3 animales. Los

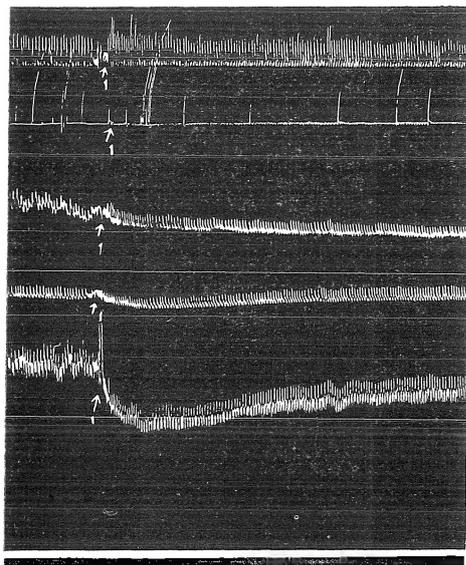


FIG. 11. — Perro ♂ 9 Kg. Anestesia: cloralosa (0,10 g/Kg). De arriba abajo: respiración, volumen de pata posterior, intestino delgado (balón), volumen renal, presión arterial, tiempo: 2 seg. (línea basal para la presión arterial). Inyecciones por vía intravenosa. — 1: Nicotinamida, 0,25 g/Kg.

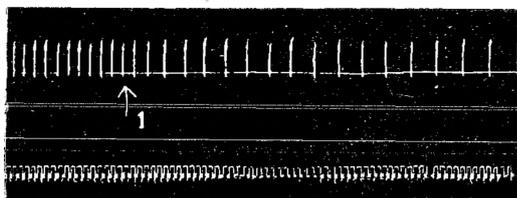


FIG. 12. — Sapo *Bufo arenarum* Hensel ♀ 150 g. Sistema nervioso central destruido. Perfusión de las extremidades posteriores (método de Læwen-Trendelenburg) con líquido de Ringer. Tiempo: 2 seg. — 1: Nicotinato de sodio, 0,01 g.

resultados obtenidos con diversas dosis (0.01 a 0.50 g) de nicotinato de sodio y de nicotinamida fueron dudosos e inconstantes. Prácticamente no se pudo demostrar ninguna acción vasoconstrictora ni vasodilatadora (Fig. 15).

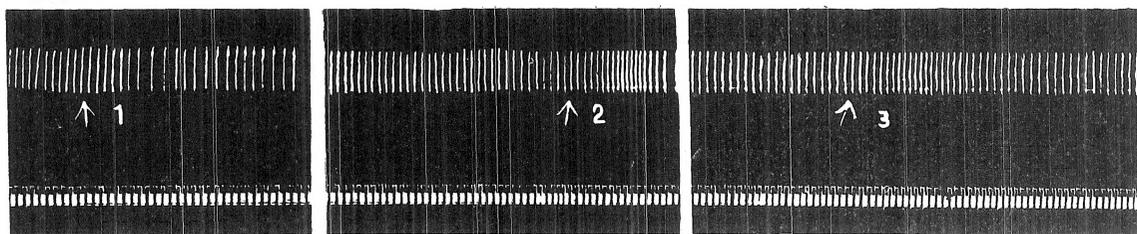


FIG. 13. — Sapo ♂ 160 g. Sistema nervioso central destruido. Perfusión de las extremidades posteriores (método de Löwen-Trendelenburg) con líquido de Ringer. Tiempo: 2 segundos. — 1: Nicotinamida, 0,0005 g. 2: Nicotinato de sodio, 0,10 g. 3: Nicotinamida, 0,10 g.

5° *Capilaroscopia del mesenterio del sapo*.— Se efectuó el examen microscópico directo, utilizando en total 6 sapos. No se pudo observar mayor modificación por acción de diversas dosis de nicotinato de sodio y de nicotinamida (0.0005 a 0.10 g), excepto una dilatación capilar dudosa e inconstante con la dosis 0.01 g de ambas drogas.

C) *Acciones respiratorias*

Se efectuaron trazados neumográficos en 6 perros. En general, el nicotinato de sodio y la nicotinamida en dosis variables (0.002 a 0.50 g por Kg de peso) no produjeron acción (Figs. 7, 8 y 11).

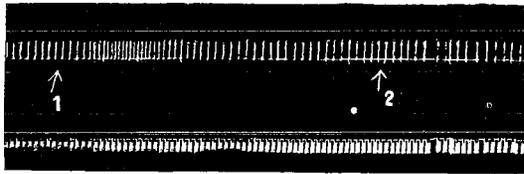


FIG. 14.— Sapo ♂ 170 g. Sistema nervioso central destruido. Perfusión de las extremidades posteriores (método de Låwen-Trendelenburg) con líquido de Ringer. Tiempo: 2 segundos. — 1: Nicotinato de sodio, 0,10 g. 2: Líquido de Ringer, 1 cm³.

Solamente en dos casos (Figs. 9 y 10) se obtuvo un aumento de la amplitud y frecuencia respiratorias, con la nicotinamida a la dosis de 0.25 g por Kg de peso.

