

Sección de Fisiología General de C. S. I. C.
Facultad de Medicina de Valencia
(Jefe: Prof. J. García-Blanco)

Contribución al estudio de la acción presora del Parpanit

por J. Viña y M. González-Rey

(Recibido para publicar el 24 de noviembre de 1954)

Hemos abordado en este trabajo el estudio de la acción presora del Parpanit, siguiendo la técnica de inyecciones a lo largo del sistema arterial, en cuanto éste se dirige hacia los centros nerviosos para que el fármaco ejerciese una acción sobre ellos más intensa, eludiendo otras partes de la economía del animal.

Conocida la acción gangliopléjica de esta droga, no hay uniformidad de criterio en cuanto al mecanismo de acción presora se refiere, ya que se ha estimado con distintos pareceres el punto en que dicha droga actuaría.

Daeninck y Libbrecht (1) inyectan por vía teical y obtienen resultados en sus experimentos, y no por vía venosa general. Fleisch y Band (2) describen una acción anticolinérgica más baja que la atropina, ejerciendo un efecto espasmolítico. En cambio, Manrath y Kaercher (3), en el hombre y a dosis de 0'34 mgs. por kg., encuentran que dobla la resistencia periférica, mientras que los volúmenes de contracción y minuto se reducen a la mitad, resultando una depleción circulatoria y descenso de la tensión. A la dosis de 0'16 mgr. por kg. de peso obtienen vasodilatación periférica y descenso de la actividad cardíaca.

En perros cloralosados, Wleesch Hauwer y colabs. (4) obtienen en dosis de 3-5 mgr. una supresión del efecto cardiainhibidor de la acetilcolina, pero no el hipotensivo de ella. En dosis de 8-15 mgr., reduce o suprime el efecto hipotensivo de la acetilcolina. Y en

estas condiciones produce un efecto hipertensivo cuando se emplean grandes dosis de acetilcolina.

Vistas estas distintas formas de enjuiciar el efecto del Parpanit, hemos intentado en este trabajo contribuir al conocimiento del efecto presor de dicha droga.

Material y Métodos

En nuestros experimentos hemos empleado perros cuyo peso oscilaba entre los 5 y 8 kg. Anestesiados con cloralosa a la dosis de 0'1 gr. por kg. disuelto en 10 centímetros cúbicos de suero fisiológico e inyectándose por vía safena, como en otros trabajos. Entre la inyección anestésica y el principio de las manipulaciones hemos dejado transcurrir unos 15 minutos.

Los animales atropinizados lo fueron por inyección intravenosa de un miligramo por kg. de sulfato de atropina disuelto en agua.

La ergotaminización, por inyección intravenosa de medio miligramo por kilogramo de tartrato de ergotamina.

La técnica de inyección, en safena, por una cánula introducida en dicha vena.

La inyección por carótida interna, siguiendo la técnica descrita en otros trabajos.

Resultados

Se ha determinado en primer lugar la dosis mínima que ha sido capaz de verificar un efecto presor inyectando por vía safena y de forma rápida. Dicha dosis es de 1 mgr. por kg. de peso de animal.

Inyectando lentamente, también por la misma vía, hemos encontrado que la dosis es de 4 mgr. por kg. y minuto.

Dosis inferiores a las señaladas, o no provocan hipotensión o, si la provocan, lo hacen de manera irregular y no constante.

La inyección de un miligramo por kilogramo, vía safena, produce una hipotensión de un centímetro y medio a dos centímetros de mercurio, de aparición inmediata, sin latencia, de la cual se recupera el animal a los pocos segundos, quedando después regulada la tensión a un nivel más alto que la manifestada antes de empezar el experimento.

Una curva sensiblemente igual se obtiene cuando la misma inyección se verifica por carótida interna, pero con la diferencia de que en ésta hay un período de latencia cuya cuantía puede verse en la gráfica adjunta.

Las mismas inyecciones en animal atropinado dan como

resultado: por safena una caída mayor, seguida de rápida recuperación al mismo nivel inicial. Por carótida interna, una gráfica sensiblemente igual a la obtenida sin atropinización, pero sin período de latencia.

