

Acción del clorhidrato de 2-(2,6 diclorofenilamino) 2 imidazolina sobre la terminación adrenérgica

A. Brugger, R. Oliver y J. A. Salvá

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.
Valencia

(Recibido el 25 de septiembre de 1969)

A. BRUGGER, R. OLIVER and J. A. SALVA, *Action of 2-(2,6 Dichlorophenylamine) 2,imidazoline Hydrochloride upon Adrenergic Receptors*. R. esp. Fisiol., 26, 131-134, 1970.

In a serie of experiences, performed on vas deferens of reserpinized rats, and in anesthetized dogs, has been demonstrated that 2-(2,6 dichlorophenylamine) 2, imidazoline hydrochloride (ST-155) has not an indirect sympathomimetic action. It is not sympatholytic drug. Its effects, are due to a direct action on alfa adrenergic receptors, on which acts as a partial agonist.

En los trabajos publicados anteriormente se estableció que el clorhidrato de 2-(2,6 diclorofenilamino) 2 imidazolina (ST-155) es un fármaco que actúa sobre los receptores adrenérgicos α como un agonista parcial o agente dualista; esta acción se demuestra muy claramente en el conducto deferente aislado de rata (3), pero es más difícil de identificar el mecanismo de acción sobre la presión arterial, por lo cual se hicieron una serie de experimentos en animales sometidos a diversas condiciones y llegamos a la conclusión de que el ST-155 actúa como vasopresor o vasodilatador, dependiendo del tono simpático que exista en el momento de administrar el fármaco (2).

Aunque, según nuestras experiencias, parecía que el mecanismo de acción del ST-155 estaba circunscrito únicamente al territorio efector sobre los receptores α , como hay autores (4) que opinan que el efecto hipotensor de este fármaco se de-

bería a una acción simpaticolítica sobre la terminación de la neurona adrenérgica, en este trabajo se estudia, por métodos indirectos, los posibles efectos que el ST-155 pueda tener sobre los fenómenos de liberación y recaptación de las catecolaminas.

Material y métodos

Se utilizan métodos diversos para estudiar esa faceta del efecto del ST-155.

CONDUCTO DEFERENTE DE ANIMALES RESERPINIZADOS. Se siguió la metodología descrita en un trabajo anterior (3), con la variante de que los conductos deferentes se obtienen de ratas a las que se les ha administrado 1 mg/kg de reserpina intraperitoneal 24 horas antes. Se emplean el clorhidrato de ST-155 y el bitartrato de noradrenalina, según la técnica de dosis aditivas. Se registra la contracción con una

palanca isotónica cargada con 0,5 g y una multiplicación de 7 a 12.

CONDUCTO DEFERENTE DE RATAS SIN RESERPINIZAR. Se registran las contracciones por medio de un transductor isométrico «Ugo Basile»; en este tipo de experiencias se utiliza sulfato de anfetamina y clorhidrato de ST-155, alternativamente, para observar la influencia del ST-155 sobre la liberación indirecta de catecolaminas. Las concentraciones utilizadas han sido 19×10^{-6} M de sulfato de anfetamina y 96×10^{-6} M de ST-155.

ANIMALES ÍNTEGROS. Se estudió en perros anestesiados la posibilidad de que el ST-155 produjera el denominado fenómeno reserpínico (5, 6 y 7). Los animales se someten a respiración artificial, se registra la presión arterial por medio de un manómetro de mercurio conectado a la carótida primitiva, y el trazado ECG en D III por medio de un Mingograf 21; se les administra 0,5 ó 1 mg/kg de ST-155 intravenoso y, a los 10 minutos, 1 mg/kg de reserpina.

Resultados

CONDUCTO DEFERENTE EN ANIMALES RESERPINIZADOS. Los resultados obtenidos en esta serie experimental no difieren cualitativamente de los que hallamos en los conductos deferentes de animales sin reserpinar y que se describen con detalle en un trabajo anterior (3).

La noradrenalina produce contracción del conducto, que es proporcional a la concentración, siguiendo la ley de acción de masas.

