

Laboratorio de Fisiología  
Facultad de Medicina de Valencia  
(Prof. J. García-Blanco Oyarzábal)

## Diferencias en el mecanismo hipotensor de la acetilcolina y colina

por V. Antón

---

(Recibido para publicar el 30 de septiembre de 1954)

El impulso dado en los últimos tiempos, al estudio fármaco-dinámico de los derivados de amonio tanto en lo que se refiere a su parte de investigación pura, como en la aplicación práctica, ha hecho el que nuevos horizontes se hayan abierto y algunos aspectos de su acción presora hayan quedado oscuros, ya que ejerciendo acciones tan múltiples, el averiguar los mecanismos de acción de dichas sustancias se haya prestado aclarar.

La acción colínica de carácter hipotensor, ha sido identificada siempre como debida (en dosis estudiadas) a su acción parasimpático estimulante, actuando sobre las terminaciones periféricas del parasimpático, y cuya acción era frenada por la atropina.

La acetilcolina, cuyas propiedades fisiológicas como mediador químico del parasimpático y transmisor en las sinapsis de neuronas de otra estirpe son harto conocidos. Lo mismo que su liberación en las placas motrices de los músculos estriados y su últimamente descrita por Burns acción motora, o mejor aún, activadora del sistema específico del corazón, así como las modificaciones que ejerce, no bien conocidas, sobre el funcionamiento de las neuronas del sistema nervioso central, nos han inducido a incluirla para establecer parangón en este estudio experimental.

Pensamos estudiar las sustancias antes descritas, para ver

la dosis mínima capaz de producir un efecto presor, inyectando por distintas vías, y viendo si dicho efecto, presor, era debido a su actuación sobre zonas reflexógenas vasculares, o bien a modificaciones sobre el metabolismo de distintos sectores, como, por ejemplo, el cerebral o el de neuronas de otro sistema fundamentando dicho aserto en los resultados obtenidos en otros trabajos verificados en este laboratorio J. García-Blanco y J. Viña (3) y J. Viña y V. Antón (10); en estos trabajos se vió, que las características de todas variaban según que la substancia fuera inyectada por safena o carótida interna, a dosis convenientemente estudiadas.

Con esta técnica, aun sin poder evitar acciones secundarias que influyan sobre la presión, se pueden eliminar amplios sectores que ejercen dichas acciones, ya que la inyección del fármaco, al hacerse por la arteria nutricia de un órgano o grupo de éstos, si sobre ellos actuase, tendríamos una respuesta inmediata y más precoz, de la que tendría lugar al difundir el fármaco por zonas, cuya acción es ya conocida.

Así se comprende que, en la valoración de los resultados, sólo hayamos tenido en cuenta los registrados inmediatamente a la inyección de la substancia en estudio, que serían los consecuentes al órgano u órganos perfundidos, puesto que las modificaciones presoras tardías, serían consecuencia de la difusión del fármaco por todos los sectores de la economía, carentes de interés en el objetivo de nuestro estudio.

Hemos elegido los fármacos en cuyos anteriores comentarios se señalan, porque nos ha sido fácil su adquisición.

En el estudio de la acción presora nos ha parecido de interés el cotejo de la dosis mínima de los distintos fármacos, capaz de verificar una hipotensión, por las mismas vías, de lo cual podrían deducirse consecuencias de interés, lo mismo que la comparación de distintas dosis mínimas de un mismo fármaco por distintas vías, lo cual «a priori» sería interesante, tanto si dichas dosis fuesen iguales o distintas.