En animal ergotaminizado, vemos: por safena, una apenas perceptible hipotensión, de la cual no se recupera, de inmediata aparición. Por carótida interna, una caída mayor que la anterior y semejante a la que se obtiene en animal sin previa ergotaminización.

Practicando la inyección lenta al ritmo descrito anteriormente, vemos: por safena, una hipotensión casi inmediata en meseta, y de la cual se recupera apenas se ha terminado la inyección.

La misma inyección en animal atropinizado, no se observa ninguna variación tensional. En el ergotaminizado, la misma dosis de 4 mgr. por kg. y minuto, y por la misma vía safena, produce una hipotensión en meseta, tras un período de latencia breve, y de la cual no se recupera el animal.

Empleando la vía carótida interna, se observa una hipotensión suave, inferior a la de safena, con una latencia semejante y de la que no se recupera el animal.

La misma dosis, al ritmo precisado y en animal previamente atropinizado, no produce ninguna variación tensional.

En el ergotaminizado, hay hipotensión más intensa que la obtenida en el animal intacto, aunque de las mismas características.

Comentarios

Del estudio de las gráficas obtenidas, ingresando el fármaco, tanto en inyección rápida como lenta, se ve que éste ejerce un marcado efecto hipotensor.

En las de inyección rápida, vemos que la hipotensión es sensiblemente igual, tanto en la vía safena como en la carótida interna, y que, tras una breve hipotensión, hay una ligera hipertensión que es persistente. La única diferencia cualitativa, considerando ambas vías, es la latencia observada en la inyección por carótida interna. Este efecto hipotensor es reforzado por la atropina e inhibido por la ergotamina.

Interpretamos el fenómeno creyendo que el Parpanit por safena actúa reforzando la acción de la simpática I en una primera fase y la E terminado el breve período anterior. Por sus propiedades gangliopléjicas, inhibe en parte la acción o liberación, o ambas cosas, de la acetilcolina a nivel de los ganglios simpáticos y parasimpáticos, y, por extensión, a las terminaciones periféricas del parasimpático, en las cuales fisiológicamente también hay liberación de acetilcolina.

En estas circunstancias, quedaría un desequilibrio a favor de las terminaciones periféricas del simpático, ejerciendo los efectos presores, visibles en las gráficas, y verificándose en ellos el fenómeno que antes se señala. La atropina, inhibiendo más intensamente las acciones de la acetilcolina a nivel de las terminaciones parasimpáticas, reforzaría aún más la acción del Parpanit. En cambio, la ergotamina, paralizando las terminaciones periféricas del simpático, actuaría inhibiendo los efectos excitantes del Parpanit sobre dichas terminaciones simpáticas.

Por vía carótida interna, vemos que las gráficas obtenidas son prácticamente iguales en animal intacto y en los previamente atropinizados y ergotaminizados. Interpretamos este fenómeno, creyendo que el mecanismo de acción es distinto empleando esta vía que la safena. Creemos que actúa sobre centros no precisados del diencéfalo, quizá por delante del infundíbulo, a semejanza de los efectos presores obtenidos por Wanng Clark y Ranson (5), los cuales obtenían efectos de excitación seguidos de inhibición del simpático, pues no eran afectados por la vagotomía.

No creemos que al inyectar el Parpanit por vía carótida interna obre por alcanzar la circulación general, pues las gráficas obtenidas en animal atropinado y ergotaminizado son distintas de las obtenidas al inyectar por safena.

En las inyecciones lentas, un primer hecho llama la atención: es que, tomando la safena como punto de referencia, para que aparezca el efecto hipotensor, se necesita hayan ingresado ya 2 mgr. por kg. de substancia, cálculo hecho sobre el promedio de las gráficas obtenidas, viendo el tiempo transcurrido mientras dura el período de latencia, sabiendo que ingresan 4 mgr. por kg. y minuto y durando dicha latencia medio minuto aproximadamente, lo cual nos indica que en la fase inicial hay una rápida destrucción del fármaco, pues éste empieza a manifestarse activo a medida que van pasando al sistema vascular más cantidad del mismo, el cual iría acumulándose y acentuando los efectos hipotensores, quizá por una mayor lentitud de inactivación.

