

## TEMAS DE ACTUALIDAD

### DOS "NUEVAS" DROGAS AUTONOMICOLITICAS

Por el doctor

MANUEL RENE MALINOW \*

Recientemente se ha llamado la atención sobre dos drogas que bloquean la transmisión de los impulsos en la porción efectora del sistema nervioso autónomo, la dibenamine y el tetraetilamonio.

A pesar de que algunos autores acepten el carácter sincicial del sistema vegetativo <sup>1</sup>, se han aportado pruebas suficientes para demostrar que no existe continuidad anatómica entre las neuronas pre y postganglionar. (Para un resumen de esta cuestión, ver Sheehan, 1941 <sup>2</sup>). Los sostenedores de la transmisión eléctrica del impulso en la sinapsis nerviosa no han podido refutar convenientemente el cúmulo de experiencias que hablan en pro de la mediación química de dichos impulsos. Los apasionantes aspectos históricos del desarrollo de esta teoría, marcan adelantos considerables dentro de toda la fisiología, destacándose especialmente por su significación la obra de Cl. Bernard, Gaskell, Langley, Dale y Cannon. Un vívido relato de este fundamental problema se encontrará en el trabajo de Sheehan <sup>3</sup>.

La teoría que propugna la presencia de mediadores químicos en las sinapsis intercelulares supone que la estimulación neuronal o la llegada de impulsos nerviosos libera una sustancia en las terminaciones nerviosas que produce una diferencia de potencial en esta sinapsis, ya sea por acción directa de superficie o reduciendo la resistencia de la membrana celular, de tal manera que los iones pueden emigrar más rápidamente y causar su despolarización <sup>4</sup>. Es sobre la base de esta sustancia liberada en las terminaciones nerviosas y que actúa como mediador químico de la excitación, que las fibras del sistema nervioso autónomo se clasifican en dos grupos, según liberen acetilcolina o adrenalina <sup>5</sup>. Así, son fibras colinérgicas, las preganglionares simpáticas y parasimpáticas, las postganglionares simpáticas para las glándulas sudoríparas, estómago y útero, las postganglionares

\* Del Pabellón de Cardiología Luis H. Inchauspe. Hospital Ramos Mejía. Buenos Aires.

parasimpáticas y las fibras somáticas que inervan los músculos estriados. Son, por el contrario, adrenérgicas, las fibras postganglionares simpáticas con la excepción antes anotada.

La progresión de un estímulo en la porción efectora del sistema nervioso autónomo puede esquematizarse en los siguientes seis pasos (Goodman y Gilman <sup>6</sup>: 1. El impulso cursa la fibra preganglionar. 2. Libera acetilcolina en el ganglio y excita una o más células nerviosas en él, lo que produce. 3. el avance del estímulo postganglionar, con, 4. liberación de acetilcolina o de adrenalina en las terminaciones nerviosas (fibras colinérgicas o adrenérgicas). 5. Este mediador químico se combina con una sustancia receptora en la célula <sup>7</sup> y 6. se efectúa la respuesta glandular o muscular específica.

Los agentes hasta ahora conocidos que bloquean la progresión de un estímulo en el sistema vegetativo (autonomicolíticos), actúan siempre sobre las células efectoras, no impidiendo nunca la liberación del mediador químico <sup>8</sup>. Así, la nicotina actúa entre los pasos 2 y 3 del esquema anterior de todas las fibras preganglionares y entre los 5 y 6 de las fibras postganglionares colinérgicas. La atropina actúa entre los 4 y 5 de todas las fibras parasimpáticas. La ergotamina y drogas similares, entre los 5 y 6 de las fibras excitadoras simpáticas. El curare entre 5 y 6 de las fibras colinérgicas incluyendo el músculo estriado voluntario.