D) *Acción sobre el intestino*

1° *Intestino aislado de conejo*.— Utilizando la técnica de Magnus se efectuaron las experiencias empleando 9 tiras de duodeno correspondientes a 7 conejos. El nicotinato de sodio al 1/10.000 y 1/5000 aumenta la amplitud de los movimientos pendulares (Fig. 16); las concentraciones de 1/2000, 1/1000 y 1/500 producen efectos inconstantes: a veces disminución de la amplitud, pero por lo general aumento (Fig. 17); algunas veces el aumento de amplitud de los movimientos pendulares va acompañado de aumento de tono (Fig. 16). La nicotinamida por lo general se mostró inhibitoria de los movimientos pendulares; en las concentraciones de 1/2000, 1/1000 y 1/500 lo fué siempre (Fig. 18); al 1/10.000 y 1/5000,

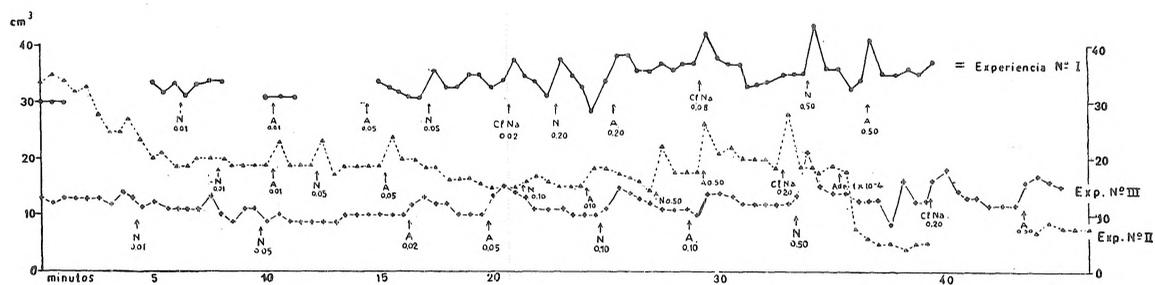


Fig. 15. — Perfusión de pata posterior de perro, pulsátil, 3 cm³, 30 veces por minuto; líquido de perfusión: mezcla de Tyrode y sangre de perro defibrinada (ver texto) y en la experiencia III, sangre pura. Experiencia I: perro ♂ 10 Kg. Experiencia II: perro ♂ 12 Kg. Experiencia III: perro ♂ 10 Kg. Anestesia: cloralosa (0,10 g/Kg). Abscisa: tiempo, en minutos. Ordenada: cm³ de líquido de perfusión recogido en la vena femoral en 30 segundos. — N: nicotinato de sodio. A, amida del ácido nicotínico. Adr., adrenalina. Las dosis se dan en gramos.

los efectos fueron inconstantes, observándose ya aumento, ya disminución de la amplitud de los citados movimientos.

En ciertos casos y a concentraciones convenientes, se vió un an-

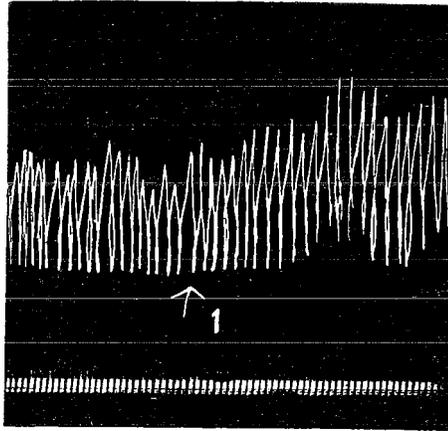


Fig. 16. — Conejo ♀ 2200 g. Segmento de intestino (duodeno) en líquido de Tyrode a 38° (técnica de Magnus). Tiempo 2 segundos. — 1: Nicotinato de sodio, 1/5000.

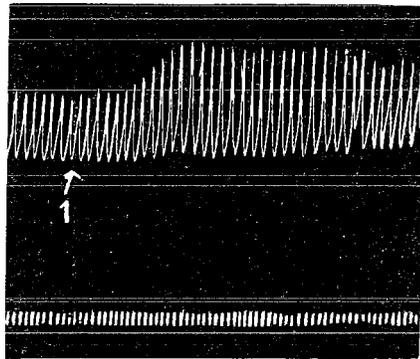


Fig. 17. — Conejo ♀ 1800 g. Segmento de intestino (duodeno) en líquido de Tyrode a 38° (técnica de Magnus). Tiempo: 2 segundos. — 1: Nicotinato de sodio, 1/2000.

tagonismo entre las acciones del nicotinato de sodio y de la nicotina-mida, de manera que el efecto inhibitor de esta última era contrabalanceado por el excitador del primero (Fig. 18), y viceversa.

2° *Intestino del perro « in situ »*. — Mediante la técnica de Jackson se estudiaron las modificaciones de la motilidad del intestino

delgado y del colon del perro, empleándose en las experiencias 6 animales. Se observó un ligero aumento de la motilidad del intestino delgado por la acción del nicotinato de sodio a la dosis de 0.50 g/Kg; dosis inferiores (0.002 a 0.25 g/Kg) fueron inactivas. La nicotinamida, por su parte, se manifestó como inhibidora a la dosis de 0.25 g/Kg produciendo, ya sea disminución de los movi-

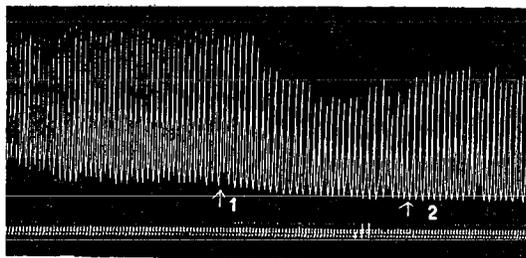


Fig. 18.— Conejo ♂ 1600 g. Segmento de intestino (duodeno) en líquido de Tyrode a 38° (técnica de Magnus). Tiempo: 2 segundos. — 1: Nicotinamida, 1/500. 2: Nicotinato de sodio, 1/1000.