Hecha la anterior consideración (que quizá haya de sernos útil en posteriores razonamientos), vemos: que la hipotensión es mayor por safena que por carótida interna, y que en la primera hay rápida recuperación, cosa que no sucede en la segunda.

Considerando los resultados de safena, observamos que dicho efecto presor es totalmente anulado por la atropina y reforzado por la ergotaminización previa del animal. Esto nos hace pensar que actúa por un mecanismo parasimpático-mimético. La diferencia entre este mecanismo y el supuesto para la inyección rápida por la misma vía, habría que buscarlo en la diferencia de dosis empleada, mucho mayor en ésta que en aquélla.

Por vía carótida interna, no creemos que actúe por alcanzar la circulación general, vía yugulares, pues en la inyección por safena hay rápida recuperación, y en ésta, aun después de terminar la inyección, sigue la tensión al mismo nivel que cuando terminó de practicarse, aunque no pueda negarse la posibilidad de que alguna fracción de la dosis inyectada haya alcanzado la circulación general. Tras esta consideración, estimamos que actúa también por un mecanismo vagotrofo, pero por acción central (¿excitación a nivel del infundíbulo?, ¿sobre los centros bulbares?), el cual es inhibido por la atropina y activado por la ergotaminización previa.

Como contraprueba de lo descrito en las inyecciones lentas, obtuvimos un refuerzo de la acción hipotensora, tanto por carótida interna como por safena, por la prostigminización previa del animal.

También estimamos que la diferencia de dosis (empleando la carótida interna) entre la inyección rápida y la lenta, sea la responsable del distinto mecanismo de acción, a semejanza de lo que ocurre en la excitación eléctrica del hipotálamo, pues es sabido que la frecuencia de los estímulos óptimos es mayor que la empleada para los efectores viscerales, porque aun sin cambiar los electrodos de sitio, basta disminuir la frecuencia para que, si antes se obtenía hipertensión, al disminuir se observe hipotensión.

Conclusiones

1.^a En inyecciones rápidas, tanto por vía safena como por carótida interna, hay una breve hipotensión, a la que sigue una hipertensión persistente, pero de escasa cuantía.

2.^a Por safena, la atropina refuerza la hipotensión; la ergotamina la disminuye.

3.^a La hipotensión en inyección rápida, por carótida interna, no se afecta ni por la atropinización ni ergotaminización del animal.

4.^a En inyección lenta, hay hipotensión por carótida interna y por safena, aunque más acentuada en la segunda que en la primera. Hay rápida recuperación por safena y no la hay por carótida interna.

5.^a En la inyección lenta por safena y carótida interna, la atropina inhibe la hipotensión y la ergotamina la refuerza.

6.^a Se comentan los posibles mecanismos de acción.

Summary

Parpanit injected rapidly in the saphenous vein provoked a brief hypotension, which was reinforced by atropine and diminished by ergotamine, both previously injected.

On the contrary, the hypotension provoked by Parpanit injected rapidly into the internal carotid artery, was not modified either by atropine or ergotamine.

The hypotension provoked by slow injection of parpanit into the saphenous vein was more accentuated, but of lesser duration than that produced by its injection into the internal carotid artery. In either case, hypotension was inhibited by atropine and reinforced by ergotamine.

The mechanisms possibly involved are discussed.

Bibliografía

1. DAENINCK y LIBBRECHT : *Schweizerische Medicinische Wochenschrift*, **78**, 903, 1948.
2. FLEISCH, A. y BAND, C. H. : *Helvetica physiologica et pharmacologica Acta*, **6**, 331, 1948.
3. MANRATH J. KAERCHER : *Arch int Pharmacodyn*, **82**, 383, 1950.
4. WLESCH HAUWER y COLABORADORES : *Archives Internationales de Pharmacology et Therap*, **80**, 35, 1949.