A esta lista de agentes autonomicolíticos, se han sumado dos: la N-N-dibenzil-β-cloroetilamina (dibenamina) y el tetraetilamonio. La exposición de las propiedades farmacológicas de estas drogas constituye el objeto de este trabajo, basado principalmente en las investigaciones de Nickenson y Goodman <sup>9, 10, 11</sup> y de Achenson, Moe y colaboradores <sup>12, 13, 14, 15</sup>.

### DIBENAMINA (DBA)

Presentada por Nickenson y Goodman en el Congreso de Fisiología de Atlantic City, N. J., en marzo de 1946 <sup>9, 10</sup> ha sido descrita in extenso por estos autores recientemente <sup>11</sup>.

*Propiedades Físicas.* — Debido a su más fácil manejo se la emplea como sal hidroc্লórica, que es una sustancia cristalina y blanca, prácticamente insoluble en agua pero soluble en etanol 95 % o en propilglicol. Es estable en soluciones ácidas pero pierde su actividad en

soluciones neutras o alcalinas. Las soluciones madres se preparan al 10 % de la sal hidroclicrica en etanol 95 % ligeramente acidificado con  $\text{SO}_4\text{H}_2$  y se disuelve inmediatamente antes de su aplicaci3n al 5 6 al 10 % en suero fisiol3gico. Ejerce su acci3n por boca o paraenteralmente. La dosis empleada en gatos o perros es de 10 a 20 mg/Kg. de peso.

*Acci3n.* — 1) COMO AGENTE BLOQUEADOR DE LAS FIBRAS ADRENÉRGICAS a) *Efecto directo.* Si se efectúa una inyecci3n endovenosa muy lenta, se puede conseguir un efecto adrenolítico sin cambio en la presi3n arterial. El efecto máxímo se efectúa a los 30 minutos y dura de 36 hs. a 5 días. Inyectada menos lentamente en perros, produce un profundo colapso reversible acompaãado por convulsiones <sup>16</sup>.

b) *Inyecci3n de adrenalina.* En perros a los que previamente se les administra dibenamína (DBA), la adrenalina aún inyectada en dosis masivas no provoca aumento de la presi3n sino hipotensi3n con aumento de la presi3n del pulso y taquicardia, por lo que se supone que aumenta el volumen minuto. No existiría pues bloqueo del efecto inotrópico positivo directo que tiene la adrenalina sobre el músculo cardíaco.

c) *La estimulaci3n esplácnica* o la producci3n de reflejos adrenérgicos en perros a los que se ha administrado DBA trae hipotensi3n, no produciéndose por el contrario ningún cambio tensional si estos perros son previamente adrenalectomizados.

d) *Efectos sobre otras funciones simpáticas.* En el animal intacto produce extensi3n de la membrana nictitante, ptosis palpebral y pequeña disminuci3n de la midriasis en la semioscuridad. Previene las irregularidades provocadas por la adrenalina en perros bajo anestesia con ciclopropane. No impide la hiperglucemia adrenalínica.

2) EN LA HIPERTENSI3N NEFRÓGENA EXPERIMENTAL los resultados son contradictorios Nickerson y Goodman <sup>11</sup> comunican resultados hipotensores en perros con perinefritis provocada, mientras que Katz y colaboradores <sup>16</sup> afirman no haber obtenido mejorías tensionales en perros hipertensos por compresi3n de la arteria renal.

3) ACCI3N SOBRE LOS EFECTOS INHIBITORIOS DE LA ADRENALINA. Esta droga no actúa sobre la relajaci3n producida por la adrenalina en el intestino delgado ni en el útero no embarazado de gata.

*Toxicidad.* — La toxicidad varía grandemente con la velocidad de inyección y puede ser también disminuída por la administración previa de barbitúricos. La LD50 (Dosis mortal para el 50 % de las ratas inyectadas) para ratas es de 400 a 500 mg./Kg. de peso, subcutáneamente.

Produce daño local en los tejidos (la DBA está relacionada químicamente con los gases de mostaza) y también estimulación del sistema nervioso central que se traduce por convulsiones, hiperpnea, etc.

