

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Sección de Fisiología General de Valencia
(Director: J. García-Blanco)

Acción cardiovascular del yoduro de feniltrimetilamonio

por J. Viña y V. Antón

(Recibido para publicar el 12 de noviembre de 1952)

El efecto farmacológico de los derivados de onium, ha interesado desde que Brown y Fraser (1) describieron un efecto curariforme con parálisis de las terminaciones musculares del músculo estriado; observando que los que poseen tres o más grupos metilo ejercen una actividad muscarínica con excitación de las terminaciones periféricas del vago y una acción nicotínica por parálisis de los ganglios simpáticos atribuyéndose el efecto curariforme al nitrógeno pentavalente. El resto de sus acciones depende de su estructura química en un grado que no es fácil explicar (2). Ello nos ha inducido a estudiar las propiedades farmacológicas del yoduro de feniltrimetilamonio valiéndonos de la técnica descrita en otro trabajo (3), al objeto de que, practicando las inyecciones en distintos sectores del árbol arterial, se viese las modificaciones que imprime a la circulación.

Material y métodos

En nuestros experimentos hemos empleado perros cuyo peso oscilaba entre los seis y ocho kilogramos. La anestesia ha sido la cloralosa según técnica expuesta en otro trabajo (3), lo mismo que las inyecciones por vía safena, yugular, carótida externa e interna, aorta torácica, ventrículos y aurículas derecha e izquierda y arteria femoral.

Las inyecciones se han verificado de forma que la cantidad

de fármaco ha sido disuelta siempre en 10 c. c. de agua destilada y se ha inyectado al ritmo de 2 c. c. por minuto durante un tiempo de cinco minutos. El dispositivo de inyección ha sido un aparato de inyección continua, ajustado a las condiciones antes descritas.