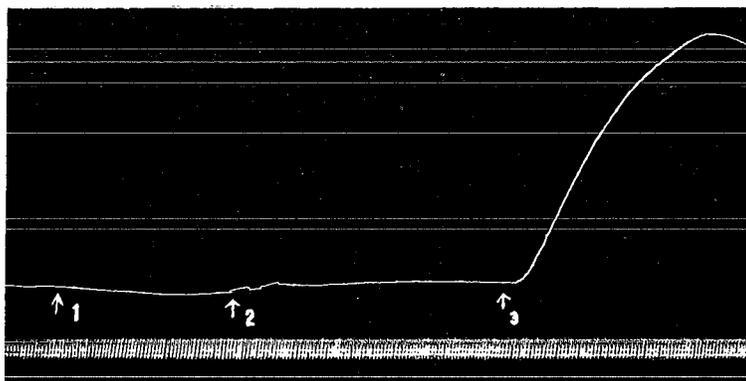


Fig. 19.— Cobaya virgen, 220 g. Cuerno uterino en líquido de Tyrode a 38°. Tiempo: 2 seg. — 1: Nicotinamida 1/1000. 2: Lavado. 3: Extracto de lóbulo posterior de hipófisis (standard internacional), 0,1 U. I./100 cm³.

mientos y del tono, ya sea de este último solamente (Figs. 9, 10 y 11); dosis inferiores (0.002 a 0.10 g/Kg) fueron inactivas.

En cuanto a las acciones sobre el intestino grueso diremos que el nicotinato de sodio produjo un aumento de la motilidad a las dosis de 0.10 y 0.20 g/Kg (Fig. 5), siendo ineficaz a dosis menores

(0.002 a 0.02 g/Kg). La nicotinamida no tuvo ninguna acción, a dosis comprendidas entre 0.002 y 0.20 g/Kg.

E) Acción sobre el útero

En las experiencias sobre útero aislado se emplearon 4 cuernos uterinos correspondientes a 2 cobayas y una coneja vírgenes. El nicotinato de sodio y la nicotinamida a concentraciones compren-

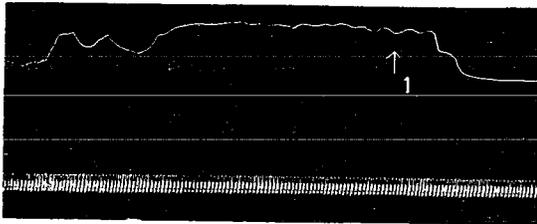


FIG. 20.— Coneja virgen, 1400 g. Cuerno uterino en líquido de Tyrode a 38°. Tiempo: 2 seg. — 1: Nicotinamida, 1/1000.

didadas entre 1/10.000 y 1/500 no tuvieron ninguna acción sobre el útero de cobaya (Fig. 19). En cuanto a la acción sobre el útero de coneja, diremos que el nicotinato de sodio al 1/5000 y la nicotinamida al 1/1000 disminuyen el tono del músculo uterino (Fig. 20).

F) Acción sobre la diuresis

1° — En las experiencias en *ratas* se emplearon en total 115 animales (pesos entre 130 y 250 g). En algunos casos se usaron en dos experiencias sucesivas (intervalo de 48 horas) los mismos animales, pero intercambiando los lotes. La tabla I muestra los resultados obtenidos.

TABLA I
Experiencias con lotes de 5 ratas

Substancia	Concentración	Dosis mg por 100 g	Volumen de orina, cm ³									
			1ª Expe- riencia		2ª Expe- riencia		3ª Expe- riencia		4ª Expe- riencia		5ª Expe- riencia	
			3 hs	17 hs	3 hs	17 hs	3 hs	17 hs	3 hs	17 hs	3 hs	17 hs
—	—	0,0	0,6	1,2	4,0	0,0	0,2	0,0	1,0	0,4	0,6	
Nicotinato de sodio	1 ‰	0,5	0,4	0,6	6,0	0,8	3,0	—	—	—	—	
	1 ‰	1,0	1,4	0,8	6,8	0,6	5,0	—	—	—	—	
	1 »	5,0	1,8	2,8	6,8	1,8	4,0	—	—	—	—	
	10 »	10,0	4,9	0,8	10,0	1,0	7,0	—	—	—	—	
	10 »	50,0	9,2	7,0	19,0	5,0	13,2	—	—	—	—	
ClNa	4 » *	4,0	0,6	0,6	3,0	—	—	—	—	—	—	
	4 » *	20,0	—	3,0	5,0	0,8	3,0	3,8	10,8	4,6	10,4	
Nicotinamida	1 ‰	0,5	—	—	—	—	—	2,0	4,2	6,8	6,2	
	1 ‰	1,0	—	—	—	—	—	0,0	5,0	0,0	4,0	
	1 »	5,0	—	—	—	—	—	3,0	5,2	0,8	4,0	
	10 »	10,0	—	—	—	—	—	1,4	8,6	3,2	8,0	
	10 »	50,0	—	—	—	—	—	2,0	7,4	1,0	3,0	

* Solución equimolecular con respecto a una de nicotinato de sodio al 10 %.