*Mecanismo de Acción.* — La forma exacta de actuar no se conoce, pero al no destruir la adrenalina in vitro, se supone que la DBA actúa directamente sobre las células efectoras, probablemente entre los pasos 5 y 6 del esquema anterior de las fibras adrenérgicas vasoconstrictoras y de las que inervan el ojo, dejando pues a la adrenalina inyectada, provocar su acción depresora. Su acción cardíaca es más compleja pues no previene la taquicardia adrenalínica ni el efecto inotrópico directo, pero sí las irregularidades favorecidas por el ciclopropane.

*Aplicaciones clínicas.* — No existen otras referencias de aplicación humana que los trabajos de Hecht y Anderson<sup>17</sup>. Estos autores han tratado 54 enfermos, a 18 de los cuales se les administró la droga pero con resultados inconstantes. Los 36 pacientes restantes recibieron la droga por vía endovenosa y en ellos la frecuencia de las reacciones ha sido muy elevada (65 %), incluyendo trombosis venosa, náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, psicosis y convulsiones. Estos efectos no han sido duraderos. No indican los autores ningún resultado beneficioso en los hipertensos tratados ni en los pacientes afectos de enfermedades en las arterias periféricas.

### TETRAETILAMONIO (TEA)

Los efectos de las sales cuaternarias de amonio sobre las estructuras inervadas por el sistema nervioso autónomo eran conocidas de antiguo, pero son Acheson, Moe y colab.<sup>12, 13, 14, 15</sup> quienes tienen el mérito de haber llamado la atención sobre las aplicaciones de sus propiedades nicotínicas. Efectivamente, a pesar de que Hunt<sup>18</sup> dejó claramente establecida esta acción paralizante en 1926, los compuestos cuaternarios que más se empleaban experimentalmente eran los derivados metilados para aprovechar en especial su efecto muscarínico<sup>19</sup>.

*Dosis y Preparación.* — En el hombre se emplea como cloruro o bromuro de tetraetilamonio. Se administra paraenteralmente en soluciones al 10 % y en cantidades menores de 20 mg./Kg. de peso. La dosis endovenosa es de 0,2 a 0,5 g., mientras que la dosis intramuscular es de 1 a 2 gramos. Por boca, dosis de 4 a 6 g. han permanecido sin efecto.

*Acción.* — EXPERIMENTALMENTE su acción ha sido demostrada como paralizante nicotínica<sup>18</sup> pero bajo el punto de vista cardiovascular los resultados han sido muy confusos<sup>19, 20, 21</sup>. Así por ejemplo algunos autores obtenían hipertensión y otros hipotensión, variando sus resultados con las distintas técnicas experimentales. Estas contradicciones aparentes fueron aclaradas por Acheson, Moe y colaboradores trabajando con corazón-pulmón aislados y con animales intactos. Ellos demuestran que el TEA posee un efecto inotrópico positivo al aumentar la capacidad de trabajo del corazón aislado<sup>12</sup>, y que se produce hipertensión en los animales con anestesia morfínica en los que el tono parasimpático es elevado. Por el contrario, se produce hipotensión en los animales con anestesia barbitúrica en los que el tono simpático es elevado<sup>13</sup>. La bradicardia o taquicardia que se obtiene en distintas experiencias depende también del tono vegetativo existente. El aumento del caudal sanguíneo producido experimentalmente obedece a una vasodilatación periférica.

Las respuestas de la membrana nictitante indican que el TEA actúa bloqueando los impulsos a nivel de la sinapsis pre y postganglionar, simpática y parasimpática. Esta última acción en la sinapsis parasimpática periférica es inferida, ya que falta información sobre las fibras postganglionares vagales.

El mecanismo por el cual el TEA impediría la taquifilaxis a la renina<sup>22</sup> es complejo y necesita ulterior confirmación.