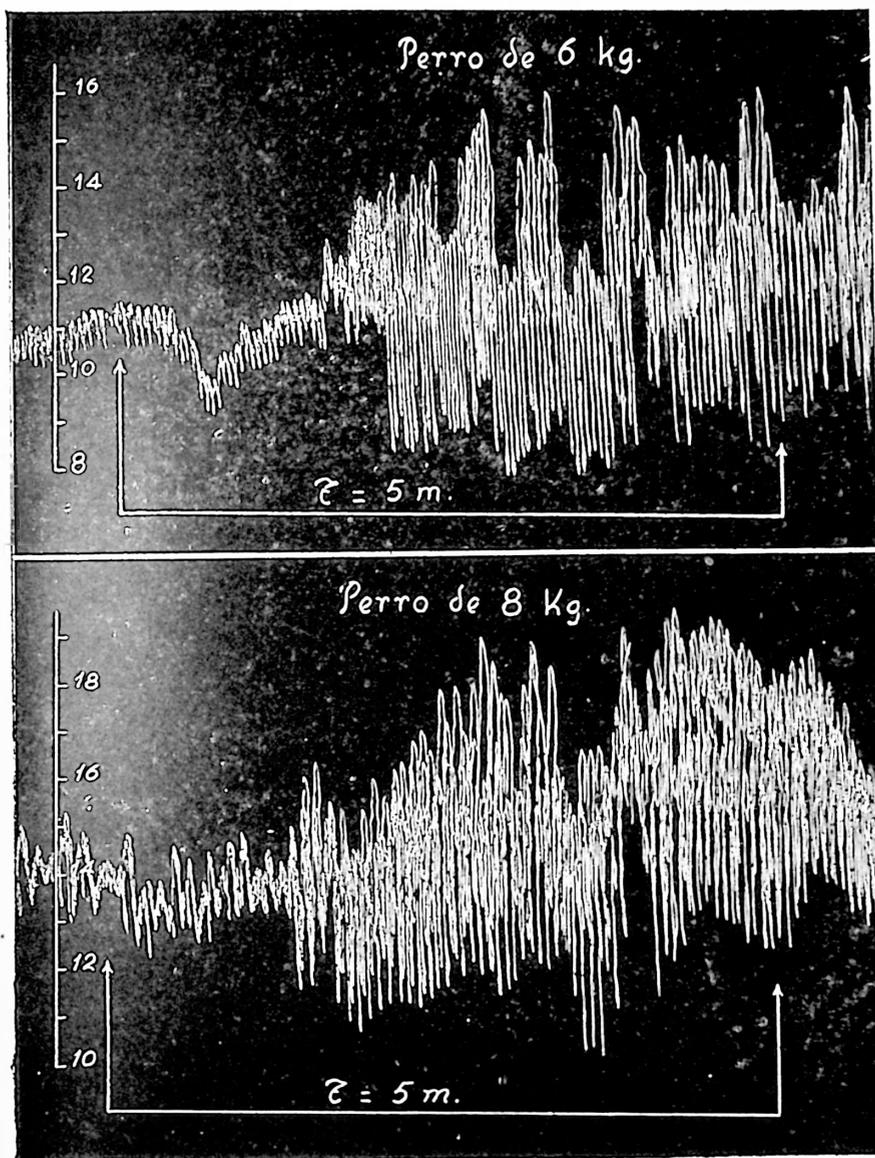
Resultados

La dosis mínima eficaz inyectando por safena oscila entre 0,5 y 1 miligramo por kilo y minuto. (Véase gráfica número 1.) Se obtiene la respuesta tras una latencia de unos dos minutos y dicha respuesta se caracteriza por unas oscilaciones amplias con aumento del volumen de contracción, extrasístoles y modificaciones presoras casi siempre con aumento de la presión arterial cayendo ésta paulatinamente en cuanto se termina la inyección, así como la vuelta a la normalidad de las contracciones. Inyectando por yugular la misma respuesta, pero con latencia más breve, lo mismo que en aurícula y ventrículo derecho. Verificado el ingreso del fármaco por ventrículo izquierdo y coronaria, la respuesta aparece apenas inyectadas las primeras porciones de la solución y se caracteriza por la subida casi vertical de la tensión con oscilaciones no tan amplias como las obtenidas empleando la vía safena, llegando en ocasiones a obtener la fibrilación del miocardio.

Inyectando por aorta torácica a la dosis antes señalada, no se produce ninguna modificación presora, ni del ritmo del corazón, y las pequeñas alteraciones observadas responden a las manipulaciones sobre la pared del vaso. Si la inyección se verifica sobre las carótidas interna, externa y femoral, no se obtiene la respuesta descrita a propósito de la inyección por safena.

Si aumentamos la dosis a 3 miligramos por kilogramo y minuto durante cinco minutos también, entonces los resultados que se obtienen son los siguientes: respuesta de iguales características por las vías safena, yugular, aurícula y ventrículo derecho, aurícula y ventrículo izquierdo y coronaria. Si es por aorta torácica se observa una rápida respuesta caracterizada por una amplitud de las oscilaciones que se mantiene durante unos dos minutos y que cesa paulatinamente aun antes de terminada la inyección, lo mismo que aumento de la presión, la cual cesa en cuanto se ha terminado la inyección. Respuestas análogas a las venosas cuando la inyección se verifica a la misma dosis por carótidas interna, externa y femoral.

Del estudio de las gráficas obtenidas se deduce el mecanismo de acción, en virtud del cual aparecerían los fenómenos objeto de estudio. Por la técnica seguida quedan excluidas las zonas preso y quimio sensibles del seno carotídeo. No se verifica tampoco la