Vemos que tanto el nicotinato de sodio como la nicotinamida son diuréticos a dosis comprendidas entre 0.5 y 50 mg por 100 g de peso, siendo la amida menos diurética que el nicotinato de sodio.

2° — En las experiencias en conejos se emplearon 24 animales. Los resultados fueron totalmente negativos con dosis de nicotinato de sodio y de nicotinamida que oscilaron entre 0.005 y 0.50 g/Kg. Quizás el método empleado no haya sido del todo satisfactorio, pues con una solución de cloruro de sodio al 4 % y a dosis de 0.04 y 0.20 g/Kg, tampoco se pudo comprobar mayor diuresis que en los testigos.

3° — En las experiencias en perros se utilizaron dos animales comprobándose que el nicotinato de sodio produce un aumento de la diuresis a las dosis de 0.02, 0.05 y 0.10 g/Kg de peso, aumento que coincide con una elevación de la presión arterial y un aumento del volumen renal (Fig. 6), debiendo pues considerarse que dicha acción diurética es secundaria a los fenómenos vesiculares citados.

En cambio la amida del ácido nicotínico a la dosis de 0.05 y

de 0.10 g/Kg disminuye la diuresis produciéndose al mismo tiempo una caída de la presión arterial (Fig. 6), y a veces una disminución neta del volumen renal; la explicación debe ser la misma que para el caso anterior.

G) Toxicidad

Para establecer la toxicidad del nicotinato de sodio y de la nicotinamida hemos tomado en cuenta la mortalidad a las 24 horas de los ratones inyectados, ya que no se observó diferencia en la misma después de este lapso. En los casos en que los animales morían, la muerte se observaba rápidamente después de la inyección, previas convulsiones clónicas, o bien se producía en tiempo variable dentro de las 24 horas; esto último se observó especialmente con la nicotinamida. En las experiencias, realizadas todas en un solo día, se han utilizado en total 102 animales (pesos entre 10 y 14 g); como ya se ha indicado se utilizó la vía intravenosa, siendo la concentración de las soluciones 10 % (P/V). Las mortalidades están consignadas en la tabla II.

TABLA II

El denominador indica el número de ratones inyectados y el numerador el número de animales muertos

Dosis mg por g de ratón	Nicotinato de sodio	Nicotinamida
0,8	0/6	0/6
1,4	0/6	1/6
1,7	0/6	—
2,0	1/6	2/6
2,3	10/12	5/6
2,6	4/6	5/6
2,9	5/6	6/6
3,05	—	3/3
3,2	6/6	9/9

1º *Cálculo de la dosis mortal 50 % (DL 50) según el método de Behrens.*— Este autor (1939) considera las dosis que matan algunos, pero no todos los animales; en nuestro caso son 1.4, 1.7, 2.0, 2.3, 2.6 y 2.9 mg/g para el nicotano de sodio; a los animales inyectados con una dosis dada, agrega los animales que sobre-

vivieron dosis superiores; el autor dice que si por ejemplo, un ratón sobrevivió con la dosis 2.0, hubiera sobrevivido también con la dosis 1.7; en forma análoga, a los animales inyectados y a los animales muertos con una dosis dada, agrega los animales muertos por dosis inferiores. Este razonamiento condujo a los resultados de la tabla III.

TABLA III

Dosis mg/g de ratón	Nicotinato de sodio		Nicotinamida	
	Mortalidad observada	Mortalidad deducida	Mortalidad observada	Mortalidad deducida
3,2	6/6	—	—	—
2,9	5/6	20/21	6/6	—
2,6	4/6	15/18	5/6	13/14
2,3	10/12	11/16	5/6	8/10
2,0	1/6	1/11	2/6	3/9
1,7	0/6	—	—	—
1,4	—	—	1/6	1/12
0,8	—	—	0/6	—

Por la observación directa de los datos no surge la dosis mortal 50 %; se efectuó la consiguiente interpolación entre dos datos cercanos a la misma y correspondientes a las dosis 2.3 y 2.0 para ambas drogas, con el resultado que sigue:

Dosis mortal 50 % del nicotinato de sodio: 2.2 mg/g de ratón.

Dosis mortal 50 % de la nicotinamida: 2.1 mg/g de ratón.

2º Cálculo de la dosis mortal 50 % (DL 50) según el método de Kärber. — Este autor (1931) aplica la siguiente fórmula:

$$DL\ 50 = D_m - \frac{\Sigma \left(\frac{x_1 + x_2}{2} \cdot d \right)}{n}$$

Donde:

DL 50: dosis mortal 50 %

D_m : dosis que mata todos los animales

x_1 y x_2 : número de animales que mueren, correspondientes a dos dosis sucesivas

d : diferencia entre dos dosis sucesivas

n : número de animales en cada grupo.

Los cálculos están consignados en la tabla IV.