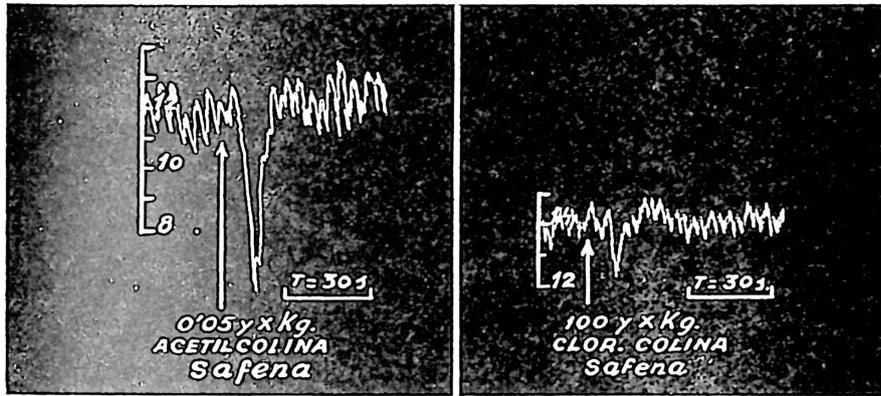
### **Material y métodos**

La técnica utilizada en este trabajo es idéntica a la descrita por J. Viña (9). Hemos de hacer constar que todas las inyecciones han sido realizadas en un volumen constante de agua destilada de 5 c.c., tratando de evitar así la influencia de la dilución inicial y para hacer comparables el factor concentración en cada fármaco empleado, la Acetil Colina de la casa Roche y la Colina del laboratorio Leo.

**Resultados**

La inyección de acetilcolina provoca una caída de tensión que varía (aun empleando las mismas dosis), según el punto del árbol vascular en que se verifique.

Con cinco centésimas de gamma por kilogramo, en safena (ver gráfica núm. 1) se obtienen unas caídas de unos seis centíme-



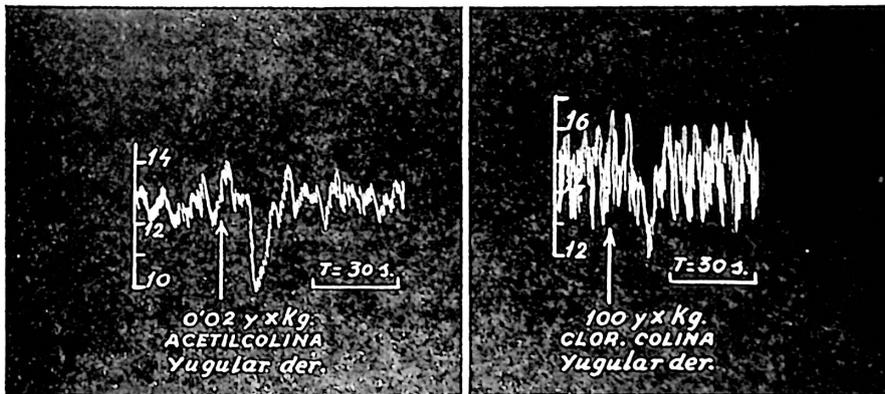
Gráfica 1

Gráfica 2

tros de mercurio, seguida de rápida recuperación. Dicha dosis es, término medio, la dosis menor que muestra actividad presora por dicha vía.

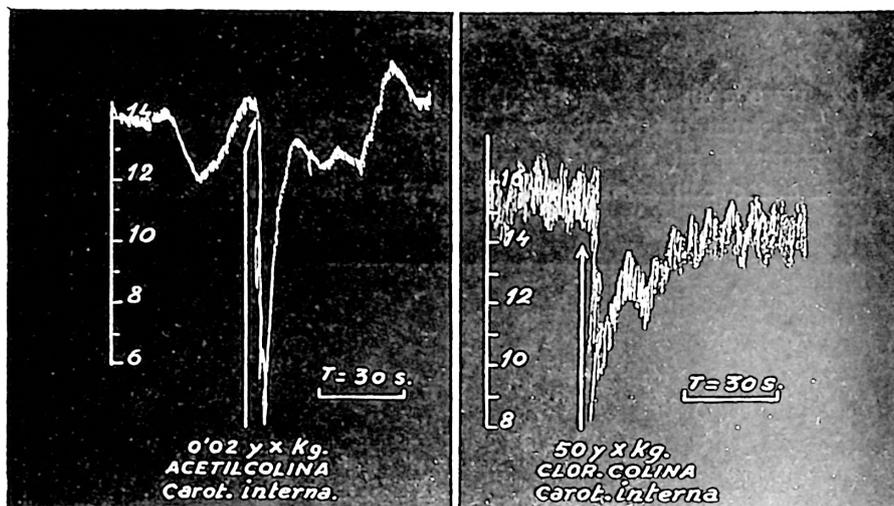
Empleando la yugular, la dosis capaz de provocar la caída tensional, es de dos centésimas de gamma por kilogramo de peso (gráfica núm. 3). Dosis menores se muestran inactivas.