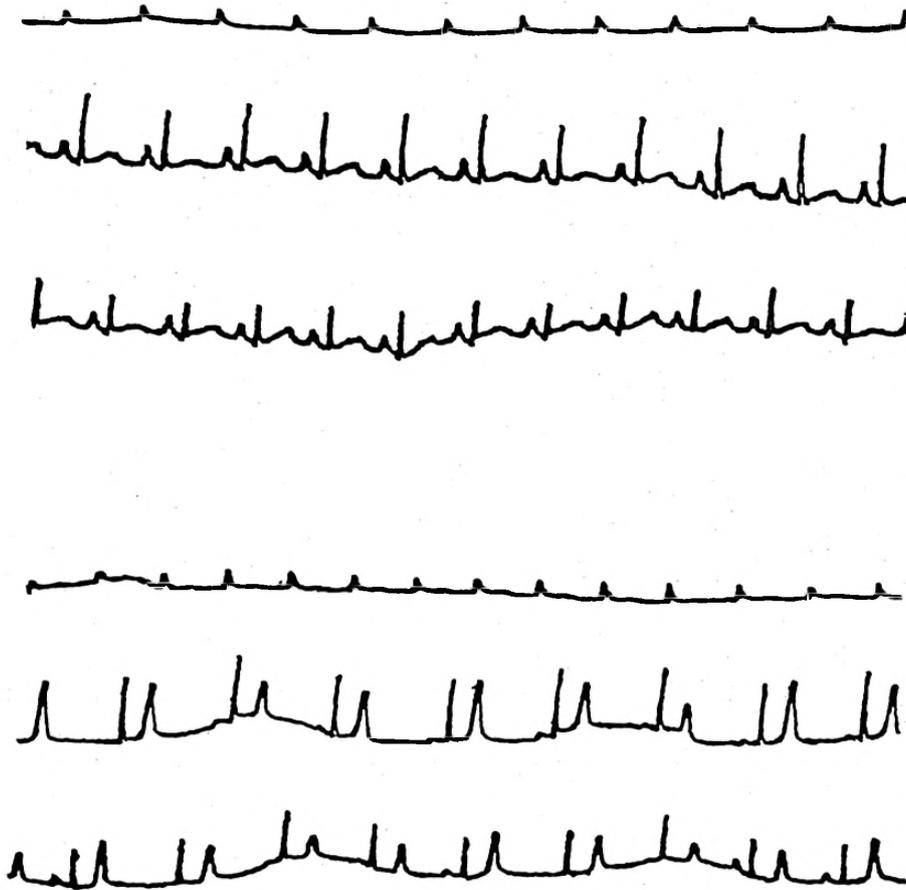


Gráfica número 1

Parte superior: Inyección de un miligramo por kilogramo y minuto de yoduro de feniltrimetilamonio por vía safena

Parte inferior: Inyección de un miligramo por kilogramo y minuto de yoduro de feniltrimetilamonio por vía yugular