TABLA IV

Dosis mg/g de ratón	Nicotinato de sodio				Nicotinamida				
	Mortali- dad	$\frac{z}{\left(\frac{x_1+x_2}{2}\right)}$	d	$z \cdot d$	Mortali- dad	$\frac{z}{\left(\frac{x_1+x_2}{2}\right)}$	d	$z \cdot d$	
0,8	—	—	—	—	0/6	0,5	0,6	0,30	
1,4	—	—	—	—	1/6	—	—	—	
1,7	0/6	0,5	0,3	0,15	—	1,5	0,6	0,90	
2,0	1/6	3,0	0,3	0,90	2/6	3,5	0,3	1,05	
2,3	5/6	4,5	0,3	1,35	5/6	5,0	0,3	1,50	
2,6	4/6	4,5	0,3	1,35	5/6	5,5	0,3	1,65	
2,9	5/6	5,5	0,3	1,65	6/6	—	—	—	
3,2	6/6	—	—	—	—	—	—	—	
$\Sigma (z \cdot d) \dots\dots\dots$				5,40	$\Sigma (z \cdot d) \dots\dots\dots$				5,40
$DL 50 = 3,2 - \frac{5,40}{6} =$				2,3	$DL 50 = 2,9 - \frac{5,40}{6} =$				2,0

Los resultados son pues:

- Dosis mortal 50% del nicotinato de sodio: 2.3 mg/g de ratón.
- Dosis mortal 50 % de la nicotinamida: 2.0 mg/g de ratón.

3º Si tomamos el término medio de los resultados obtenidos con ambos métodos, tenemos:

- Dosis mortal 50 % del nicotinato de sodio: 2.25 mg/g de ratón.
- Dosis mortal 50 % de la nicotinamida: 2.05 mg/g de ratón.

La nicotinamida es pues algo más tóxica que el nicotinato de sodio, siendo la relación:

$$\frac{2,25}{2,05} = 1,1$$

DISCUSIÓN

Lo primero que llama la atención ante los resultados descriptos en páginas anteriores es la inconstancia de la mayoría de las acciones farmacológicas del nicotinato de sodio y de la nicotinamida, así como también la discordancia de las mismas en distintas especies animales.

a) Tomemos la acción sobre el corazón. Mientras que en el sapo (corazón aislado) se obtenía efectos estimulantes visibles ya con pequeñas dosis, en el corazón de perro se necesitaron dosis muy altas y fuera del margen de las dosis terapéuticas humanas correspondientes. Esto último está de acuerdo con los resultados de Spies, Bean y Stone (1938), Popkin (1939), Lavarello (1939, 1940 a), Von Grolman y Angel (1940 a y b), Abramson, Katzenstein y Senior (1940), que no observaron mayores modificaciones cardíacas después de la administración de ácido nicotínico al hombre en dosis terapéuticas; Field y Robinson (1940) tampoco las observaron con la nicotinamida.

b) Se reveló una acción hipertensora inconstante del nicotinato de sodio y una acción hipotensora constante de la nicotinamida, ambas en el perro. Los métodos pletismográficos viscerales manifestaron, sin embargo, resultados discordantes; no hubieron acciones vasculares llenales y en el riñón se observó vasodilatación o vasoconstricción, ya como fenómenos pasivos acompañantes de las modificaciones de la presión arterial, ya vasodilatación renal independiente de las alteraciones de la misma, pero esto con la nicotinamida a dosis muy altas y fuera completamente de las dosis terapéuticas humanas correspondientes.

Por su parte Hunt y Renshaw (1929) no observaron acción sobre la presión arterial del gato con el ácido nicotínico, mientras que McCrea (1938) obtuvo en el mismo animal hipertensión y contracción del bazo; en cambio Unna (1939) no observó ninguna acción sobre la presión arterial en dosis hasta 1 g/Kg, atribuyendo los resultados de McCrea a que este autor usó una solución de ácido nicotínico que es fuertemente ácida (pH 3.3), mientras que Unna empleó el nicotinato de sodio cuyas soluciones son neutras.

En el hombre también existe discordancia entre los distintos autores: así Spies, Cooper y Blankenhorn (1938), Popkin (1939), Bean y Spies (1940) no encuentran ninguna acción del ácido nico-

tínico sobre la presión arterial; lo mismo Field y Robinson (1940) para la nicotinamida, Abramson, Katzenstein y Senior (1940) obtienen efectos variables: ligero descenso o elevación según los casos (ácido nicotínico). Por su parte Fouts, Helmer, Lepkovsky y Jukes (1937), Scuderi (1939), Galán y Lavarello (1939), Von Grolman y Angel (1940 *a* y *b*) observan ligeros descensos de la presión arterial por el ácido nicotínico.

c) En cuanto a la circulación periférica, no hemos visto ninguna acción en el perro (pletismografía y perfusión de pata) y acciones ligeras en el sapo (método de Låwen-Trendelenburg), vasoconstricción con dosis pequeñas de nicotinato de sodio y nicotinamida, vasodilatación con dosis altas de los mismos (este último resultado es discutible — véase anteriormente); la observación de la circulación capilar en el mesenterio del sapo no reveló mayores modificaciones por acción de estas drogas. Si bien Moore (1940) ha observado una dilatación de los vasos piales del gato por la acción del ácido nicotínico, Unna (1939), empleando métodos fotoeléctricos no observó ninguna modificación de la circulación de la oreja del conejo por acción del nicotinato de sodio.