En ambos casos hay una caída y recuperación harto conocida para entrar en los detalles de su descripción, aunque sí es de



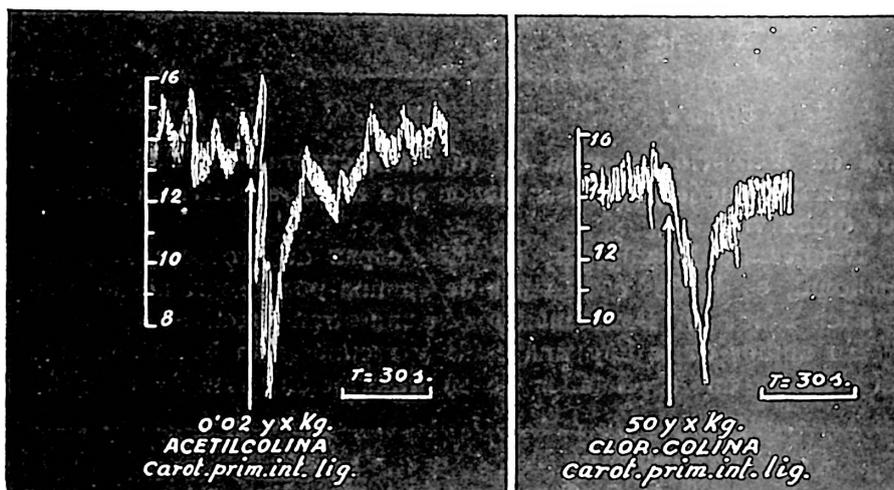
Gráfica 3

Gráfica 4



Gráfica 5

Gráfica 6

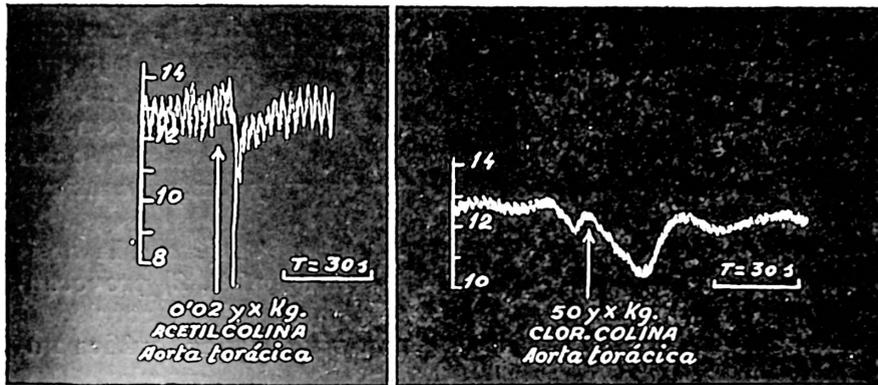


Gráfica 7]

Gráfica 8

hacer notar, que hay una pequeñísima latencia, entre la aplicación del fármaco y el comienzo del declive.

Por carótida interna, la dosis que encontramos como mínima es de dos centésimas de gamma por kilogramo de peso (gráfica núm. 5), haciendo notar que la respuesta presora es inmediata, sin latencia y que comienza apenas las primeras inyecciones de fármaco han ingresado en el sistema vascular. Dosis menores provocan respuestas de interpretación dudosa, razón por la cual hemos adoptado la cifra que antecede.



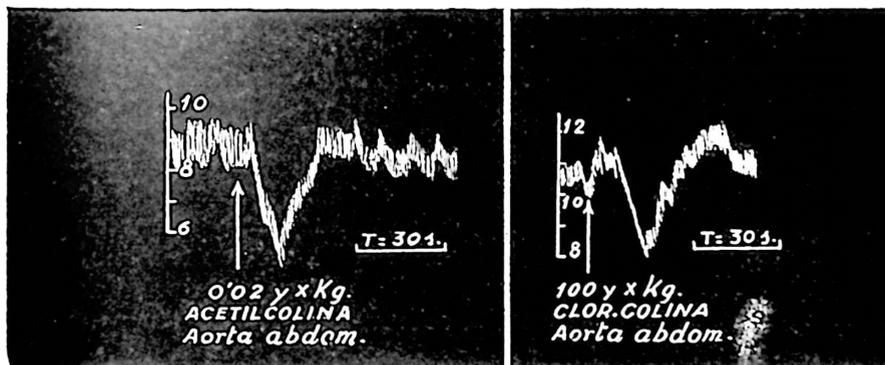
Gráfica 9

Gráfica 10

Por carótida externa, la dosis hallada como mínima fué la de dos centésimas de gamma por kilogramo de peso (gráfica número 7), obteniendo una respuesta, también inmediata, aunque más lenta la parte declive que la anterior, y una recuperación más tardía. Hacemos notar que en esta técnica la arteria occipital está permeable.