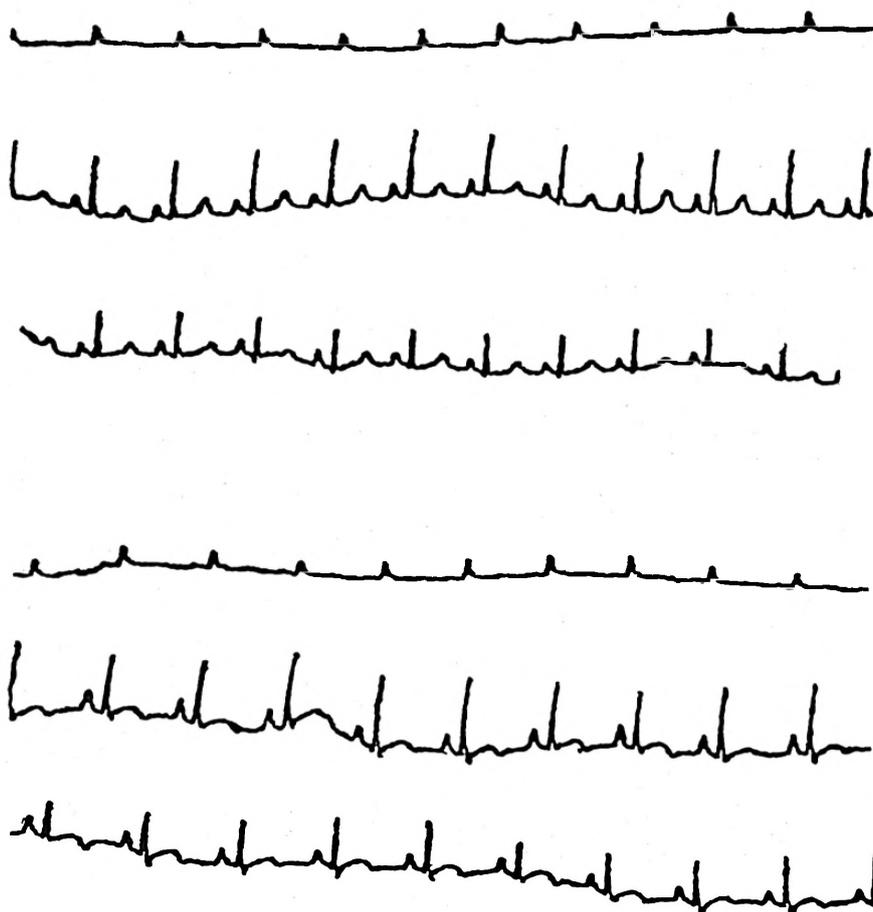
respuesta a la inyección del fármaco por un mecanismo nervioso central, toda vez que la inyección de 1 miligramo por kilogramo y minuto durante cinco minutos por carótida interna no produce modificaciones en la amplitud de la contracción cardíaca.



Gráfica número 2

Parte superior: Electrocardiograma obtenido antes de toda manipulación
 Parte inferior: E. C. G. obtenido cuando sólo se había inyectado la mitad de la dosis por vía safena. En uno y otro, de arriba abajo, las tres derivaciones clásicas

Si ingresamos la solución del fármaco por vías cuya corriente sanguínea se aleja del corazón y han de sufrir un gran recorrido, para llegar a éste, tampoco observamos con la citada dosis de 1 miligramo por kilogramo de peso y minuto respuesta alguna. Corresponde a este caso la inyección verificada por aorta torácica, carótida externa y femoral. En cambio, obtenemos respuesta cuando la



Gráfica número 3

Parte superior: Electrocardiograma obtenido a los cinco minutos de terminada la inyección de un miligramo por kilogramo y minuto durante los cinco minutos por vía safena

Parte inferior: A los diez minutos de terminada la misma inyección. En ambos y de arriba abajo las tres derivaciones clásicas

inyección se verifica por vías cuya corriente sanguínea se dirige hacia el órgano central de la circulación y con un período de latencia tanto menor cuanto más próximo está éste al punto de la inyección. Tales son los casos de la inyección por safena, yugular, aurículas, ventrículos y coronarias. De lo cual deducimos que la acción tiene que ser directamente sobre miocardio quizá por interferencias de la sal empleada en el metabolismo del corazón, de manera que actualmente es objeto de estudios en este laboratorio.

Así nos explicaríamos que la respuesta fuese negativa en los casos que antes se citan debido a que el fármaco no llegaría en concentración eficiente hasta el miocardio, bien por la dilución experimentada, o bien por el escape de éste a los tejidos a través del sistema capilar, o bien a su destrucción, o todos estos factores reunidos.

Ostensiblemente no queda modificada la respuesta cuando se verifican los experimentos por la exclusión funcional de las cápsulas suprarrenales por la ligadura de las venas de éstas, hecho que viene a confirmar el que, inyectando por aorta torácica con las suprarrenales intactas, no aparezca respuesta presora alguna.

Si empleamos la dosis de 3 miligramos por kilogramo y minuto entonces hay dos tipos de respuestas. Uno semejante al anterior, aunque de mayor intensidad, que aparece en los casos en que la inyección se hace por las vías en que la respuesta es positiva (safena, yugular, etc.). Y otro en que la respuesta aparece en los casos en que, con la otra dosis, no hay modificación alguna. Y este tipo de respuesta se caracteriza por una gran amplitud de la contracción cardíaca, sin latencia previa, y cuyas contracciones van cediendo a medida que transcurre la inyección, terminando aún antes de finalizar ésta. Y dicha respuesta la podemos considerar como típica en la inyección por aorta torácica.