En el hombre, ya hemos dicho que se observan fenómenos marcados de vasodilatación en las áreas cutáneas superiores (cara, cuello, etc.), efectos que se producen con el ácido nicotínico y no con la nicotinamida. Esta acción, que es demasiado evidente para ponerla en duda, ha sido objeto de una serie de investigaciones; por lo pronto el efecto no se produce en todos los individuos (Spies, Cooper y Blankenhorn, 1938; Sebrell y Butler, 1938; Popkin, 1939) y cuando se produce aparece con distintas dosis, aun en el mismo individuo (Sebrell y Butler, 1938; Spies, Bean y Stone, 1938; Abramson, Katzenstein y Senior, 1940). Según Spies, Bean y Stone (1938), Bean y Spies (1940), y Moore (1940) existe un aumento de la temperatura cutánea en las zonas donde existen fenómenos objetivos y subjetivos (enrojecimiento, prurito, etc.); en cambio Popkin (1939) ha observado resultados variables (disminución o aumento), mientras que Abramson, Katzenstein y Senior (1940) no han visto mayores modificaciones de la temperatura cutánea. Estos últimos autores han observado, en cambio, por métodos pletismográficos, aumento de la circulación en manos, antebrazos, pero en forma inconstante. Popkin (1939) ha visto, por el contrario, disminución de amplitud de los trazados oscilométricos en la mayoría de los casos, desaconsejando el empleo del ácido nicotínico en las enferme-

dades arteriales periféricas. Vemos, pues, las discordancias existentes entre los distintos autores en lo que se refiere a las acciones vasculares periféricas del ácido nicotínico, aun con fenómenos tan claros como los que se observan en el hombre. Nuestras observaciones y las de Unna (1939) parecen demostrar que la acción vascular periférica del ácido nicotínico es propia de la especie humana.

d) En lo que se refiere a las acciones respiratorias, el nicotinato de sodio se mostró inactivo en el perro, de acuerdo con lo que observaron también McCrea (1938) y Unna (1939); la nicotinamida se mostró como estimulante a dosis muy altas y en forma inconstante. En el hombre, Spies, Bean y Stone (1939) observaron muy pocas veces un aumento de la amplitud y frecuencia respiratorias con el ácido nicotínico. La acción respiratoria de esta droga carece de importancia por lo tanto.

e) Las acciones sobre el intestino fueron las más constantes observándose acción excitadora para el nicotinato de sodio e inhibidora para la amida, tanto en el conejo como en el perro, si bien en este último, en dosis muy elevadas. Chen, Rose y Robbins (1938) no observaron ninguna acción del ácido nicotínico al 1/5000 sobre el intestino aislado de conejo. En cambio, Scaffidi (1939) observa una acción excitadora de dicha droga sobre el intestino aislado de cobaya y conejo en concentraciones comprendidas entre 1/3000 y 1/25.000; Cardini (1940) atribuye estos resultados a una acción de la acidez y sostiene que ni el nicotinato de sodio ni la amida producen efectos sobre el intestino aislado de conejo. Por otra parte Scaffidi y Scaletta (1940) obtienen resultados positivos (excitadores) con el ácido nicotínico en el intestino del conejo «in situ».

Las experiencias en el hombre son también contradictorias. Scaffidi y Talamo (1939) observaron una aceleración del tránsito del intestino delgado por acción del ácido nicotínico, mientras que el tránsito colónico no era afectado. Por su parte, Spies, Bean y Stone (1938), y Lavarello (1940 c) obtienen resultados favorables en el tratamiento de algunas constipaciones funcionales, mientras que Bonorino Udaondo y Sanguinetti (1940) tienen buenos efectos en síndromes diarreicos diversos; por fin, Crandall, Chesley, Hansen y Dunbar (1939), y Lavarello (1939, 1940 a y b) obtuvieron éxito tanto en constipaciones, como en diarreas, en algunos casos.

Nuestras experiencias demuestran, como se ha visto, una acción excitadora del nicotinato de sodio sobre la musculatura intestinal y una acción inhibidora de la nicotinamida.

f) En cuanto a la acción sobre el útero, tenemos de nuevo la discordancia de acción en distintas especies animales: en el útero aislado de cobaya no obtuvimos resultado, mientras que en el de coneja hubo una disminución de tono, tanto con el nicotinato de sodio como con la amida. Por su parte Chen, Rose y Robbins (1938) tampoco observaron acción del ácido nicotínico sobre el útero aislado de cobaya.

g) La acción que se comprueba con mayor facilidad es la diurética, pero aquí también hubo variaciones según la especie animal. Así fué evidente en la rata, con el nicotinato de sodio y la amida; menos evidente en el perro y únicamente con el primero, mientras que la amida se mostró inhibidora en este animal; por fin, no se obtuvo ningún resultado en el conejo (sin embargo las experiencias con este animal están sujetas a crítica — véase anteriormente).

