

CATEDRA DE FARMACOLOGIA

Catedrático Prof. Dr. D. ISIDORO IZQUIERDO

**Contribución al estudio de la influencia
de la desmetilimipramina (DMI) sobre determinadas
respuestas vegetativas**

Por Antonio Prieto Yanes

INTRODUCCION

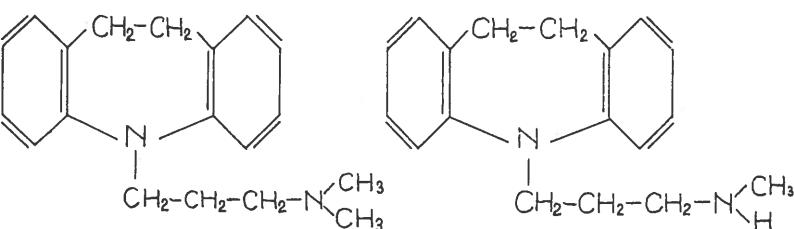
La síntesis química proporciona a la neurofarmacología una serie de fármacos de acción psicoactiva cuya actividad se modifica con la introducción de radicales químicos sobre ciertas moléculas que actúan como soportes. Su estudio, orientado hacia el conocimiento de los efectos o cambios psíquicos que pudieran producir en el animal no tendrá quizás interés en medicina veterinaria, pero del conocimiento de las respuestas que esos fármacos produzcan en los animales de experimentación, modificando, bloqueando, excitando o paralizando las distintas funciones fisiológicas dependientes del sistema nervioso autónomo, pueden deducirse consecuencias de interés clínico para la medicina veterinaria, aparte del interés científico que tales conocimientos puedan aportar.

En clínica veterinaria no se trata el desequilibrio neurovegetativo, la vagotonía o simpaticotonía, la depresión, la angustia, etc., siempre de difícil o imposible diagnóstico, síndromes en cambio de máximo interés actual en medicina humana, pero se utilizan una serie de medicamentos de acción colinérgica o adrenérgica, tales como la ergotomina y benodaina, dentro de los fármacos de bloqueo adrenérgico; la pilo-

carpina y arecolina, entre los parasimpáticomiméticos; la hiosciamina, estramonio y escopolamina entre los parasimpaticolíticos; los compuestos de amonio cuaternario para obtener el bloqueo ganglionar, etc., que citamos a modo de ejemplo.

El hecho de que los fármacos psicoactivos se estudien a través de las modificaciones que imprimen en el sistema nervioso autónomo con el fin de deducir —según las respuestas obtenidas— consecuencias sobre la psicoactividad, nos obliga a considerar que la farmacología veterinaria no puede estar ajena al estudio de dichos fármacos en cuanto sean modificadores del sistema neurovegetativo. Estimamos pues que, desde el punto de vista práctico, para el farmacólogo veterinario el problema concluye con la interpretación de las respuestas fisiológicas producidas sobre el sistema nervioso autónomo sin considerar en absoluto —al menos en el estado actual de nuestra ciencia— los efectos psíquicos de las referidas drogas.

Entre los medicamentos psicoactivos introducidos recientemente destaca la DesMetilImipramina (DMI) por su acción antidepresiva. El DMI es el análogo monometilado de la IMIPRAMINA.



HERRMAN y col. (1959) la aislaron del pulmón, hígado y orina de animales que habían recibido imipramina, lo que hizo pensar en un proceso de desmetilación probablemente localizado en el hígado.

GILLETTE y col. (1961) aislaron cantidades importantes de DMI en el cerebro de la rata que había recibido previamente dosis de imipramina.

SULSER y col. (1962) estiman que la actividad antidepresiva de la imipramina se ejerce a través de su análogo desmetilado. Sin embargo el mecanismo de acción del DMI no está bien conocido.

Experiencias inéditas de COSTA, CUENCA y GESSA, recientemente confirmadas por STONE y col., indicando que el DMI previene la liberación de catecolaminas que determina la guanetidina sobre el corazón de rata —actividad similar a la exhibida por el simpaticolítico bretilio y drogas afines—, nos indujo a estudiar la posible actividad simpaticolítica del DMI.

Con estos antecedentes se investigó la acción del DMI sobre la hipertensión producida por:

- A) *Dosis elevadas de acetilcolina (ACh) en el animal atropinizado.*
- B) *Oclusión carotidea.*
- C) *Inyección de catecolaminas.*

Por otra parte se estudió el efecto del DMI sobre la contracción de la membrana nictitante del gato producida por estimulación post-ganglionar del simpático cervical.

