

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Sección de Fisiología General de Valencia

Algunas particularidades en la acción hipotensora de los derivados paratiazínicos 2987 R.P. y 3277 R.P.

por J. García-Blanco y J. Viña

(Recibido para publicar el día 30 de noviembre de 1951)

Es conocida la acción hipotensora de las sustancias (Dimetil-amino-2-metil-1-etil)-N-dibenzo-paratiazina (3277 R. P.) y (Diethyl-amino-2-etil)-dibenzo-paratiazina (2987 R. P.). Tanto las características como el mecanismo de acción de dicho efecto son mal conocidos, lo mismo en los mencionados cuerpos que en otros antihistamínicos de síntesis (2, 3, 4). Hemos creído por ello de interés estudiar los efectos provocados en la tensión arterial por dichos derivados tiazínicos, administrados rápida y lentamente por vía venosa general y en inyección por carótida interna.

Material y métodos

En nuestros experimentos hemos empleado perros, cuyo peso oscilaba entre los 5 y 8 kg. La anestesia empleada ha sido la clorasola a la dosis de 0'1 g. por kg., disuelta en 10 c.c. de suero fisiológico, e inyectada por vía venosa, previa introducción en la vena safena de una cánula metálica, cánula que nos ha servido después para las inyecciones endovenosas de los fármacos empleados, 2987 R. P. (DIPARCOL) y 3277 R. P. (FENERGAN) *.

Las inyecciones por carótida interna, las hemos efectuado siguiendo la técnica descrita a propósito de otro trabajo nuestro (1).

* Tanto el 2987 R.P. (DIPARCOL), como el 3277 R.P. (FENERGAN), en productos puros, nos los ha proporcionado generosamente el Laboratorio de Industrias Farmacéuticas S. C. concesionarios de Laboratorios Spacia, a los que queremos expresar aquí nuestro agradecimiento, que hacemos extensivo a los Laboratorios Roche, S. A., que nos ha facilitado la clorasola utilizada en este trabajo.

Las inyecciones lentas las hemos realizado mediante un dispositivo mecánico, que permitía perfundir una cantidad constante de solución en la misma unidad de tiempo. De tal manera que, aun inyectando dosis variables del producto estudiado, el volumen de la solución ha sido siempre el mismo en la unidad de tiempo.

Las inyecciones rápidas fueron hechas con una jeringilla, y terminadas en los pocos segundos que permite el paso del líquido por la estrecha cánula.

Para cada inyección hemos empleado un animal, en el que se ha observado qué dosis reiteradas a un mismo animal producían efectos distintos a los verificados en animal intacto.

Resultados

El primer resultado de interés nos informa de la dosis mínima necesaria para producir hipotensión, por las dos vías citadas, en inyección rápida y lenta, resumido en la tabla siguiente :