Interpretamos estos resultados como consecuencia de la excitación, en una primera fase, de las terminaciones periféricas del orto simpático, y ulterior parálisis, a medida que la dosis ingresada va aumentando. Corrobora este aserto el hecho de que la respuesta queda anulada por la parálisis previa del orto simpático por la inyección de 1/4 de miligramo de ergotamina por kilogramo y por vía endovenosa.

Conclusiones

1.º El yoduro de fenil-timetil-amonio inyectado por safena o yugular a la dosis de 1 miligramo por kilogramo y minuto durante cinco minutos, produce una bradicardia con aumento del volumen de expulsión que persiste algún tiempo después de terminada la inyección. En el E. C. G. (véanse gráficas núms. 2 y 3) en II D se aprecia una arritmia sinusal respiratoria muy acusada, acción dromótopa negativa, aumento del voltaje en onda T y disminución de onda P, estos fenómenos electrocardiográficos sólo cuando se ha practicado la mitad de la dosis descrita. A los cinco minutos de terminada la inyección se normaliza el voltaje de las ondas P y T, así como el tiempo de conducción. A los diez minutos inflexión del espacio S-T hacia arriba en tercera de la línea isoelectrica.

Los fenómenos del mecanograma no se modifican o lo hacen en pequeña escala por la ergotaminización y se eliminan por la vagotomía.

2.º El mismo resultado se obtiene inyectando por vía yugular, las cavidades del corazón, y arteria coronaria siendo negativos cuando se verifica el ingreso del fármaco por carótida externa e interna, aorta torácica y femoral.

3.º Antes de aparecer las modificaciones del mecanograma hay un período de latencia, que es tanto mayor cuanto más distante es el punto de la inyección del corazón (máximo para safena y mínimo para arteria coronaria).

4.º Inyectando 3 miligramos por kilogramo y minuto por vía venosa se obtienen los mismos resultados pero más acentuados. Esta dosis hace necesario el uso de la respiración artificial, pues en caso contrario muere el animal por parálisis respiratoria. Esta dosis por carótidas interna, externa y femoral provoca resultados análogos a las venosas aunque con menos intensidad y mayor latencia. Por aorta torácica produce una reacción inmediata con taquicardia, aumento volumen expulsión y que cede mucho antes de terminar la inyección y cuyo fenómeno queda abolido por la ergotaminización previa del animal.

5.º La exclusión de las suprarrenales no modifica ninguno de los fenómenos descritos.

Summary

The action of phenyltrimethylammonium iodide on being injected into different parts of the circulatory system is studied in dogs from 6 to 8 kgr. in weight anaesthetized with chloralose. When administered endovenously — saphene, jugular and auricles — at a dosis of 1 mg. per kg. and minute are obtained extrasystoles, increase in systolic volume and in pressure, for a short time immediately after the injection. This effect is not observed after injection into vessels leading away from the heart — thoracic, aorta, internal and external carotide and femoral artery.

Increasing the dosis — 3 mg. — similar effects are observed. Only when injecting into the thoracic aorta is a particular effect observed: a very precocious and brief tachycardia with increase of cardiac output, which effect can be prevented by previous administration of ergotamin. This result is interpreted as an effect first of excitation and afterwards of paralysis of sympathetic terminations.

Bibliografía

- (1) BROWN Y FRASER : *Trans Roy. Soc. Edinburg*, **25**, 151, 693, 1868-69.
- (2) BURN Y DALE : *J. Pharmacol.*, **6**, 417, 1914.
- (3) GARCÍA-BLANCO, J., Y VIÑA, J. : *R. esp. Fisiol.*, **6**, 103, 107, 1950.