2) EN EL HOMBRE la inyección endovenosa produce un gusto metálico en 15 ó 20 segundos. Aparece luego sensación de adormecimiento y parestesias en manos y pies. Existe dilatación incompleta de la pupila y disminución de la acomodación, no apercibida por el paciente, por lo que se recomienda abstenerse de guiar automóviles por 1 a 2 horas. Los pacientes se sienten débiles, cansado, y de 30 a 90 segundos cae la presión arterial en la mayoría de los hipertensos y en algunos normotensos pudiendo las cifras tensionales volver al nivel

anterior rápidamente. Aparece una moderada taquicardia y sequedad en la boca. El caudal sanguíneo en las extremidades aumenta. La hipotensión postural que se desarrolla inmediatamente después de su inyección, persiste aun después de haber llegado la presión a su nivel inicial y puede durar de 30 a 60 minutos. Existe un aumento del volumen sistólico y se produce una caída de la presión venosa, tanto en los sujetos normales como en los con insuficiencia cardíaca congestiva. Los movimientos peristálticos cesan y el tono vesical disminuye. Page y colab.<sup>23</sup> señalan también un efecto curariforme (disartria, disfagia y parálisis intercostal).

La inyección intramuscular en dosis de 1 a 2 g. produce los mismos efectos pero más prolongados. La presión puede quedar baja de dos a ocho horas.

Estudios efectuados en el riñón sugieren vasodilatación de la arteriola eferente glomerular, dado que el "clearance" del manitol está disminuído y el del paraaminohipurato se mantiene constante.

La excreción se efectúa rápidamente. En efecto, el 50 % de la dosis endovenosa se puede recuperar a los 30 minutos en la orina y en tres horas si se ha inyectado intramuscularmente. El recobro en 24 horas de sólo el 6 ó 15 % de la dosis oral, sugiere pobre absorción gastrointestinal.

*Aplicaciones Clínicas.* — 1) EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES VASCULARES PERIFÉRICAS es donde se han obtenido los mejores resultados, pues el TEA actúa exactamente como un bloqueo simpático<sup>14</sup>, a pesar de que se han comunicado también resultados no satisfactorios en absoluto, en un pequeño número de pacientes<sup>23</sup>. Inyectado endovenosamente y prolongada su acción con la administración intramuscular, produce aumento del caudal sanguíneo periférico y supresión del dolor en procesos isquémicos arteriales, tromboflebitis, pie de trinchera y sus secuelas, causalgia, etc. En los procesos arteriales orgánicos su administración estaría indicada especialmente para predecir los resultados de la simpaticectomía<sup>14</sup>.

2) EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL no ha dado mayores resultados<sup>15</sup>. La pequeña baja tensional que se obtiene desaparece al suprimir la droga. Por otra parte, los trastornos que ocasiona su administración crónica impide su uso continuado (constipación, pérdida de la acomodación, sequedad de la boca, anorexia e hipotensión postu-

ral). Debido a su acción difusa, no se puede emplear al seleccionar hipertensos para efectuarles la simpaticectomía <sup>24</sup>.

3) SUPRIME EL DOLOR DEL INFARTO DE MIOCARDIO por un mecanismo no bien establecido, a pesar de la hipotensión que provoca <sup>15</sup>.

4) Suprime el dolor y la hiperperistalsis en la ÚLCERA GASTRODUODENAL, pero ambos reaparecen cuando el efecto de la droga se extingue <sup>15</sup>.

5) No tiene efecto en los DOLORES DISMENORREICOS <sup>15</sup>.

6) Buenos resultados se han obtenido en el HERPES ZOSTER, suprimiendo el dolor en los casos recientes <sup>14</sup>.

7) Recientemente se ha propuesto el TEA como sustituto de la histamina para reconocer la presencia de pheocromocitomas pues los trastornos provocados por su inyección serían suprimidos al parar al paciente <sup>25</sup>.