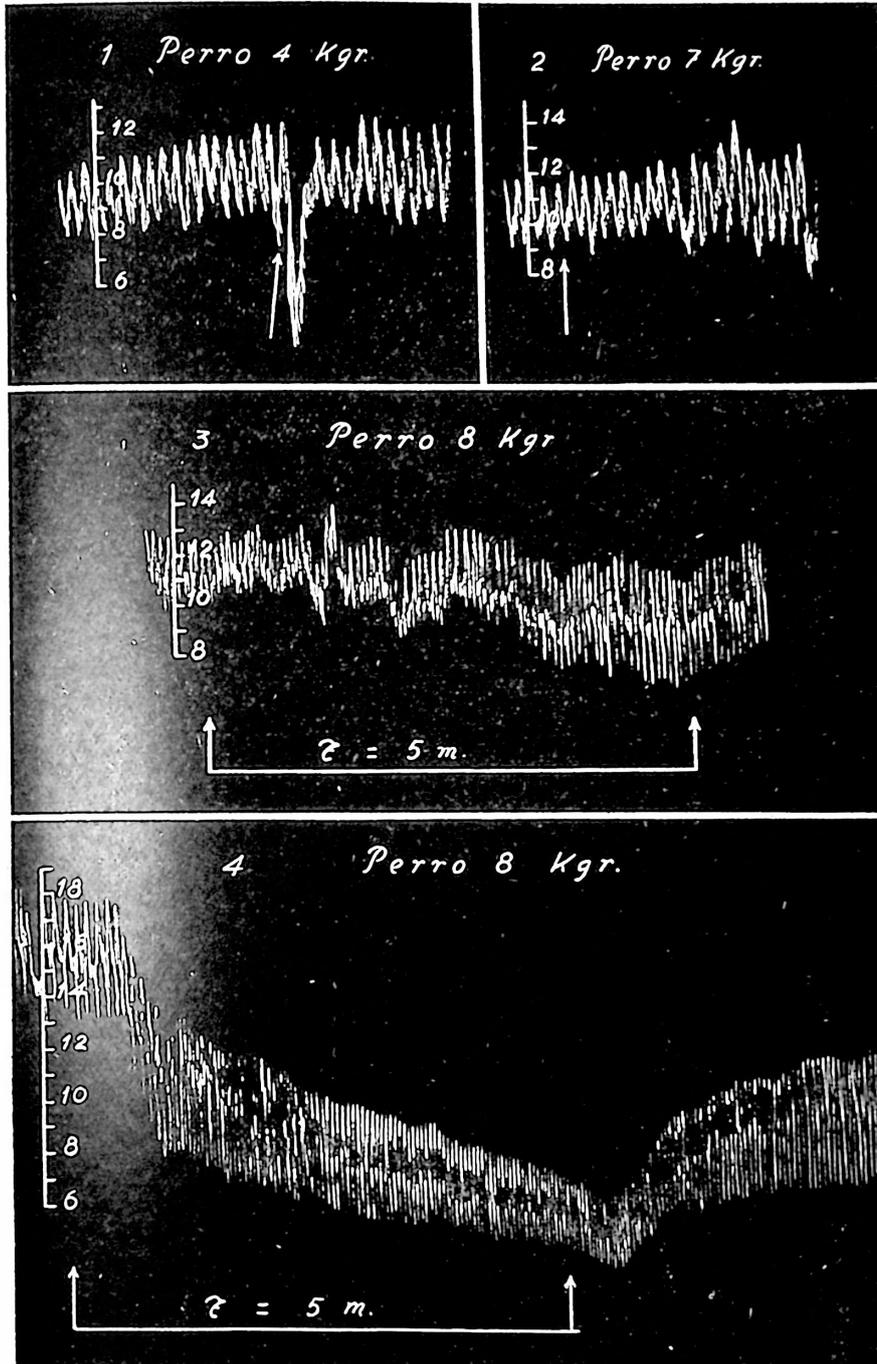
TABLA I

Substancia	Vía	Inyección rápida gammas	Inyección lenta, gammas por Kg. y minuto
FENERGAN	Safena	250	2.000
	Carótida interna	500	2.000
DIPARCOL	Safena	500	3.000
	Carótida interna	250	5.000

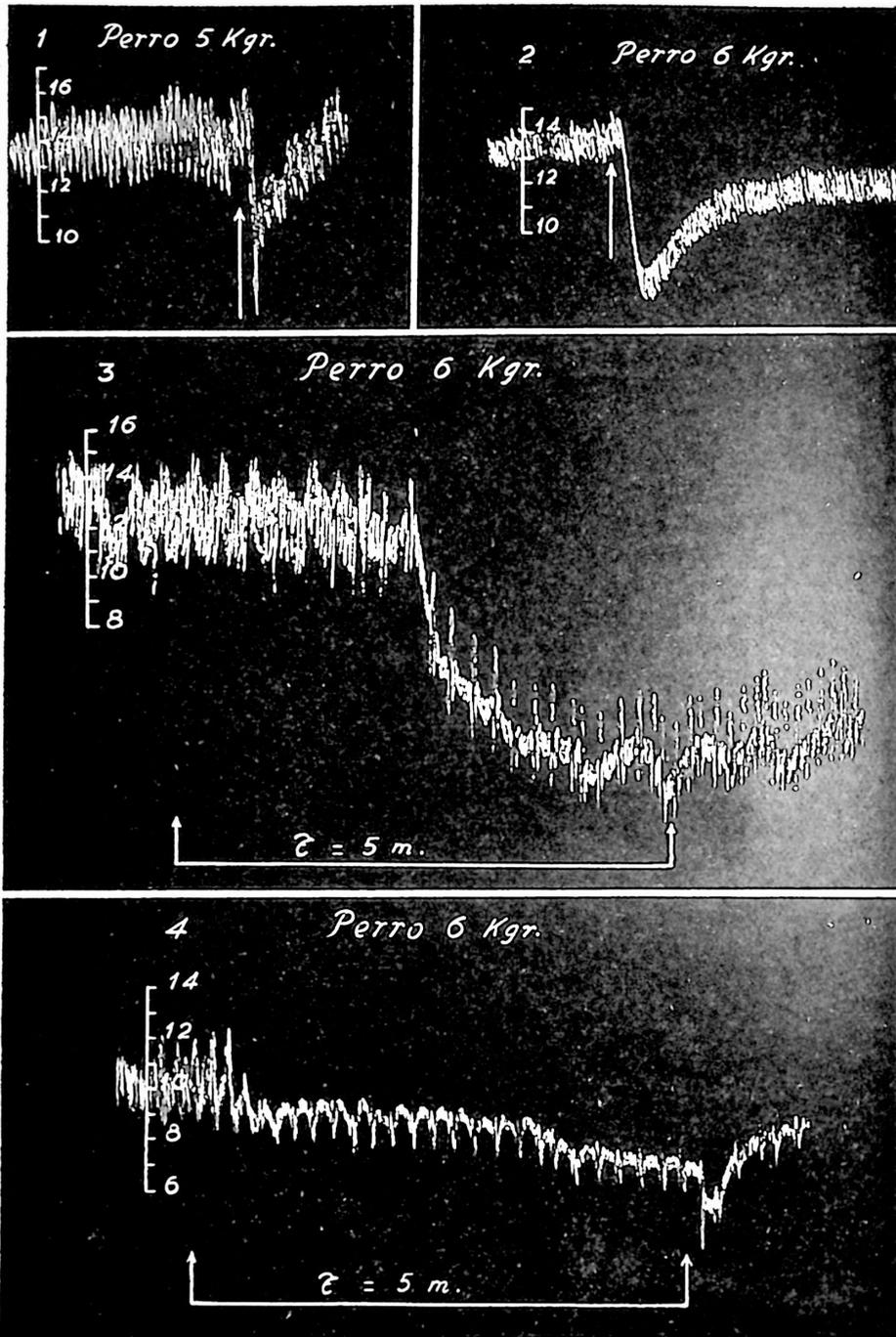
Las cifras procedentes corresponden a los valores medios de múltiples experimentos, realizados en animales no sometidos previamente a otra inyección.