El ST-155 también produce contracciones del conducto deferente proporcionales a la concentración, alcanzando un efecto máximo que representa el $35,5 \pm 5,2$ del que produce la noradrenalina, resultado que, al aplicar el test de SHAPIRO y WILK, muestra una distribución normal y

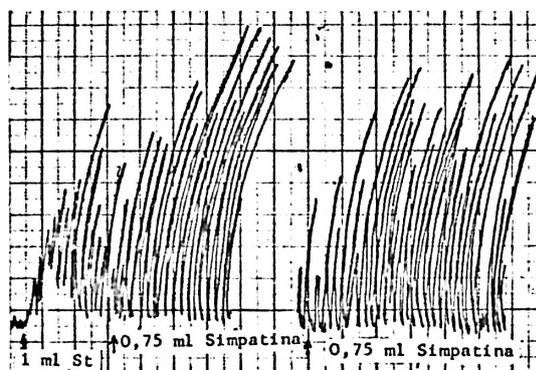


Fig. 1. Actividad del conducto deferente de rata.

Aumento de la actividad contráctil del conducto deferente de rata, provocado por una contracción de sulfato de anfetamina $1,92 \times 10^{-5}$ M en presencia de ST-155 96×10^{-6} M.

que, comparándolo con el 37 ± 9 obtenido en un trabajo anterior (3), no difiere significativamente.

Asimismo, la noradrenalina, probada en presencia del ST-155, produce curvas con su primer sector más elevado y se necesitan concentraciones superiores para obtener el efecto máximo.

Cuando se añaden concentraciones crecientes de ST-155, después de obtener una contracción con noradrenalina, se produce un relajamiento progresivo del preparado hasta que alcanza un estado de semicontracción equivalente al $35,6 \pm 5,2$ de la máxima obtenida con noradrenalina.

Los valores del pD_2 obtenidos para la noradrenalina y el ST-155 son $4,878 \pm 0,103$ para la noradrenalina y $4,261 \pm 0,216$ para el ST-155, que equivalen a unas constantes K_A de 13,22 y $54,81 \times 10^{-6}$ M, respectivamente.

CONDUCTO DEFERENTE DE RATAS SIN RESERPINIZAR. Cuando se administra en primer lugar una concentración 19×10^{-6} M de sulfato de anfetamina, se produce una contracción tónica o intermitente del conducto deferente y cuando se añade una

concentración 96×10^{-6} M de ST-155 desciende el tono o la amplitud de las contracciones sin alcanzar la línea basal.

Si se administra en primer lugar una concentración de 96×10^{-6} M de ST-155, se produce una elevación del tono del conducto deferente o bien se instaura una serie de contracciones; si en estas condiciones se añade 19×10^{-6} M de sulfato de anfetamina se produce una nueva elevación del tono, o bien un aumento en la amplitud de las contracciones, según el caso (fig. 1).

INVESTIGACIÓN SOBRE LA PRODUCCIÓN DEL FENÓMENO RESERPÍNICO. Cuando se administra 0,5 ó 1 mg/kg de ST-155 por vía endovenosa a perros anestesiados se produce una brusca elevación de la presión arterial, aunque no tanto como la que produce la noradrenalina. Tras la elevación de la presión arterial, aparecen extrasístoles y bradicardia, efectos que estudiamos extensamente en otra publicación (2); a los 10 minutos se inyectó también intravenosamente 1 mg/kg de reserpina, produciéndose un descenso gradual de la tensión; generalmente en esta fase los trastornos electrocardiográficos habían desaparecido, dando paso a una bradicardia que no se modifica con la administración de reserpina. El fenómeno reserpínico no aparece con el ST-155 (fig. 2).

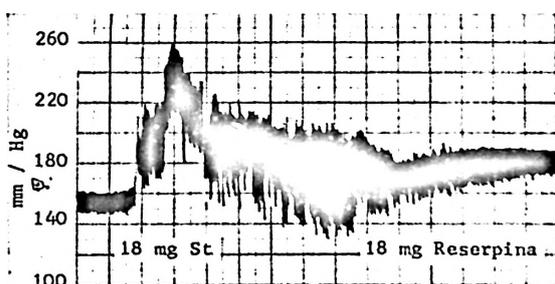


Fig. 2. Registro de la presión arterial en el perro.

Efecto de la reserpina sobre la presión arterial al que se ha administrado previamente ST-155.