*Toxicidad.* — Se ha administrado TEA a más de 500 pacientes sin serios trastornos derivados por su aplicación. Se ha producido colapso en algunos hipertensos severos, por lo que no se aconseja su uso en estos enfermos. Por otra parte, estos efectos son contrarrestados por la adrenalina. Su acción curariforme <sup>23</sup> produciría disartria, disfagia y parálisis intercostal.

En algunos pacientes la sequedad bucal ocasiona disfagia. Produce también debilidad y fatiga tal vez por efecto central. Su administración crónica trae los inconvenientes señalados junto con los resultados del tratamiento de la hipertensión arterial.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Stöhr, P., Jr. — Citado por J. C. White y R. H. Smithwick, en: "The autonomic nervous system", The Macmillan Co., 2ª ed., New York, 1941, 36.
2. Sheehan, D. — "Ann. Rev. Physiol.", 1941, 3, 399.
3. Sheehan, D. — "Arch. Neurol. Psychiat.", 1936, 35, 1081.
4. Wiggers, C. J. — "Physiology in health and disease". Lea and Febiger, ed., Filadelfia, 1944, pág. 140.
5. Dale, H. H. — "Jour. of Physiol.", 1933, 80, 108.
6. Goodman, L. y Gilman, A. — "The pharmacological basis of therapeutics". The Macmillan Co., New York, 1941, 341.
7. Langley, J. N. — "Jour of Physiol.", 1905, 33, 374.
8. Goodman, L. y Gilman, A. — Loc. cit., 341.
9. Nickerson, M. y Goodman, L. S. — "Fed. Proc.", 1946, 5, 194.

MANUEL RENE MALINOW

10. *Nickerson, M. y Goodman, L. S.* — "Fed. Proc.", 1946, 5, 194.
11. *Nickerson, M. y Goodman, L. S.* — "Jour. Pharm. Exper. Therap.", 1947, 89, 167.
12. *Acheson, G. H. y Moe, G. K.* — "Jour. Pharm. Exper. Therap.", 1945, 84, 189.
13. *Acheson, G. H. y Moe, G. K.* — "Jour. Pharm. Exper. Therap.", 1946, 87, 220.
14. *Berry, R. L., Campbell, K. N., Lyons, R. H., Moe, G. K., y Sutler, M. R.* — "Surgery", 1946, 20, 525.  
*Coller, F. A., Campbell, K. N., Berry, R. E. L., Sutler, M. R., Lyons, R. H., y Moe, G. K.* — "Ann. Surg.", 1947, 125, 729.
15. *Lyons, R. H., Moe, G. K., Neligh, R. B., Hoobler, S. W., Campbell, K. N., Berry R. L., y Rennick, B. R.* — "Am. Jour. Med. Sc.", 1947, 213, 315.
16. *Katz, L. N.* — 1946. Comunicación personal.
17. *Hecht, H. H. y Anderson, R. B.* — "Am. Jour. of Med.", 1947, 3, 3.
18. *Hunt, R.* — "Jour. Pharm. Exper. Therap.", 1926, 28, 367.
19. *Burn, J. H. y Dale, H. H.* — "Jour. Pharm. Exper. Therap.", 1915, 6, 417.
20. *Külz.* — Citado por Hunt (18).
21. *Hunt, R. y Renshaw, R. R.* — "Jour. Pharmac. Exper. Therap.", 1925, 25, 315.
22. *Page, I. H. y Taylor, R. D.* — "Science", 1947, 105, 622.
23. *De Bakey, M. E.* — Comunicación preliminar. "Ann. Surg", 1947, 125, 754.
24. *Birchall, R. Taylor, R. D., Lowenstein, B. E., y Page, I. H.* — "Am. Jour. Med. Sc.", 1947, 213, 572.
25. *La Due, J. S., Murison, P. J., y Pacu, G. T.* — "Am. Jour. Med.", 1947, 5, 118.