Aumentando la dosis administrada, siempre que no se llegue a cantidades altas, puede afirmarse que hay cierto paralelismo entre dosis y respuesta hipotensora.

Con los datos anteriores, y a la vista de las gráficas obtenidas, resulta fácil calcular las cantidades mínimas necesarias para producir hipotensión por ambas vías y tipos de inyección, considerando para ello la concentración y el tiempo de latencia entre el principio de la inyección y la aparición del efecto hipotensor, que es prácticamente nulo en la rápida, y en las lentas por safena y carótida interna, de 30 segundos y 2 minutos, respectivamente. Los resultados de estos cálculos se recogen en la tabla II.



(1) 250 gammas por Kg. de peso de 2987 R.P. por carótida interna. (2) 250 gammas por Kg. de peso 2987 R.P. de vía safena. (3) 5 mg. por Kg. y minuto de 2987 R.P. por carótida interna. (4) 5 mg. por Kg. de peso y minuto de 2987 R.P. por safena.



(1) 1 mg. por Kg. de peso de 3277 R.P. vía carótida interna. (2) 1 mg. por Kg. de 3277 R.P. vía safena. (3) 2 mg. por Kg. de peso y minuto de 3277 vía carótida interna. (4) 2 mg. por Kg. peso y minuto vía safena.

TABLA II

Substancias	Vía	Inyección rápida gammas	Inyección lenta gammas
FENERGAN	Safena	250	1.000
	Carótida interna	500	4.000
DIPARCOL	Safena	500	1.500
	Carótida interna	250	10.000

En las gráficas adjuntas se recogen algunos ejemplos demostrativos de los resultados antes expuestos. Se observará que en la gráfica correspondiente a la inyección rápida de Diparcol por safena no hay hipotensión, que contrasta con la producida por la misma dosis inyectada por carótida interna.

Discusión

De los resultados recogidos en la tabla II se deduce que para el Fenergan se precisa por vía safena 250 gammas por kg. en inyección rápida, y cuatro veces más si la inyección es lenta. Por vía de la carótida interna se precisan 500 gammas por kg. en la rápida, y ocho veces más en la lenta.

Para el Diparcol los valores serían, respectivamente: por safena 500 gammas por Kg. en inyección rápida, y triple cantidad en inyección lenta. Por vía carótida interna, las cantidades serían de 250 gammas por Kg. en la inyección rápida y cuarenta veces más en la inyección lenta.

Para ambas sustancias resulta, pues, que por vía venosa general y en las concentraciones utilizadas en inyección lenta, se requiere de tres a cuatro veces más cantidad de producto que en la inyección rápida.

Inyectando la sustancia por vía carotídea, se precisan ocho veces más cantidad de Fenergan y cuarenta veces más cantidad de Diparcol si la administración se realiza lentamente que si la inyección es rápidamente efectuada.

Las cantidades de Fenergan y de Diparcol capaces de producir efecto mínimo hipotensor en inyección rápida por ambas vías están muy cercanas entre sí, siendo de 250 gammas a 500 gammas por kilogramo, lo mismo si se utiliza la vía safena que por carótida interna.