Estas experiencias se han llevado a efecto en gatos cloralosados o espinales con registro de presión en carótida o femoral.

En algunos casos se practicó una adrenalectomía bilateral treinta minutos antes de la experiencia.

METODOS

Los ensayos han sido realizados en gatos, machos o hembras indistintamente, de 2,300 kg a 3 kg, bajo anestesia etérea preparatoria para la manipulación, seguida en algunos casos de anestesia con cloralosa (1,5 cc". por kg, de cloralosa al 5 por 100 en metilidenglicerol) en inyección intraperitoneal.

Los gatos fueron espinalizados por la técnica clásica bajo anestesia superficial. La adrenalectomía doble se realizó por vía extraperitoneal. La oclusión carotidea fue unilateral en unos casos y doble en otros, canulando la otra carotidea para medida de presión en el primer caso y la arteria femoral en el segundo. La respiración, artificial o espontánea.

Los vagos fueron aislados del paquete vasculo-nervioso y seccionados y estimulados en los casos necesarios.

Las drogas utilizadas, a excepción de la atropina, se inyectaron por vía intravenosa a través de una cánula metálica introducida permanentemente en la vena femoral. La atropina se administró por vía subcutánea 30 a 45 minutos antes de la experiencia.

RESULTADOS

I) ACCION DEL DMI SOBRE LA HIPERTENSION PRODUCIDA POR DOSIS ELEVADAS DE ACETILCOLINA (ACH) EN ANIMAL ATROPINIZADO.

Como puede observarse en las gráficas núms. 1 y 2, la inyección de DMI en dosis de 0,5 y 2 mgrs/kg, respectivamente, reduce pasajera-mente aunque en gran proporción en las dosis más elevadas utilizadas, el efecto presor de la ACH producido por la inyección de 750 gammas de ésta, previa atropinización. Esta reducción se mantiene, aunque en menor escala, durante toda la experiencia (dos a tres horas).

No obstante, con el fin de discernir si la acción reductora señalada del DMI afecta a la acción estimulante ganglionar de la ACH o a la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal que ésta droga determina, repetimos este ensayo en el animal previamente adrenalectomizado. En estas condiciones, el DMI no ejerce efecto inhibidor alguno sobre la respuesta presora a la ACH, lo que habla en favor de una acción del DMI sobre la liberación de catecolaminas adrenales que la ACH determina.

II) ACCION DEL DMI SOBRE LA HIPERTENSION PRODUCIDA POR EL REFLEJO DE OCLUSION CAROTIDEA.

Como puede verse en la gráfica núm. 3, la inyección intravenosa de DMI en dosis de 2 y 4 mgrs/kg reduce el efecto presor consecutivo a la oclusión de ambas carótidas.

Este efecto persiste durante un período prolongado.

III) ACCION DEL DMI SOBRE LA HIPERTENSION QUE PRODUCE LA INYECCION DE PENIL-ETIL-ACETIL-COLINA (PEAC).

En la gráfica núm. 4 se aprecia que la inyección intravenosa de DMI en dosis de 2 mgrs/kg en el gato adrenalectomizado reduce aproxi-madamente en un 50 por 100 la hipertensión que sigue a la adminis-tración intravenosa de PEAC. La inhibición de la respuesta a PEAC por DMI se hace evidente a los 5 a 10' de la inyección de DMI.

El efecto presor por inyección de PEAC inmediatamente después de haber propinado una dosis de DMI, no resulta modificado, sin em-bargo una segunda dosis de PEAC administrada posteriormente, obsér-vese en la gráfica número 5 que resulta marcadamente reducida.

IV) ACCION DEL DMI SOBRE EL EFECTO PRESOR PRODUCIDO POR ADMINISTRACION DE CATECOLAMINAS.

Con el fin de excluir una posible acción adrenolítica por parte del DMI que fuera la responsable de la reducción de las respuestas simpáticas estudiadas, investigamos el efecto de esta droga frente a la hipertensión producida por nor-adrenalina (nor-epinefrina, NE) en el gato espiral. De los resultados obtenidos puede concluirse que el DMI carece, a las dosis utilizadas, de propiedades adrenolíticas, observándose por el contrario una acción potenciadora, lo que confirma los resultados obtenidos por BRODIE y col. (1961).

