

Facultad de Medicina de Valencia
(Prof. Dr. J. García-Blanco)

Contribución al conocimiento de la acción presora de la 2-fenil-3-metil-tetrahidro-1,4-oxacina

por

J. Viña y V. Antón

(Recibido para publicar el 5 de noviembre de 1956)

El grupo de sustancias con propiedades simpático-miméticas y un núcleo tetrahidro-oxacina de constitución química tan diferente de los intermediarios que fisiológicamente ejercen dicha acción, ha despertado vivo interés, pensando que la aplicación a las mismas de las técnicas ya empleadas en este Laboratorio (de inyección escalonadas a través del árbol arterial-venoso) pudieran ser útiles en el conocimiento del mecanismo de acción presora de dichas sustancias.

Disponiendo de 2-fenil-3-metil-tetrahidro-1,4-oxacina, hemos procedido al estudio de ella según el proceder que antecede.

Material y métodos

En nuestros experimentos hemos empleado perros cuyos pesos oscilaban entre cinco y diez kilogramos, habiendo seguido para su anestesia y preparación la técnica empleada en nuestros trabajos anteriores (2).

En nuestras primeras experiencias gastamos el producto comercial, el cual disolvíamos en agua destilada y, a continuación, filtrábamos con el fin de eliminar las materias que, en suspensión, quedaban y que acompañan al producto en su preparación. Más tarde, comparamos los resultados con los obte-

nidos por la administración del producto puro facilitado por la casa comercial con este fin.

Como quiera que los resultados eran similares continuamos nuestras experiencias con el producto comercial.

En nuestro trabajo comenzamos buscando la dosis mínima capaz de producir hipotensión por vía safena; una vez encontrada ésta, la hemos ido inyectando por distintos puntos del árbol vascular.

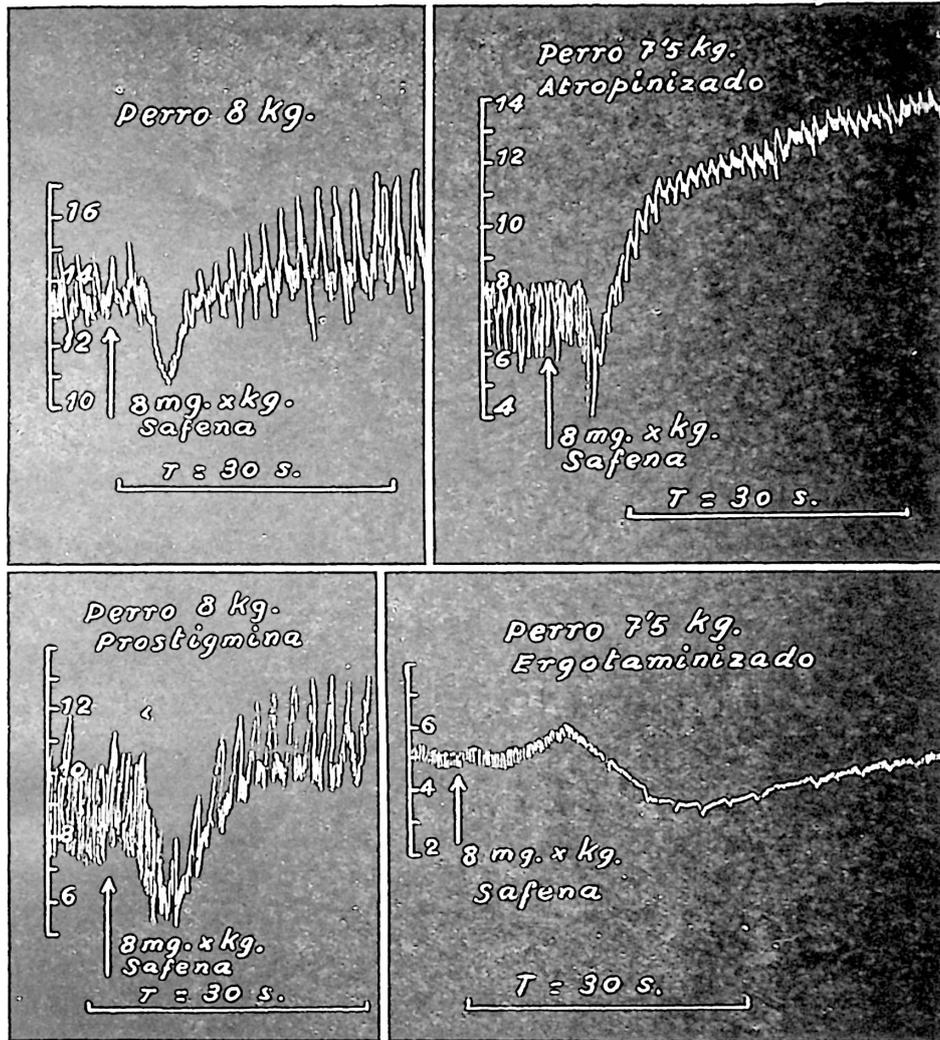
Las inyecciones han sido realizadas a un volumen constante de 10 c. c.