Debemos hacer notar que Spies, Bean y Stone (1938), Galán y Lavarello (1939), y Lavarello (1939, 1940 *a*) han observado efectos diuréticos en el hombre con el ácido nicotínico.

h) La toxicidad del nicotinato de sodio y de la nicotinamida es muy pequeña, ya que las dosis mortales 50 % para el ratón (vía intravenosa) son respectivamente 2.25 y 2.05 g/Kg. Aquí también aparecen las discordancias. Chen, Rose y Robbins (1938) fijan la dosis mínima para el ratón, por vía intravenosa, 4.5 mg/g, pero sus conclusiones no pueden tomarse en cuenta dada la inexactitud de este dato (dosis mortal mínima) para establecer la toxicidad de una sustancia (ver Trevan, 1927). Por su parte Unna (1939) ha establecido la DL 50 del nicotinato de sodio en ratas y ratones entre 4 y 5 g/Kg, por vía subcutánea, y 5 a 7 g/Kg por vía bucal, teniendo la nicotinamida alrededor del doble de toxicidad; sus resultados no pueden ser comparables con los nuestros, que se ha empleado distintas vías de administración de las drogas.

De todo lo dicho, vemos que las acciones más netas y dignas de estudios ulteriores son: la acción hipotensora de la nicotinamida, la acción excitante del nicotinato de sodio sobre el intestino, la acción inhibidora de la amida sobre el mismo, y por fin, la acción diurética de ambas drogas.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º — Se ha efectuado el estudio farmacológico del ácido nicotínico (en forma de su sal sódica) y de la nicotinamida en distintas especies animales.

2° — El nicotinato de sodio y la amida aumentan la amplitud de las contracciones del corazón aislado del sapo, con dosis pequeñas y grandes; sin embargo tienen acción inconstante sobre el corazón del sapo intacto, y en el corazón del perro intacto se obtuvo un aumento de amplitud de las contracciones de la aurícula y ventrículo con dosis muy altas de nicotinato de sodio y fuera del margen de las dosis terapéuticas humanas correspondientes.

3° — El nicotinato de sodio posee una acción hipertensora inconstante en el perro, mientras que la amida posee una acción hipotensora constante y a distintas dosis. Los métodos pletismográficos viscerales ofrecieron resultados discordantes y únicamente visibles en el riñón y no el bazo; en el primero hubo variaciones del volumen, por lo general de naturaleza pasiva acompañando las modificaciones de la presión arterial, es decir disminución de volumen con la hipotensión y aumento de volumen con la hipertensión; algunas veces la nicotinamida produjo un aumento de volumen renal a pesar de la hipotensión concomitante, pero a dosis muy elevadas.

4° — No se ha podido demostrar acciones sobre la circulación periférica en el perro (pletismografía y perfusión de pata) y sólo efectos ligeros (vasoconstrictores a dosis pequeñas y vasodilatadores a dosis altas para ambas drogas) en el sapo (método de Læwe-Trendelenburg); tampoco la observación de los capilares del mesenterio del sapo acusó mayor efecto. Las acciones vasodilatadoras periféricas que se producen en el hombre con el ácido nicotínico deben considerarse como propias de la especie humana.

5° — La nicotinamida produjo en el perro una acción estimulante ligera e inconstante de la respiración y solamente a dosis muy elevadas.

6° — Sobre el intestino aislado (duodeno) de conejo, el nicotinato de sodio, a dosis pequeñas y grandes, produce por lo general un aumento de la amplitud de los movimientos pendulares y a veces del tono, mientras que la nicotinamida posee una acción inhibidora; en ciertos casos se ha podido observar un antagonismo entre ambas drogas. Las mismas acciones se observaron sobre el intestino del perro intacto, pero a dosis altas, y especialmente sobre el intestino delgado.

7° — El nicotinato de sodio y la amida no poseen ninguna acción sobre el útero aislado de cobaya virgen; en concentraciones medianas ambas drogas poseen una acción inhibidora sobre el tono del músculo uterino de la coneja virgen.

8° — Se ha demostrado una acción diurética evidente del nicoti-

nato de sodio y la nicotinamida en la rata, con dosis pequeñas y grandes, siendo la segunda menos diurética que el primero. En el perro se obtuvo un aumento de la diuresis con el nicotinato de sodio y una disminución con la amida, en ambos casos con dosis medianas; los trazados parecen demostrar que estas modificaciones de la diuresis son secundarias a fenómenos vasculares generales (presión arterial) y locales (renales). En los conejos no se ha podido demostrar ninguna acción diurética, pero el método empleado es pasible de críticas experimentales.

9° — La toxicidad del nicotinato de sodio y de la nicotinamida es muy baja. La dosis mortal 50 % del primero en los ratones (vía intravenosa) es de 2.25 mg/g, y la de la nicotinamida, 2.05 mg/g de ratón.

10° — La mayoría de las acciones farmacológicas descritas son inconstantes, existiendo además discordancia de las mismas en distintas especies animales; se destacan entre las acciones más netas el efecto hipotensor de la nicotinamida, la acción excitadora del nicotinato de sodio sobre el intestino, la acción inhibitoria de la amida sobre el mismo, y la acción diurética de ambas drogas.