En la modificación de las respuestas simpáticas algún otro meca-nismo debe pues intervenir aunque, de momento, escapa a nuestras posibilidades de estudio.

V) ACCION DEL DMI SOBRE LA CONTRACCION DE LA MEMBRANA NICTITANTE DEL GATO, PRODUCIDA POR ESTIMU-LACION POSTGANGLIONAR DEL SIMPATICO CERVICAL

En la gráfica núm. 6 se observa claramente que la inyección de DMI en dosis intravenosas de 5 mgrs/kg potencia el efecto contráctil de la membrana nictitante consecuente a la estimulación eléctrica post-ganglionar del simpático cervical.

DISCUSION

Algunos de los resultados hasta ahora descritos abogan en favor de una posible acción simpaticolítica del DMI.

La reducción de la respuesta hipertensora a PEAC, agente estimulante ganglionar específico, apoya esta hipótesis. Así mismo la reducción del efecto presor por oclusión carotídea confirma dicha hipótesis.

No obstante, el hecho de que la droga no inhibía sino más bien potencie el efecto presor de dosis elevadas de ACH en el animal atropinizado y adrenalectomizado, y por otra parte, que la droga potencie la contracción de la membrana nictitante producida por estimulación ganglionar, hacen difícil aceptar la simpaticolisis como explicación de la reducción de algunas de las respuestas simpáticas estudiadas. Una explicación podría ser que el DMI, a través de una acción que por el momento cae fuera de nuestras posibilidades de estudio, influye sobre el proceso de liberación de catecolaminas a nivel de la médula suprarrenal, de ahí la reducción de las respuestas simpáticas estudiadas en animales que conservan sus cápsulas suprarrenales. Como se ha señalado anteriormente, la extirpación de las mismas hace desaparecer el efecto del DMI sobre las mencionadas respuestas.

Más difícil resulta explicar el fenómeno de la reducción de las respuestas a PEAC ya que aquel se hace patente tanto en el animal que conserva sus suprarrenales como en el adrenalectomizado.

Una hipótesis sugestiva, aclaratoria de este fenómeno podría ser la de que el DMI previene, a través del mecanismo que fuere, la acción despolarizante sobre la membrana ganglionar que el PEAC ejerce. Ahora bien, como el DMI carece de propiedades gangliopléjicas, la inhibición de la acción nicotínica del PEAC no se debería a un efecto tipo bloqueador ganglionar, sino más bien a una disminución en la fijación (*uptake*) de PEAC a nivel del ganglio. La acción bloqueadora del "uptake" de diversas drogas por DMI ha sido señalada por diversos autores.

RESUMEN

Se estudia la influencia de la DESMENTILIMIPRAMINA (DMI) sobre el sistema neuro-vegetativo especialmente sobre el efecto hipertensor producido, por: 1.^o) dosis elevadas de acetilcolina en animal atro-

pinizado; 2.^o) hipertensión provocada por oclusión carotídeo; 3.^o) hipertensión producida por inoculación de catecolaminas. Así mismo se estudia el efecto del DMI sobre la contracción de la membrana nictitante del gato producida por estimulación ganglionar del simpático cervical.

Los ensayos se han realizado sobre gatos cloralosados o espinales, practicando a veces la adrenalectomía bilateral.

Se observa cómo la inyección de DMI reduce pasajeramente el efecto presor de la ACH en las condiciones de la experiencia. Este efecto parece ser debido a una acción del DMI sobre la liberación de catecolaminas adrenales provocada por la ACH. El DMI sobre el efecto presor producido por la oclusión carotídea.

La hipertensión conseguida por inyección de PEAC (phenil-etil-acetil-colina) resulta reducida por el DMI en el gato adrenalectomizado.

A las dosis empleadas en la experiencia parece ser que el DMI carece de acción adrenolítica y tiene más bien una acción potenciadora. Así también el DMI potencia el efecto contractil de la membrana nictitante del gato producida por estimulación eléctrica.

RESUME

On étudie l'influence de la Diméthylimipramine (DMI) sur le système neuro-végétatif, spécialement sur l'effet hypertenseur produit par: 1) des grandes doses d'acétylcholine dans un animal traité avec de l'atropine; 2) une hypertension causée par occlusion carotidée; 3) hypertension causée par inoculation de catecolamines. On étudie également l'effect de la DMI sur la contraction de la membrane nictitante du chat produite par stimulation ganglionnaire du sympathique cervical.