Resultados

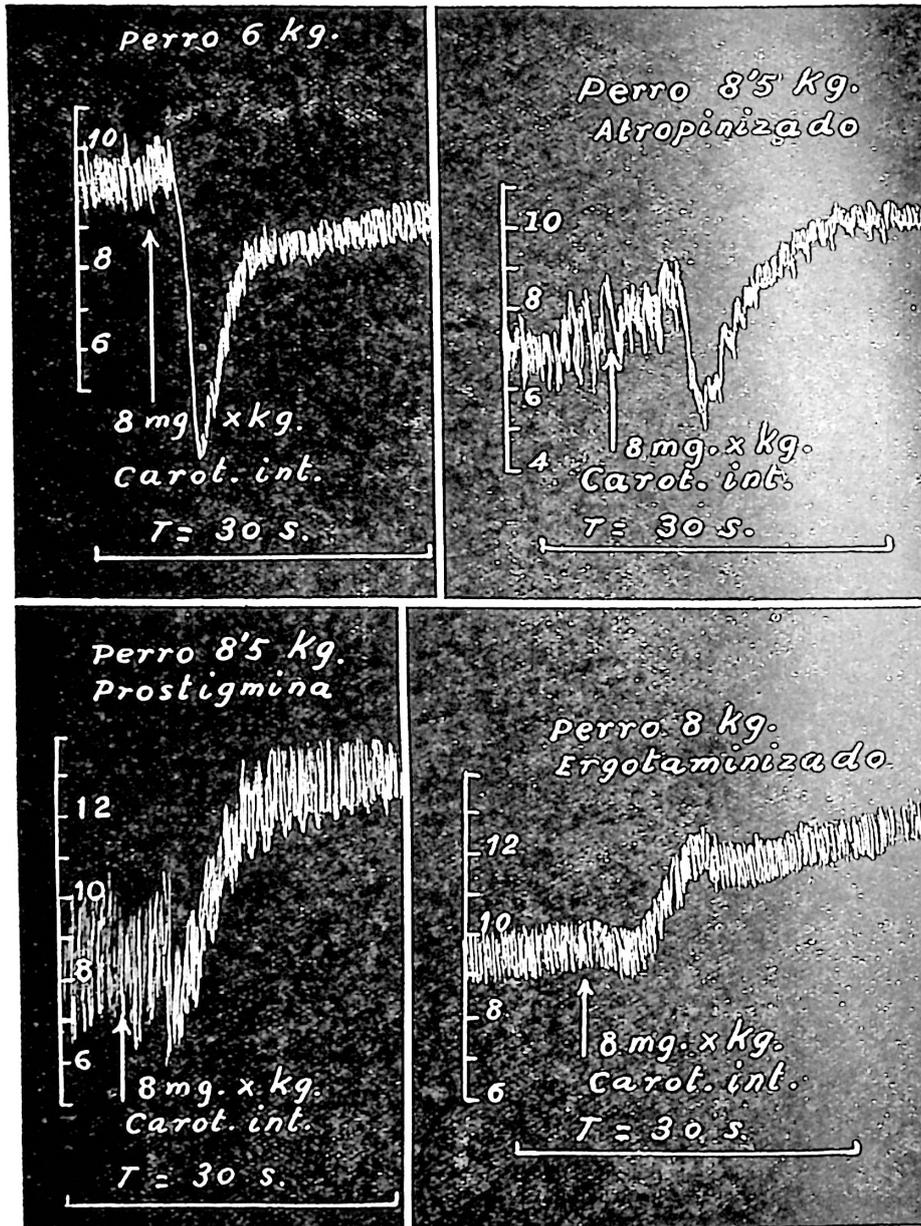
La inyección por yugular de la dosis establecida como mínima capaz de modificar la tensión, produce inmediatamente tras la inyección una caída de unos dos centímetros de mercurio, la que sigue una rápida recuperación hasta su nivel inicial y ulterior aumento de unos 3-4 cm. de Hg. de la línea de tensión media y simultáneo aumento de las curvas respiratorias que persisten hasta el final de la experiencia. En el animal atropinizado tras la caída inmediata hay un franco aumento de presión que llega hasta los 6 cm. de Hg. En el prostigminizado caída de unos 2 cm. de Hg., seguida de rápida recuperación hasta un nivel unos 6 cm. superior a la inicial y que, también, persiste hasta que finaliza la experiencia.

Inyectado por safena, caída casi inmediata de unos 2 cm. de Hg. seguida de recuperación hasta el nivel inicial de la experiencia, modificándose en el sentido de aumento de amplitud de las ondas respiratorias. En el atropinizado, a la caída inicial de 2 cm. de Hg., sigue una rápida recuperación hasta unos 4 cm. de mercurio superior a la normal, persistiendo hasta el final de la experiencia. En el prostigminizado hipotensión de unos 2 cm. de mercurio con recuperación inmediata a un nivel superior ligeramente al inicial. En el ergotaminizado, hay una respuesta tardía (a los treinta segundos) caracterizada por hipertensión de 1 cm. de Hg. a la que sigue una hipotensión suave por debajo del nivel inicial seguida de recuperación hipertensiva suave y progresiva hasta el final de la experiencia.