Por aorta torácica, dos centésimas de gamma por kilogramo de peso (gráfica núm. 9) fueron suficientes para conseguir la hipotensión, la cual fué inmediata, lo mismo que su recuperación.

Por aorta abdominal, también la misma dosis de dos centésimas de gamma por kilogramo de peso (gráfica núm. 11) se ma-



Gráfica 11

Gráfica 12

nifiesta activa, aunque difiriendo de las anteriores en que la hipotensión, además de ser menor, fué más lenta en su aparición tardando unos treinta segundos en recuperarse.

Quedando como síntesis que la dosis de dos centésimas de

gamma por kilogramo de peso fué activa por todas las vías empleadas, excepto safena, en la cual fué necesario emplear una dosis doble. Observando que, aun siendo la dosis igual, la caída fué mayor en carótida interna, y siguiendo en orden descendente, carótida externa, aorta torácica y aorta abdominal, entre diez centímetros de mercurio para la primera y cuatro centímetros para la última.

La colina se mostró eficaz empleando la vía safena a la dosis de cien gammas por kilogramo de peso (gráfica núm. 2) provocando una caída tensional de unos dos centímetros de mercurio.

La dosis de cien gammas fué la eficaz por yugular (gráfica número 4) con una gráfica igual prácticamente a la anterior.

Por carótida interna encontramos la dosis de cincuenta gammas por kilogramo de peso (gráfica núm. 6) la cual fué capaz de producir hipotensión de unos siete centímetros de mercurio, con bajada brusca, seguida de recuperación un poco más suave y llegando al nivel inicial en el intervalo de unos treinta a cuarenta segundos.

Igual dosis que la anterior fué la que se mostró eficaz por carótida externa (gráfica núm. 8) y si bien su caída fué más suave, la recuperación fué igual en su perfil y tiempo.

Por aorta torácica fueron necesarias cincuenta gammas por kilogramo de peso (gráfica núm. 10), la caída fué paulatina, suave, lo mismo que su recuperación, aunque sin latencia.

Por último, en aorta abdominal la dosis que mostró actividad fué la de cien gammas por kilogramo de peso (gráfica núm. 12) con una latencia de unos diez segundos y un perfil de gráfica superponible al anterior.

### Discusión

Es demasiado conocido el efecto hipotensor de la acetilcolina, lo mismo que las características de su caída, cuando la inyección se verifica por safena, para que vayamos a entrar en las causas que condicionan esta hipotensión. Pero, en cambio, resulta provechoso establecer la cuantía y las características de dicha caída cuando la inyección se verifica por las vías que se señalan en el gráfico adjunto.

Caída rápida, inmediata, sin latencia, cuando ésta se verifica por carótida interna, que nosotros estimamos en su interpretación como refleja, con vía eferente vagal, puesto que una dosis mayor inyectada por vía venosa general, produce una caída de menor cuantía como puede observarse viendo las gráficas que se acompañan. El mecanismo, en virtud del cual actúa la acetilcolina, excitando los núcleos de neuronas capaces de desenca-

denar dicha acción refleja, resulta difícil de precisar, por el alcance limitado de la técnica empleada; no obstante, aventuramos la hipótesis de que el exceso de concentración de acetilcolina, en las sinapsis de las neuronas citadas, inhibiría su síntesis en dichas sinapsis, y bloquearía en cierta manera la transmisión en ellas de los impulsos nerviosos sabiendo que esta substancia farmacológica actúa como mediadora. Por otro lado, la capacidad de síntesis y destrucción de la acetilcolina, en la substancia nerviosa del encéfalo, es varias veces mayor que en el propio corazón. El mecanismo reflejo puede interpretarse también como desencadenado por la acción del fármaco sobre probables, aunque no demostrados receptores químicos situados en las paredes del árbol vascular, que forma el equivalente del polígono de Willis, según se apunta en otros trabajos verificados en este laboratorio [J. García-Blanco, J. Viña y V. Antón (10)].

Podría atribuirse dicho mecanismo reflejo, a modificaciones en el calibre vascular de las arteriolas que irrigan los centros vagales, aunque esta hipótesis, queda a nuestro juicio relegada a segundo plano, por conocer el alcance que esta substancia tiene en el metabolismo tisular de la substancia nerviosa.