Les essais ont été effectués dans des chats traités avec du chloral (hydrate) ou dans des chats spinaux, en pratiquant quelquefois la adrenalectomie bilatérale.

On a observé comment l'injection de la DMI réduit ou diminue, d'une manière passagère, l'effect presseur de l'ACH dans les conditions de l'expérience. Cet effet paraît être dû à une action de la DMI sur la libération de catecolamines adrénales provoquées par l'ACH. La DMI réduit ou diminue l'effect presseur produit par l'occlusion carotidée.

L'hypertension obtenue par injection de PEAC (phényl-ethyl-acetylcholine) est réduite ou diminuée par la DMI dans le chat adrénalectomisé.

Il semble qu'avec les doses employées dans l'expérience, la DMI n'a aucune action adrénolitique et elle a plutôt une action potentielles. La DMI rend aussi potentiel l'effet contractile de la membrane nictitante du chat, produit par stimulation électrique.

SUMMARY

A study has been carried out on the influence of Dimethylimipramine (DMI) on the neuro-vegetative system, specially on the hypertensor effect caused by: 1st.) high doses of acetyl-cholin in an atropinized animal; 2nd.) hypertension caused by carotid occlusion; 3rd.) hypertension caused by onculation of catecholamines. A study has also been carried out on the effect of DMI on the contraction of the haw of a cat, caused by ganglial stimulation on the cervical sympathetic.

The tests were carried out on spinal cats or on cats treated with chloralose by utilizing, sometimes, the bilateral adrenalectomy.

We have observed how the injection of DMI transitorily diminishes the pressing effect of ACH under the conditions of the test. It seems that this effect is due to the action of DMI on the liberation of adrenal catecholamines caused by ACH, DMI diminishes the pressing effect caused by the carotid occlusion.

The hypertension obtained by injecting PEAC (phenyl-ethyl-acetyl-cholin) is diminished by DMI in the adrenalectomized cat.

It seems that at the doses used in the test DMI has no adrenolitic action but it has rather a potentialized action. In the same way, DMI potentializes the contractile effect of the haw of the cat, caused by electrical stimulation.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos públicamente al Prof Dr. García Valdecasas y al Dr. Cuenca las facilidades proporcionadas y los consejos y orientación que nos prestaron durante la realización de este trabajo.

Expresamos así mismo nuestra gratitud al Prof. Dr. Izquierdo Carnero, titular de la Cátedra de Farmacología a la que estamos adscrito como Profesor Adjunto, por la orientación y apoyo que nos ha facilitado en todo momento.

BIBLIOGRAFIA

BURN, J. H. and RAND, M. J. (1959).—Sympathetic postganglionic mechanism.

BURN, J. H. and RAND, M. J. (1960).—Sympathetic postganglionic cholinergic fibres.

BEIN, H. G. (1960).—Adrenergic mechanisms. *Ciba Symposium*.

BRODIE, B. B., BICKEL, M. H. and SULSER, F. (1961).—Desmetilimipramina, un nuevo tipo de droga antidepresiva.

Mc GOODALL KIRSHNER, N. and ROSEN, L. (1959).—Metabolism of noradrenaline in the human. "J. Cli. Invest."

GILLETTE, J. R.; DINGELL, J. V.; SULSER, F.; KUNTZ, R. and BRODIE, B. B. (1961).—Isolation from rat brain of a metabolic product desmethylimipramine, that mediates the antidepressant action of imipramine.

TRENDELENBURG, U. (1962).—The action of acetylcoline on the nictitating membrane of the spinal cat.

SULSER, WATTS and BRODIE, (1962).—On the mechanism of antidepressant action of imipraminelike drugs.

VALDECASAS, SALVA and BARTOLOME (1962).—Contribución al estudio farmacológico de la guanetidina. (*Actas de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas*).

VALDECASAS, SALVA y CUENCA.—A new type of ganglion stimulant agent (PEAC iodine). En prensa.