Discusión

El comportamiento del ST-155 sobre el conducto deferente de ratas reserpinizadas, cualitativamente idéntico al observado en ratas sin reserpinar, indica que no debe existir componente indirecto en el mecanismo de acción del ST-155 o que, si existe, es en mínima proporción, pues de otra forma no se mantendría la proporcionalidad entre los efectos máximos de la noradrenalina (simpaticomimético α de acción directa por excelencia) y del ST-155 (similar a la de otro trabajo anterior realizado en ratas sin reserpinar). Si la acción de este último tuviera un marcado componente indirecto, se hubiera producido un descenso notable del efecto máximo con respecto al de la noradrenalina.

Como dato curioso se destaca que el valor de los pD_2 obtenidos en este trabajo es inferior a los que se obtuvieron con ratas sin reserpinar, presentan distribución normal y la relación que existe entre ellos es similar; así, pues, la variación de este dato, que indica que la dosis eficaz 50 % de la noradrenalina y del ST-155 es mayor en los conductos deferentes de ratas reserpinizadas, se debe probablemente a la reserpina. En principio pareció anormal este dato, pero se realizaron una serie de experiencias simultáneas en ratas reserpinizadas y sin reserpinar para que los factores tiempo, temperatura ambiente, mínimos cambios iónicos en el líquido nutritivo, estabilidad de la noradrenalina, etc., no influyeran decisivamente en el resultado obtenido; las cifras obtenidas confirmaron el hecho expuesto y, por tanto, la validez de nuestros resultados (1). Estas experiencias serán motivo de una publicación posterior.

El predominio de la acción directa lo confirma el hecho de que no se produzca el fenómeno reserpínico, que, según VALDECASAS y SALVÁ, se desarrolla únicamente con los simpaticomiméticos de acción indirecta (5, 6, 7).

Para descartar un bloqueo de la liberación indirecta de catecolaminas desde las terminaciones simpáticas, que enmascararían el fenómeno reserpínico, se hicieron las experiencias en deferentes aislados de ratas normales, observando que el ST-155 no impide el efecto del sulfato de anfetamina (simpaticomimético de acción preferentemente indirecta); pero cuando se administra después del sulfato de anfetamina, disminuye el efecto producido por ésta, lo cual indica que el ST-155 carece de acción simpaticolítica pero es adrenolítico.

Nos hallamos, pues, ante un compuesto que, junto a otras propiedades, posee conjuntamente acción simpaticomimética, de tipo α y adrenolítica α .

Conclusiones

El ST-155 no posee, en proporción apreciable, componente indirecto en su mecanismo de acción simpaticomimética.

El ST-155 no se comporta como un bloqueador de la neurona adrenérgica.

Resumen

En una serie de experiencias realizadas en conducto deferente de ratas reserpinizadas y

en otras realizadas en perros, se pone de manifiesto que el clorhidrato de 2-(2,6-diclorofenil-amino) 2,imidazolina (ST-155) no posee en proporción apreciable componente indirecto en su acción simpaticomimética. En otras pruebas realizadas en conductos deferentes de ratas sin reserpinzar se demuestra que también carece de acción simpaticolítica; así, pues, los efectos observados en éste y en los dos trabajos anteriores se deben a una acción directa sobre los receptores simpaticomiméticos α de los órganos efectores.

Bibliografía

1. BRUGGER, A.: Observaciones personales. Sin publicar.
2. BRUGGER, A., OLIVER, R. y SALVÁ, J. A.: *R. esp. Fisiol.*, 26, 1, 1970.
3. BRUGGER, A., SALVÁ, J. A., SOPENA, M. y OLIVER, R.: *R. esp. Fisiol.*, 25, 233, 1969.
4. MERGUET, P., HEIMSOTH, M., MURATA, T. y BOCK, K. D.: *Pharmacol. Clin.*, 1, 30, 1968.
5. VALDECASAS, F., CUENCA, E. y SALVÁ, J. A.: *Neuropsychopharmacol.*, 4, 46, 1965.
6. VALDECASAS, F. y SALVÁ, J. A.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 140, 581, 1962.
7. VALDECASAS, F., SALVÁ, J. A. y BARTOLOMÉ, M.: *Neuropsychopharmacol.*, 3, 509, 1964.