BIBLIOGRAFÍA

- ABRAMSON, D. I., KATZENSTEIN, K. H., and SENIOR, F. A. — *Am. J. M. Sc.*, 1940, **200**, 96.
- ALPOT, A. C.; GHALIOUNGUI, P., and HANNA, G. — *Lancet*, 1938, **2**, 1460.
- BEAN, W. B., and SPIES, T. D. — *Am. Heart J.*, 1940, **20**, 62.
- BEHRENS, B. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1929, **140**, 237.
- EGORINO UDAONDO, G., y SANGUINETTI, L. V. — *Prensa méd. argent.*, 1940, **27**, 1413. *Bol. Acad. Nac. de Medicina de Buenos Aires*, 1940, 147.
- CARDINI, A. — *Boll. d. Soc. Ital. di Biol. sper.*, 1940, **15**, 209.
- CHEN, K. K.; ROSE, CH. L., and ROBBINS, E. B. — *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1938 **38**, 241.
- CRANDALL, L. A.; CHESLEY, F. F.; HANSEN, D. and DUNBAR, J. — *Ibid.*, 1939, **41**, 272.
- DALE, H. H., and SCHUETER, E. H. J. — *J. Physiol.*, 1928, **64**, 356.
- ELVEHJEM, C. A. — *Physiol. Rev.*, 1940, **0**, 249.
- ELVEHJEM, C. A.; MAUDEN, R. J.; STRONG, F. M., and WOOLLEY, D. W. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 1767.
- ENGELMANN, TH. W. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1892, **52**, 357.
- FIELD, H., and ROBINSON, W. — *Am. J. M. Sc.*, 1940, **199**, 275.
- FOUTS, F. G.; HELMER, O. M.; LEPKOVSKY, S. and JUKES, T. H. — *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1937, **37**, 105.
- FÜHNER, H. — *Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischen Wege, in Abderhalden E.: Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien, 1911, 5 (1er. T.), 1.*
- FÜHNER, H. — *Nachweis und Bestimmung von Giften auf Pharmakologischen Wege,*

- in *Abderhalden, E.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien, 1923, 4 (7. T., I), 421.*
- GALÁN, J. C., y LAVARELLO, A. — *Rev. Asoc. méd. argent.*, 1939, **53**, 981. *Prensa méd. argent.*, 1939, **26**, 1582.
- GAUTRELET, J. — *Eléments de technique physiologique*, Masson et Cie., Paris, 1932.
- HUNT, R., and RENSHAW, R. R. — *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1929, **35**, 75.
- JACKSON, D. E. — *Experimental Pharmacology and Materia Medica*, 2d. Ed., The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1939.
- KÄRBER, G. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1931, **162**, 480.
- LAVARELLO, A. — *El ácido nicotínico. Su acción y su importancia en clínica*. Tesis de doctorado. A. Guidi Buffarini, Buenos Aires, 1939. *Prensa méd. argent.*, 1940 a, **27**, 786.
- LAVARELLO, A. — *Rev. d. circ. méd. arg. y centro est. med.*, 1940 b, **40**, 670.
- LAVARELLO, A. — *Prensa méd. argent.*, 1940 c, **27**, 2214.
- LÄWEN, A. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1904, **51**, 415.
- MAGNUS, R. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1904, **102**, 123.
- MANGOLD, E. — *Methodik zur allgemeinen Physiologie des Herzens, in Abderhalden, E.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Urban & Schwarzenberg Berlin und Wien, 1923, 5 (4. T., I), 509.*
- MC CREA, F. D. — *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1938, **63**, 25.
- MOORE, M. M. — *Arch. Int. Med.*, 1940, **65**, 1.
- POPKIN, R. J. — *Am. Heart J.*, 1939, **18**, 697.
- SCAFFIDI, V. — *Riv. di pat. sper.*, 1939, **22**, 443.
- SCAFFIDI, V., e SCALETTA, S. — *Ibid.*, 1940, **24**, 315.
- SCAFFIDI, V., e TALAMO, L. — *Folia med.*, 1939, **25**, 1011.
- SCUDERI, F. — *Rassegna intern. z. di clin. e terap.*, 1939, **20**, 1023.
- SEBRELL, W. H., and BULLER, R. E. — *J. A. M. A.*, 1938, **111**, 2286.
- SPIES, T. D.; BEAN, W. B., and STONE, R. E. — *Ibid.*, 1938, **111**, 584.
- SPIES, T. D.; COOPER, C., and BLANKENHORN, — *Ibid.*, 1938, **110**, 622.
- STRAUB, W. — *Biochem. Ztschr.*, 1910, **28**, 392.
- TRENDELENBURG, P. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 1910, **63**, 161.
- TREVAN, J. W. — *Proc. Roy. Soc., Ser. B.*, 1927, **101**, 483.
- UNNA, K. — *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 1939, **65**, 95.
- VON GROLMAN, G., y ÁNGEL, E. — *Prensa méd. argent.*, 1940 a, **27**, 2588. *Arch. de oftal. de Buenos Aires*, 1940 a, **15**, 559.
- VON GROLMAN, G., y ÁNGEL, E. — *Día médico*, 1940 b, **12**, 968.

Expreso mi agradecimiento al Dr. Alberto Torino, Jefe de la Sección Farmacología del Instituto Bacteriológico «Dr. Carlos G. Malbrán», por las sugerencias aportadas y la ayuda técnica para la realización del presente trabajo. Asimismo me complace expresar mi reconocimiento al Dr. Vicente H. Cicardo y al Sr. Bernardo Fendrik, por su colaboración técnica.