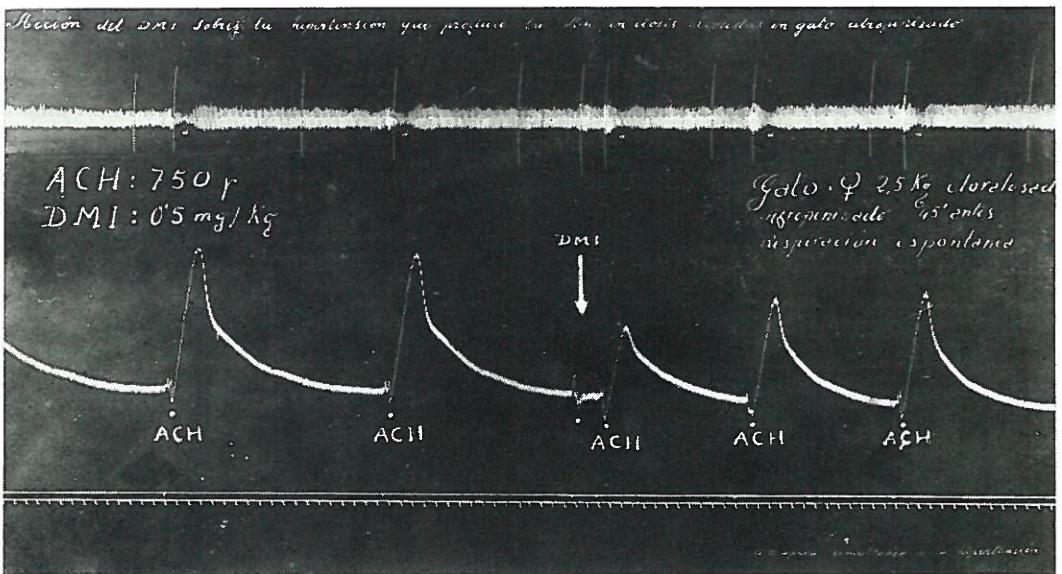


Fig. núm. 1.—Reducción por DMI del efecto presor producido por 750 gammas de ACH. Gato cloralosado, y atropinizado 45' antes de la experiencia con 2 mgs./Kg. atropina. Respuesta a dosis de 0,5 mgrs./Kg. DMI.

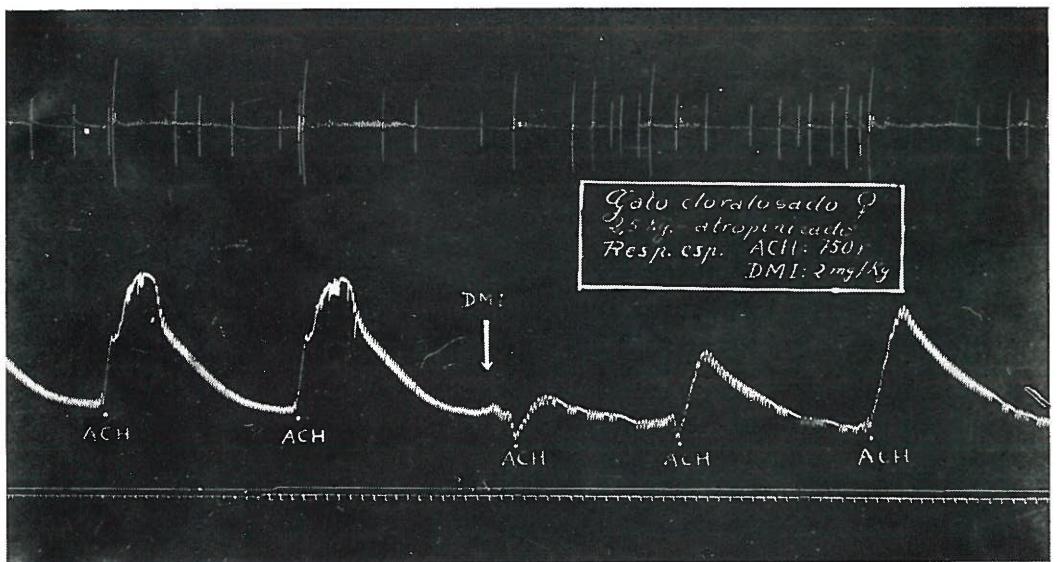


Fig. núm. 2.—Reducción por DMI del efecto presor producido por 750 gammas de ACH. Gato cloralosado y atropinizado con 2 mgrs./Kg. de atropina 45' antes de la experiencia. Respuesta a dosis de 2 mgrs./Kg. DMI. (Compárese la fig. 1 con la fig. 2 en la que destaca una mayor reducción del efecto presor al aumentar la dosis de DMI).