La inyección por carótida primitiva con la interna ligada, produce una caída, de cuantía semejante a la anterior si bien el perfil de la hipotensión es distinto de la curva de bajada, estando éste caracterizado por una mayor lentitud.

El camino que el fármaco sigue, inyectándolo por esta vía, es doble: Por un lado, una porción, quizá la mayor, sigue el camino de la arteria carótida externa, y, por otro, al estar permeable la arteria occipital, llega al polígono arterial de la base del cerebro, y, por lo tanto, se sitúa en un punto semejante al de la inyección por carótida interna. Con estas consideraciones sacamos la conclusión de que la modificación que se observa, en el perfil de la gráfica, puede ser debida a una menor llegada de fármaco a los centros nerviosos, o bien a la acción que pudiera ejercer sobre los quimiorreceptores situados precisamente en esta zona Schmidt (8), Heymans (4), (5), (6), (7), Dowall (1), (2) ya que de no ser así tendríamos una caída menor que de la carótida interna por llegar menos fármaco a los centros, y en el caso de que la dosis fuera mínima para excitar éstos, el perfil de la gráfica sería semejante al que se obtiene inyectando por una arteria desprovista de estructuras quimiorreceptoras en sus paredes, como, por ejemplo, en el punto de bifurcación de la aorta terminal. Previamente se han verificado pruebas en blanco, inyección una solución de suero fisiológico a una temperatura aproximada de 38°, no habiéndose observado ninguna modificación presora al practicar estas pruebas testigos.

La inyección por aorta torácica conlleva una caída rápida, con inmediata recuperación, que atribuimos a una acción dilatadora vascular, y que por verificarse en un punto la inyección, en el cual aún no han emergido los grandes troncos que irrigan las vísceras abdominales, la acción sería substancialmente intensa en el sector del área esplácnica; una acción semejante tendría que ocurrir inyectando por aorta abdominal, aunque de efectos más suaves, puesto que el sector vascular dependiente de esta área sería menor que el anterior, y, por lo tanto, de efectos más reducidos.

La inyección por yugular provoca una caída con dosis menores que la empleada por vía safena, cosa fácilmente comprensible, si se considera que la acción vagotropa de esta substancia tendría que ser mayor al inyectar por esta vía que aboca directamente a la aurícula derecha y, por tanto, llega a ella en mayor concentración.

La inyección de cien gammas de colina por kilogramo de peso por safena, se manifiesta como la dosis mínima capaz de verificar un efecto hipotensor, cuyas características son conocidas; dicha dosis coincide en un múltiplo del orden de las decenas de millar con respecto a la acetilcolina, hecho ya conocido en farmacología experimental. El mecanismo de dicha hipotensión es conocido como de carácter vagotrope. Igual resultado se obtiene inyectando por vena yugular.

En cambio, para obtener un efecto hipotensor mayor, cuando la inyección se verifica por carótida interna, bastan cuarenta gammas por kilogramo de peso, cifra que establecemos como medida para obtener un efecto hipotensor constante.

Dicha caída la reputamos como de carácter reflejo, por un mecanismo análogo al que hemos descrito anteriormente, a propósito de la inyección por carótida interna de acetilcolina. Pero así como la diferencia de dosis capaz de producir el efecto presor, entre la acetilcolina y la colina, cuando verificamos la inyección por vía venosa es del orden de las decenas de millar, empleando la carótida interna la diferencia es del orden de las unidades de millar; por lo tanto, la proporción de dosis empleando esta vía arterial es diez veces menor, que empleando la vía safena. Interpretamos este hecho por la facilidad con que la substancia cerebral puede sintetizar acetilcolina y quizá esta diferencia de dosis sea debida al efecto que dicha acetilcolina sintetizada, ejerce sobre los centros, conforme al mecanismo antes expresado.

La misma inyección por carótida primitiva con la interna ligada, produce un efecto presor igual al anterior, y con la misma

dosis sin que la presencia de las zonas quimiorreceptoras imprima modificación alguna.

Considerando que el efecto presor idéntico sea debido a la substancia medicamentosa que por vía arteria occipital, llega al polígono arterial de la base del cerebro.