El múltiplo tres a cuatro, necesario para encontrar la dosis efectiva hipotensora por safena en inyección lenta, lo mismo para el Fenergan que para el Diparcol, puede considerarse como expresión de la pérdida de efecto de la sustancia inyectada lentamente, hasta llegar al órgano receptor, por dilución, destrucción en sangre y paso a los tejidos.

En el caso de la inyección carotídea para una misma dosis efectiva por vía rápida (250 a 500 gammas por Kg.) el múltiplo en la lenta se convierte en ocho para el Fenergan y cuarenta para el Diparcol. Hallándose el órgano receptor en el mismo cerebro (a juzgar por los resultados de la inyección rápida) precisaría admitir una absorción o inactivación por parte de la sustancia cerebral, que sería débil en el Fenergan, pero intensa tratándose del Diparcol — cinco veces mayor que el primero —.

Ambos cuerpos parecen ejercer su acción por mecanismos análogos. Los resultados de la inyección rápida, de efectos inmediatos, da variaciones cardio respiratorias, las que permiten suponer que el efecto es reflejo y que tienen punto de partida en centros o receptores cerebrales para la inyección carotídea. Para la inyección venosa se admite que el reflejo se inicia sobre receptores cercanos al corazón. Recordemos, en apoyo de lo indicado, que para el Diparcol bastan con 250 gammas por Kg. por vía carotídea, mientras que precisa una cantidad doble por safena, sucediendo lo contrario para el Fenergan.

Para ambos cuerpos, en inyección lenta por safena, se aprecia un descenso tensional que comienza a los treinta segundos de iniciada la administración y que se acompaña de modificaciones cardiorespiratorias, que sólo pueden explicar una parte de la baja de presión, pues terminada la inyección continua sube progresivamente la presión, mientras el tipo de la gráfica permanece igual que durante la fase de descenso.

Resumen

Se estudian las particularidades del efecto hipotensor del 2987 R. P. y 3277 R. P. cuando se administran por vía safena y carótida interna, tanto en inyección rápida como en inyección lenta durante cinco minutos.

En inyección rápida el 3277 R. P. produce hipotensión inicial a dosis de 250 gammas por kg. de peso por vía safena, y a dosis de 500 gammas por kg. por vía carótida interna. El 2987 R. P. en las mismas condiciones, a dosis de 500 y 250 gammas por kg. respectivamente.

En inyección lenta por vía safena de 3277 R. P. se requiere cuatro veces más cantidad que en rápida para iniciar la hipotensión. Por carótida interna y la misma concentración, se precisan cantidades ocho veces mayores.

De 2987 R. P. en inyección lenta se exigen cantidades triples por kg. por safena y cuarenta veces mayores por carótida interna, que en administración rápida.

Se admite que la sustancia cerebral retiene o inactiva cantidades ocho veces mayores de 2987 R. P. que de 3277 R. P., pese a la escasa diferencia estructural entre ambas, y se añaden comentarios sobre el posible mecanismo de la hipotensión provocada por estos cuerpos.

Summary

The hypotensor effect of 2987 R. P. and of 3277 R. P. is studied comparatively when these medicaments are injected into the saphenous vein and internal carotid and also when the injection is rapid or slow (during 5 minutes).

R. P. 3277 produces initial hypotension when injected rapidly into the saphenous vein at a dosis of 250 γ per kg. weight and into the internal carotid at a dosis of 500 γ .

R. P. produces the same effects, but the dosis being 500 and 250 γ per kg. respectively.

To initiate the same hypotension by slow injection of R. P. 3277 into the saphenous vein, four times the quantity is required than in rapid injection. Slow injection into the internal carotid at the same concentration requires eight times the quantity.

2987 injected slowly requires the same effect three times the quantity for the saphenous vein and forty times the quantity for the internal carotid than in rapid injection.

The authors suppose that the cerebral substance retains or inactivates quantities of 2987 R. P. eight times larger than of R. P. 3277 in spite of the scarce structural difference between both. That add commentaries upon the possible mechanism of the hypotension provoked by these substances.

Bibliografía

- (1) GARCÍA-BLANCO, J. y VIÑA, J. : *R. esp. Fisiol.*, **6**, 102, 1950.
- (2) LOEW, E. R. : *Physiol. Review*, **27**, 542, 1947.
- (3) REUSE, S. J. : *Brit. J. Pharmac.*, **3**, 174, 1948.
- (4) VELÁZQUEZ, B. L. y GARCÍA DE JALÓN, P. : *Histamina y antihistamínicos*, **77**, 1950.

