

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

Contribución al estudio del mecanismo de acción hipotensora de la dihidroxicodeinona

por J. Viña y V. Anton.

(Recibido para publicar el día 2 de septiembre de 1951)

Nos proponemos en este trabajo, el estudio del mecanismo de acción hipotensora de la dihidroxicodeinona.

Al logro de esta misión han contribuido los estudios de distintos investigadores. Entre ellos Forter (1) y Mercier y Delphaut (2), si bien las técnicas seguidas por ellos difieren fundamentalmente de la nuestra, ya empleada en un trabajo anterior de García-Blanco (3) y uno de nosotros, estudiando el mecanismo hipotensor de la codeína, y siendo las líneas generales de orientación del presente trabajo idénticas a las de aquél; valiéndose para éste los comentarios hechos en la primera parte del referido trabajo (3).

Métodos

En nuestros experimentos hemos utilizado perros cuyo peso oscilaba entre cuatro y ocho kg. La anestesia empleada fué cloralfosa (gentilmente cedida por la casa Sandoz), a la dosis de 0,1 gramos disuelta en 10 c.c. de suero fisiológico por kg. de peso de animal, inyectando el anestésico por vía endovenosa previa introducción en la vena de una cánula metálica. Entre el principio de la anestesia y el comienzo de las manipulaciones en el animal mediaron unos veinte minutos en todos los casos.

La dihidroxicodeinona se inyectó disuelta en 5 c.c. de tampón fosfático de Sørensen de pH 7,4. Una vez disuelta se calentaba en baño maría a 37° a cuya temperatura se inyectaba. Las inyecciones fueron verificadas en un tiempo constante mediante un dispositivo mecánico.

En todos los animales se ligaron las dos carótidas primitivas tomando el registro de la presión uniendo un manómetro de mercurio mediante cánula de Frank al cabo central de una de las dos carótidas.

En todos los perros se empleó respiración artificial mediante cánula conectada a la tráquea, previa traqueotomía, e instauración de un amplio neumotórax por resección de unos 4 cm. de la tercera, cuarta, quinta y sexta costilla del hemitórax izquierdo del animal. Aprovechamos esta ventana para inyectar en la aorta torácica a nivel del diafragma en los casos en que la inyección se verificó por esta vía.

Las inyecciones por carótida interna fueron efectuadas introduciendo una cánula metálica en dicho vaso y ligando la arteria con la cánula introducida por encima de la dilatación ampuliforme del seno carotídeo al objeto de evitar que el líquido inyectado entrase en contacto con las terminaciones nerviosas de la citada dilatación. En la inyección por carótida externa introducíamos la cánula por carótida primitiva ligando la interna por encima del seno carotídeo, a occipital a unos 5 mm. de su nacimiento, así como la vertebral a nivel de su origen, al objeto de que la solución inyectada entrase en contacto con las terminaciones quimiosensibles de la zona que nos ocupa.

En todos los casos, las cantidades de dihidroxicodeína inyectada fué de 1 mgr. por kg. de peso del animal.

Practicando inyecciones por las siguientes vías: carótida interna, carótida externa, aorta torácica a nivel del diafragma, yugular externa a nivel del cuello, y safena de una de las dos patas traseras del animal, obtuvimos los siguientes