La misma dosis de cincuenta gammas por kilogramo de peso produce un efecto idéntico cuando se inyecta por vía aorta, tanto torácica como abdominal, con una caída más lenta lo mismo que su recuperación y con una latencia mayor en aorta abdominal y prácticamente nula en aorta torácica, creyendo sea debido a la acción vagotropa ejercida por este fármaco, puesto que el perfil de la gráfica en la aorta abdominal es semejante al de la acetilcolina por la misma vía y la proporción de dosis empleada semejante a la vía carotídea.

En cambio, en la inyección por aorta torácica aunque la proporción de dosis sea la misma entre la acetilcolina y la colina con respecto a la abdominal el tipo de caída es substancialmente distinto, puesto que la acetilcolina tiene una caída instantánea seguida de inmediata recuperación, y aquí la colina tiene una caída lenta de menor cuantía y de recuperación mucho más suave, creyendo que esta diferencia obtenida sea debida o bien a la diferencia absoluta de dosis, o bien a distinto mecanismo.

### Resumen

Se determina la dosis mínima hipotensora de la acetilcolina por distintas vías, estableciendo en la inyección por carótida que la caída es de tipo reflejo, bien por acción central directa, interfiriendo en el metabolismo de las neuronas, o bien por acción sobre hipotéticos receptores situados en las paredes de los vasos, no creyendo sea debido a modificaciones en calibre vascular cerebral. Se estudian y comentan las características de las caídas tensionales cuando la inyección se verifica por otras vías. Bastan cien gammas de colina por kilogramo de peso para provocar una caída de tensión constantemente empleando la vía safena, cuyo hecho confirma el que la acetilcolina tenga una actividad mayor que la colina, en una cifra del orden de las decenas de millar. Inyectando por carótida interna la dosis media mínima que produce el efecto hipotensor, es de cincuenta gammas; cifra que, comparada con la acetilcolina, es del orden de las unidades de millar. Por tanto, la dosis necesaria de colina es diez veces menor comparada con la acetilcolina cuando se emplea por esta vía arterial, con respecto a la vía safena. Se explica esto pensando en la rapidez con que la substancia encefálica sintetiza la acetilcolina. El seno no modifica el carácter de la hipotención colínica.

### Summary

The minimum hypotensor dose of acetylcholine is determined in distinct ways, by establishing in the injection in the internal carotid that the descent is of a reflex effect, or else by direct central action, in-

tervening in the metabolism of the neurons; further by acting upon hypothetic receptors situated in the vascular walls, but without believing that it be due to any modifications in the vascular cerebral capacity. A study commentary is made of the characteristics of tensional descents when injection is carried out in other ways. One hundred gammas of choline per kilogram in weight are sufficient to bring about a fall in tensión by constant employ of the saphenous way, which fact confirms that of acetylcholine having a greater activity than choline in an ordinal number of ten thousands the average minimum dosis being injected in the internal carotyde which produces a hypotensor affect of fifty gammas, this cypher compared with acetylcholine is the order of unities per thousand. Therefore the necessary dosis of choline is ten times lees by comparison with acetylcholine when same employed by the mentioned arterial way respectively the saphenous way this is explained by the rapidity with which the encephalic substance synthetizes acetylcholine. The sinus does not modify the character of cholinic hypotension.

### Bibliografía

- (1) DOWALL, R. J. S. Mc.: *Physiol. Rev.*, **123**, 1940.
- (2) DOWALL, R. J. S.: *Physiol. Reviews*, **15**, 98, 1935.
- (3) GARCÍA-BLANCO, J., VIÑA, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **7**, 237, 1951.
- (4) HEYMANS, BOUCKAERT, J. J.: *La sensibilité réflexogène des vaisseaux aux excitants chimiques. Actualités scientifiques et industrielles*, 1934.
- (5) HEYMANS y BOUCKAERT: *Les chemo recepteurs du sinus carotidien Ergebnisse der Physiologie*, 1938.
- (6) HEYMANS, BOUCHAERT y REGNIERS: *Le sinus carotidien et la zone homologue cardioaortique*, 1932.
- (7) HEYMANS, C.: *Arch. Uruguayos de Medicina circulatoria y respiratoria*, **34**, 407, 1949.
- (8) SCHMIDT CARL., F. y COMROE JULIUS, H.: *Physiol. Reviews*, **115**, 1940.
- (9) VIÑA, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **8**, 85, 1952.
- (10) VIÑA, J. y ANTÓN, V.: *Rev. esp. Fisiol.*, **9**, 213, 1953.