Por vía carótida interna se obtiene una hipotensión de unos 6 cm. de mercurio seguida de subida tensional, la cual, además de ser inmediata se estabiliza a un centímetro por debajo del que teníamos al comenzar el experimento. En el atropinizado hipotensión de 2 cm. de Hg. seguida de recuperación a un centímetro por arriba de la cifra tensional de comienzo. En el prostigminizado ligera o casi nula hipotensión con hipertensión de



Gráfica 1



Gráfica 2

3 cm. por encima del nivel inicial. En el ergotaminizado apenas hipotensión inmediata, con hipertensión de unos tres centímetros, que sigue hasta que el experimento ha terminado.

Discusión

Estando catalogado este cuerpo (junto con otros que tienen de común con él un anillo tetrahydro-oxacina) como paralelo al grupo de los simpaticomiméticos y conocida ya, el que su acción no es periférica (no modifica la circulación en la oreja aislada del conejo) sino central, hemos creído de interés aplicar a él la técnica de estudio ya empleada en este Laboratorio con otros fármacos, caracterizada por la comparación de los resultados obtenidos inyectando por carótida interna y safena, en igualdad de condiciones experimentales.

Al comparar las gráficas que se obtienen inyectando por la carótida interna y safena, nos encontramos ya con una diferencia fundamental: que, a igualdad de dosis, la hipotensión es mucho mayor por la carótida interna que por la safena, y la recuperación, mayor en la safena que en la carótida interna. Ello nos hace pensar ya en una notoria acción central, que debido a no ejercer modificación respiratoria por la carótida interna, situemos su punto de acción en las formaciones grises del hipotálamo, de difícil localización fina, ya que ni aún pudo conseguirlo HESS y col., empleando su técnica ya conocida.

No es por excitación parasimpática (a pesar del característico perfil de la gráfica) porque sus efectos no son abolidos por la atropina y reforzados por la prostigmina, en cuyas gráficas vemos la caída inicial disminuida por carótida interna y no por safena, aumentando, después, la tensión por encima de la inicial. En cambio, paralizando el simpático por la ergotamina, observamos la ausencia de hipotensión por carótida interna; y por safena hipertensión inicial, a la cual sigue hipotensión seguida de recuperación gradual.

La primera parte del fenómeno (hipotensión inicial en animal normal) hay que estimarla como de carácter simpático-excitatorio, con liberación en periferia de simpatina I.

Estimamos que la hipotensión de comienzo por safena sería debida a que alcanzaría los centros el fármaco, si bien en menor concentración, lo cual traería como consecuencia el que dicha caída fuese más intensa por carótida interna.

En los animales con ergotamina y atropina, hay un rasgo común: La hipertensión gradual que sigue hasta el final de la experiencia, que puede interpretarse como sinergia activa de carácter complejo, o más bien simplemente como trastorno por

defecto de contrarregulación. Abundamos por la primera, porque siendo un matiz común en ergotamina y atropina, y a nuestro juicio importante, cabe pensarlo así por el complicado fisiologismo de las estructuras de la región hipotalámica.

Los resultados obtenidos inyectando por yugular son prácticamente iguales que haciéndolo por safena, lo cual, además de confirmar las conclusiones que por esta última se obtiene, demuestra el que no ejercen efecto alguno sobre las formaciones quimiosensibles situadas en la embocadura de la yugular y aurícula derecha.

Resumen

1.º Se estudia el mecanismo de acción presora del 2-fenil-3-metil-tetrahydro 1,4 oxacina.

2.º Se estudia la dosis mínima capaz de efectuar un efecto presor (hipotensión) por safena, inyectando la misma dosis por carótida interna.

3.º Se comprueba una hipotensión inicial, estimada como de acción central, que por no ser modificada ni por la atropina ni prostigmina, y sí, abolida por la ergotamina, calificamos como simpático-mimética con liberación en periferia de simpatina I. Creyendo actúa sobre formaciones grises del hipotálamo de no precisada localización fina.

Summary

Contribution to the study of the pressor action of 2-phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxacine

The pressor action of 2-phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxacine is studied following the technique, customary in this laboratory, of injecting the same dose at various points along the arterio-venous trunk. The dose used has been determined using the minimal quantity of drug capable of producing a pressor effect through the saphenous.

A slight hypotension is found by the saphenous and a much more accentuated one by the internal carotid.

This hypotension is not modified by prostigmine or atropine, but is totally or partially abolished by ergotamine. It is deduced that this hypotension is of a sympathetic character with liberation of sympathine at the periphery, and that the action of the drug is central in type, on the hypothalamic nuclei, with a not very precise localisation.

Bibliografía

- (1) HESS, BRÜGGER Y BRÜGGER, V. : *Monat Schrft. Psychiat Neurol.* **3**, 17, 1945.
- (2) VIÑA, J. : *R. esp. Fisiol.*, **8**, 83, 1952.