Resultados

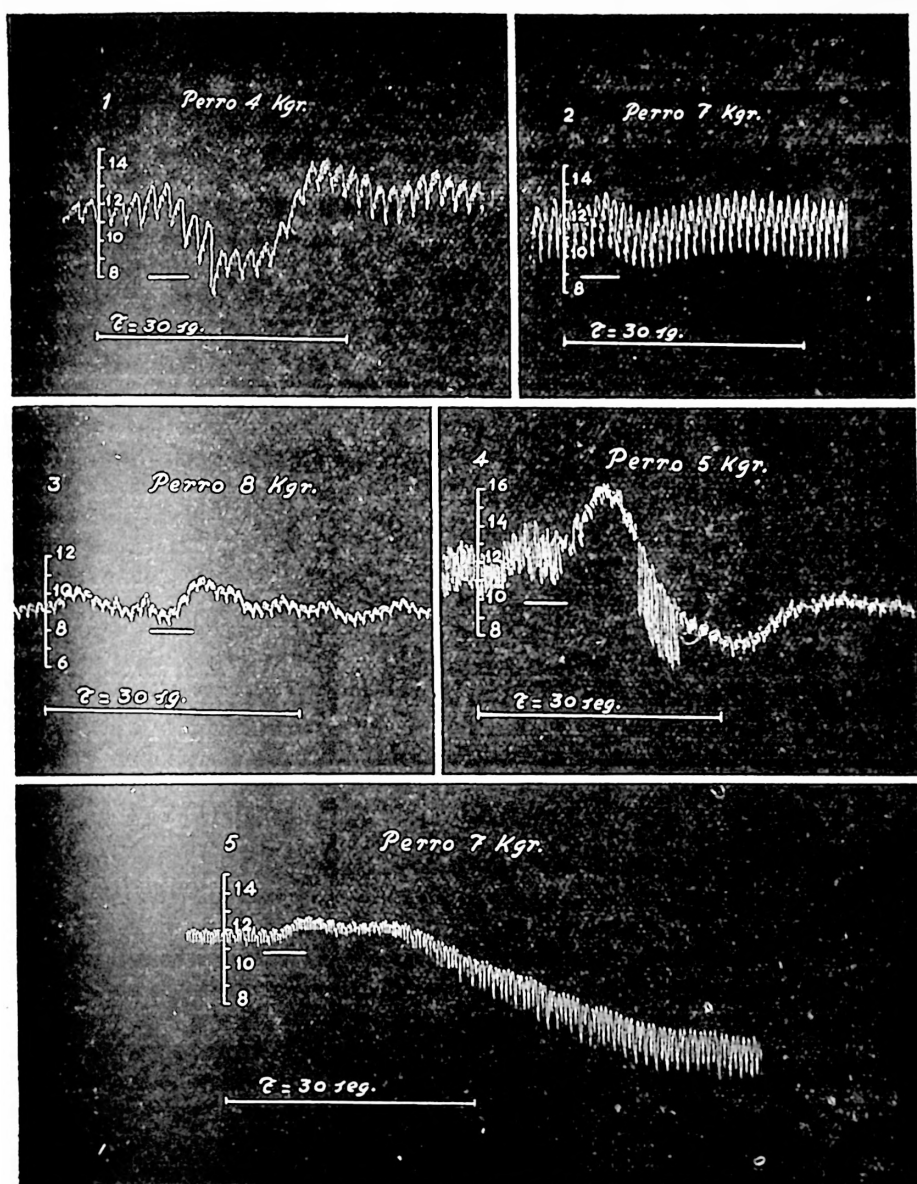
1.º En la inyección por carótida interna, en todos los casos, se aprecia caída de tensión de 1 a 4 cm. de Hg. que empieza aún antes de terminar la inyección, que dura unos diez segundos y que se recupera rápidamente hasta alcanzar la tensión arterial un nivel discretamente superior al inicial.

2.º Inyectando por carótida externa se observa fugaz y corta hipertensión que vuelve a su nivel primitivo aun antes de terminar la inyección del fármaco.

3.º En la inyección por aorta torácica no se observa ninguna modificación tensional de interés.

4.º Empleando la vía yugular se aprecia una hipertensión inicial de unos 4 cm. de Hg. que dura unos quince segundos, bajando la tensión otros 4 cm. de Hg. respecto al nivel primitivo a los treinta segundos aproximadamente, a cuya bajada sigue una subida de unos 2 cm. de Hg., la cual es duradera.

5.º Por vía safena se observa una hipotensión gradual que empieza a los quince segundos de terminar la inyección del fármaco.



- 1 Un miligramo por Kg. de peso por carótida interna
 2 « » » » » » » carótida externa
 3 » » » » » » » aorta torácica, cerca de diafragma
 4 « » » » » » » yugular
 5 » » » » » » » safena

Discusión

Del examen de los gráficos obtenidos se observa que, inyectando las mismas dosis por kilogramo de peso, hay acción hipotensora por carótida interna, yugular y safena. Y prácticamente nula por carótida externa y aorta torácica.

Y dentro del grupo de los activamente hipotensores, el perfil de los gráficos obtenidos es distinto para cada uno de ellos. Caída casi vertical con rápida recuperación hasta el nivel primitivo, para la inyección por carótida interna. Para la yugular a la acción hipotensora precede una breve fase irritativa hipertensora; la recuperación de la tensión es más tardía y no llega hasta el nivel primitivo. Y tras la inyección por safena, después de un período de latencia, rigurosamente idéntico en todas las gráficas obtenidas, sigue una hipotensión gradual que no va seguida de recuperación inmediata. Sólo después de mucho tiempo se consigue dicha recuperación, y siempre de forma lenta.

Por la técnica descrita, en cada inyección se eliminan de la acción del fármaco una serie de zonas probablemente sensibles al mismo, que permiten estudiar sus mecanismos de acción. Y así vemos que la respuesta es parecida en la inyección por carótida interna y yugular.

Suponemos para la primera, o una acción refleja con punto de partida en las paredes del vaso o bien una acción central directa con respuesta vascular refleja de carácter hipotensor. Y ambos mecanismos, bien por acción inmediata de la dihidrocodeína o bien por un mecanismo enzimático de inactivación de la colinesterasa, en vías de estudio actualmente en este Laboratorio, de forma análoga al estudiado por Berheim y Berheim (4) para la morfina.

Interpretamos la acción por yugular mediante un mecanismo reflejo con punto de partida en las zonas quimiosensibles de la desembocadura de las cavas, aurícula, y quizá ventrículo derecho, precediendo a la acción paralítica del tono del sistema una breve fase irritativa, representada en la gráfica por la hipertensión que precede a la bajada tensional. Y aquí lo mismo que en la inyección por carótida interna, no por acción sobre miocardio (por la disposición anatómica), ya que al llegar al sistema coronario, lo haría a una dilución tal, que sería ineficaz. De igual forma en la inyección por carótida interna; al llegar el fármaco a las zonas cava-aurícula, lo haría diluido y en menor cantidad que la inyectada, por ser bien conocida la aptencia del fármaco por la sustancia nerviosa.