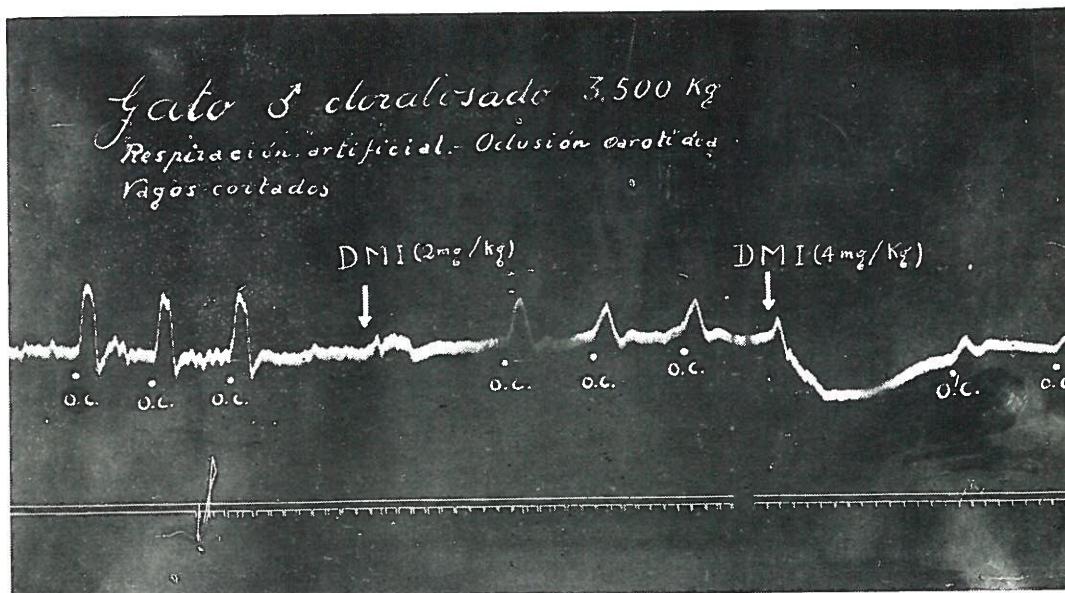


Fig. núm. 3.—Reducción por DMI del efecto presor producido por oclusión carotídea bilateral en gato cloralosado con vagos cortados. Dosis DMI 2 y 4 mgrs./Kg.

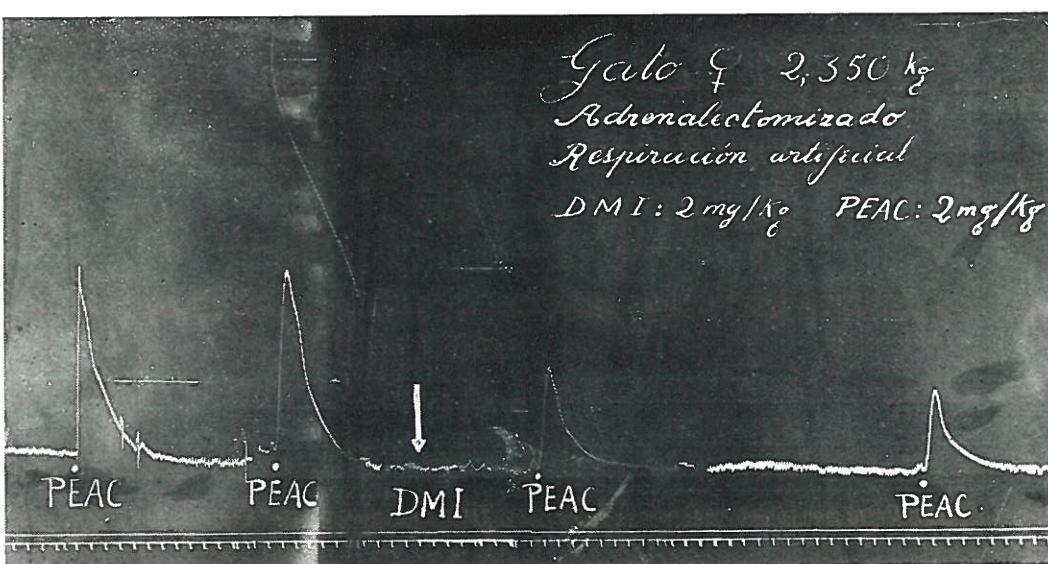


Fig. núm. 4.—Reducción por DMI del efecto presor producido por la phenil-ethyl-acetylcolina (PEAC) i.v. Gato adrenalectomizado. DMI y PEAC 2 mgrs./Kg.