En la inyección por safena, suponemos una acción sobre la zona vascular cava-aurícula, con un período de latencia necesario para llegar allí la solución y para que se reiteren los estímulos

por la llegada paulatina del fármaco. Lo cual haría que la respuesta presora fuera distinta a la obtenida por vía yugular. Para esta última, gran concentración y paso rápido de la sustancia estudiada y, para la safena, menos concentración, pero más prolongado el contacto del fármaco con las zonas sensibles.

Está en estudio actualmente la inyección paulatina por yugular, para que las condiciones de llegada del fármaco a la aurícula derecha sean iguales a las que se suponen para la inyección por safena.

Conclusiones

1.° Se estudia el mecanismo de acción hipotensora de la dihidroxicodona empleando la dosis de un miligramo por kilogramo de peso, usando las siguientes vías de inyección: carótida interna, carótida externa, aorta torácica, yugular y safena.

2.° Se admite para la inyección por carótida interna un mecanismo de acción bien central o reflejo a partir de las paredes de la propia arteria.

3.° En la inyección por yugular, un mecanismo reflejo a partir de las zonas sensibles de la desembocadura de las cavas y aurícula derecha.

4.° El seno carotídeo no interviene como parte integrante del mecanismo hipotensor del cuerpo que nos ocupa.

5.° Para la vía safena admitimos como causa responsable de la hipotensión la misma zona de la descrita a propósito de la inyección por yugular.

Summary

The mechanism of the hypertensor action of dihydroxycodone, employing a dosis of 1 mg. per Kg. in weight is studied.

After the injection into the internal carotid artery, a mechanism, either central or reflex is admitted, and after the injection into the jugular and saphena veins a reflex mechanism, starting from the sensitive zones of the outlet of the cavas and in the right auricle.

Contribution to the study of the mechanism of the hypertensor action of dihydroxycodone.

Bibliografía

- (1) FORSTER R. H. K. : *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **51**, 153-169. 1934.
- (2) MERCIER y DELPHAUT : *Lab. de pharmacodynamie et matier med. Univ. Soc. Biol.*, Paris **135**, 1452-1454, 1941.
- (3) GARCÍA-BLANCO J. y J. VIÑA : *R. esp. Fisiol.*, **6**, n.º 2, 1950.
- (4) BERHEIM AND BERHEIM, M. L. C. : *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, **57**, 427. 1938.



La bibliografía que acompaña al trabajo **Modificación al método de determinación del ácido ascórbico con célula fotoeléctrica**, por **J. M. de Gandarias**, tomo 7, n.º 1, 81-86, 1951, fué erróneamente referida a dicho trabajo; la que le corresponde es:

- (1) BESSEY, J. *Biol. Chem.*, **103**, 687, 1933.
- (2) BESSEY, J. *Biol. Chem.*, **126**, 771, 1938.
- (3) DIEHL y BERGER, *Klin. Wschr.*, **388**, 1941.
- (4) EMMERIE. — *Biochem. J.*, **28**, 268, 1934.
- (5) GIROUD y LEBLOND. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **19**, 1105, 1937.
- (6) HARRIS y RAY, *Biochem. J.*, **27**, 960, 1933.
- (7) HOSZAK, H. S. *Z. physiol. Ch.*, **222**, 229, 1933.
- (8) KLUSSMANN, H. S. *Z. physiol. Ch.* **217**, 167, 1933.
- (9) LAMBERT y BEER, Citados por MARENZI (véase cita 21).
- (10) LUND y LIECK, *Klin. Wschr.*, **16**, 555, 1937.
- (11) MARTINI y BONSIGNORE, *Biochem. Zschr.*, **273**, 170, 1934.
- (12) MENDIVE y DEULOFEU, H. S. *Z. physiol. Ch.*, **236**, 1935.
- (13) MENZER y VIALARD-GOUDOU, *Bull. Chim. Biol.*, **19**, 701, 1937.
- (14) POLICARD, FERRAND y ARNOLD, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **20**, 165, 1938.
- (15) SVRBELY. — *Biochem. J.*, **27**, 1933.
- (16) TAUBER y KLEIN, *J. Biol. Chem.*, **108**, 563, 1935.
- (17) THADEEA y HOFFMEISTER, *Z. Klin. Med.*, **132B**, 3H., 379, 1937.
- (18) TILLMANS y colab. — *Z. Untersuch. Lebensmitt.*, **1**, 163, 1932.
- (19) WACHNOLDER y PODESTA, H. S. *Z. physiol. Ch.*, **239B**, 3H., 149, 1936.
- (20) ZILVA. — *Biochem. J.*, **29**, 100-101, 1935.
- (21) ZILVA. — Cit. por MARENZI. *Bioquímica analítica cuantitativa*, Buenos Aires, 1946.