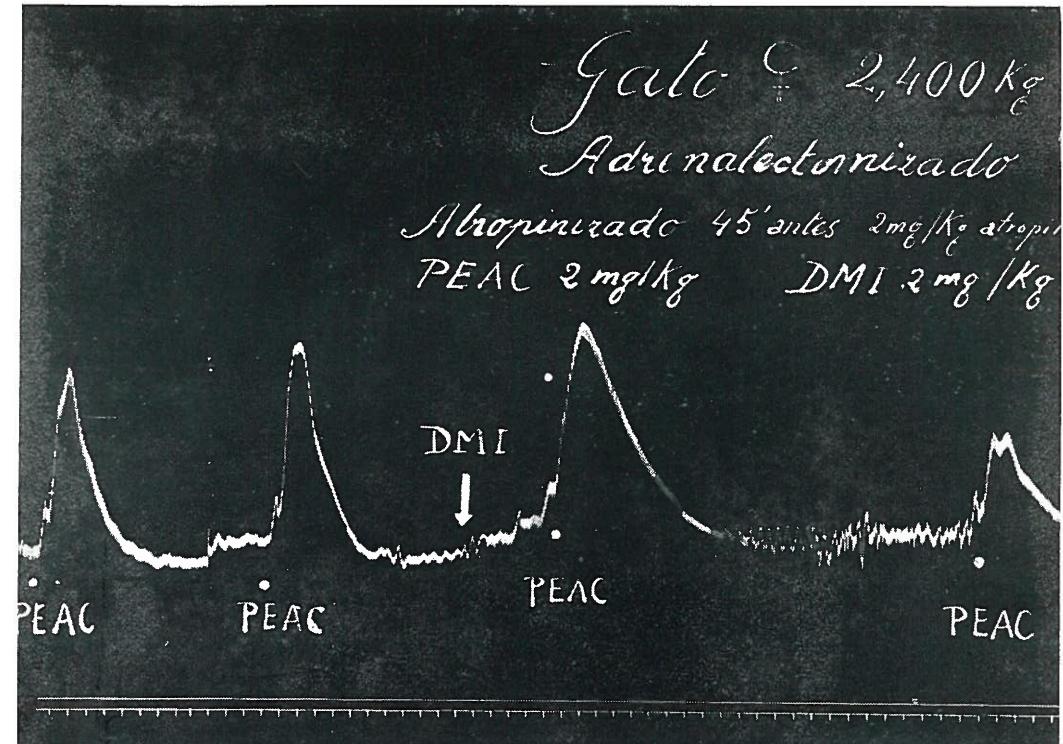


Fig. núm. 5.—Reducción por DMI del efecto presor producido por la phenil-ethyl-acetylcolina (PEAC) i.v. en gato atropinizado y adrenalectomizado. DMI y PEAC 2 mgrs./Kg. (Obsérvese que el efecto opresor del PEAC no resulta modificado tras la inyección inmediata de DMI, pero sí al cabo de 10').

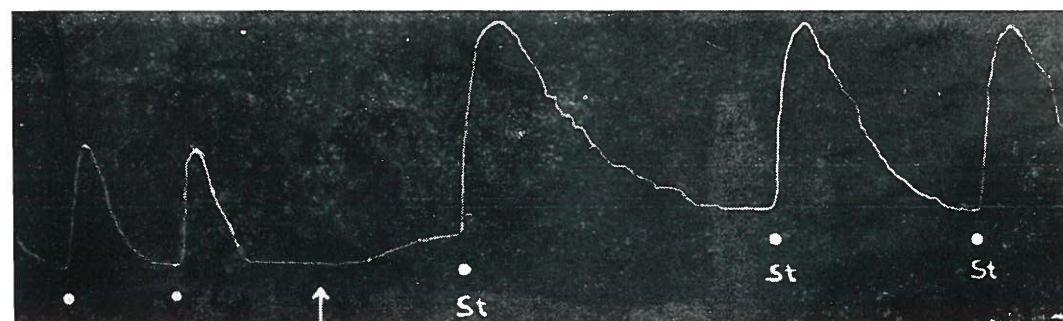


Fig. núm. 6.—Potenciación por DMI del efecto contractil en la membrana nictitante tras la estimulación eléctrica postganglionar del simpático cervical. Gato cloralosado. Estimulación por pulsos cuadrados (6 V., 10 c.p.s., 5 m.s., 10 s.) DMI 5 mgrs./Kg. i.v.