

## ASOCIACION DE FARMACOLOGIA

Sesión del día 31 de enero de 1964

EXCITADORES GANGLIONARES  
COMO REACTIVO FARMACOLÓGICO

F. G. VALDECASAS, J. A. SALVÁ, P. FERRER

La farmacología del ganglio vegetativo es de gran interés teórico y práctico. Conocemos desde hace mucho tiempo el mecanismo colinérgico de la transmisión ganglionar vegetativa. La acetilcolina estimula el ganglio cuando se hace llegar directamente al mismo a través de una perfusión, técnicamente siempre complicada. La nicotina produce también excitación ganglionar directa, cuando se incorpora al líquido de perfusión del ganglio a concentraciones semejantes a las de la acetilcolina (alrededor de 0,1 mg por cc). La estimulación ganglionar puede conseguirse también por inyección intravenosa de acetilcolina a dosis fuertes, del orden de 1 mg/kg, pero es necesario atropinizar, para evitar las intensas acciones vagas periféricas. Este procedimiento es un tanto brutal y de utilidad farmacológica bastante limitada, fuera del campo de las demostraciones didácticas. La nicotina a dosis de 0,1 mg/kg, estimula los ganglios vegetativos, pero si se aumentan las dosis aparece bloqueo ganglionar y la administración de dosis sucesivas lleva a la supresión de la respuesta. A estos inconvenientes se suma la elevada toxicidad general de esta sustancia.

Mientras el capítulo de los bloqueadores ganglionares ha alcanzado un gran desarrollo, debido principalmente a su utilidad terapéutica como hipotensores y antiulcerosos gástricos, el de los estimuladores ganglionares ha sido menos rico en aportaciones. Por ahora no se ha encontrado a los estimulantes ganglionares aplicación terapéutica práctica, que hubiera movido esfuerzos hacia este campo, pero todos los que trabajan en la farmacología vegetativa y en el estudio de los mediadores químicos, conocen la gran utilidad de un buen estimulante ganglionar farmacológico, tanto desde el punto de vista del planteamiento de experiencias como posiblemente por constituir un punto de partida para ulteriores progresos terapéuticos.

Dejando aparte los estimulantes ganglionares clásicos, como la acetilcolina, la nicotina y alguno de acción compleja como el tetrametilamonio, el arsenal de ganglioestimulantes vegetativos es bastante reducido. En 1951, CHEN y col. estudiaron una sustancia, el dimetil-fenil-piperazinio (DMPP) que inyectado endovenosamente produce una hipertensión intensa, que

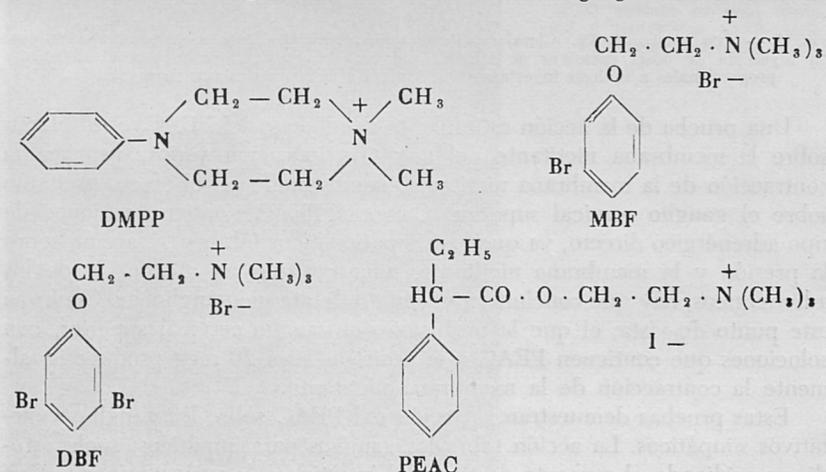
es abolida completamente por el TEA. Estimula también los ganglios parasimpáticos, como se comprueba por el aumento de presión en la vejiga urinaria de la perra. Como demostró LINGT en la hipertensión interviene un importante componente suprarrenal. En el músculo estriado actúa como el decametonio, despolarizándolo en forma duradera. El DMPP es estimulante de la fibra lisa intestinal. Su toxicidad es relativamente elevada, siendo la DL 50 vía venosa en el conejo de 1 mg/kg. La complejidad de las acciones del DMPP y su toxicidad, le restan mucha utilidad como reactivo farmacológico del ganglio. Otros compuestos con acción nicotínica en el ganglio, como los bromo fenil-éteres de colina (MBF y DBF), descritos por AMBACHE y ROBERTSON en 1953, tienen aún menor utilidad como reactivos farmacológicos pues contraen el músculo estriado, estimulan la fibra lisa intestinal y fácilmente provocan bloqueo ganglionar.

Estudiando un éster de colina, se observó que producía hipertensión intensa que desaparecía tras la administración de TEA. Esto hizo suponer que pudiera tratarse de un estimulante ganglionar y nos llevó a un estudio más profundo de sus propiedades farmacológicas, que se revelaron sumamente interesantes.

Esta sustancia, que nos fue facilitada por el Departamento de Investigación de Fides, S. A., es químicamente el éster fenil-etil acético de la colina. Se ha utilizado en forma de yoduro sólido cristalino, muy soluble en agua, que funde a 88° C. En la figura 1 se exponen las estructuras químicas del DMPP, MBF, DBF y el compuesto estudiado por nosotros que designamos con el anagrama PEAC

FIG. 1

Estructura química de distintos estimulantes ganglionares



La acción farmacológica del PEAC se ha estudiado en diversos preparados farmacológicos, tratando de comprobar el punto de acción y las modalidades de su actividad farmacológica. Partiendo de la observación inicial del efecto hipertensor, pudimos comprobar que la repetición de las inyecciones de PEAC, a dosis de 0,5 a 5 mg/kg produce respuestas hipertensivas concordantes, sin que aparezca taquifilaxia. Los adrenolíticos, como la fentolamina, suprimen la acción hipertensora del PEAC. La adrenalectomía bilateral no modifica la respuesta presora al PEAC mientras que suprime la de la nicotina. El PEAC es igualmente hipertensor en el gato espinal, y en el gato con cerebro y médula destruidos. Los gangliopléjicos, como el TEA suprimen completamente la respuesta presora del PEAC.

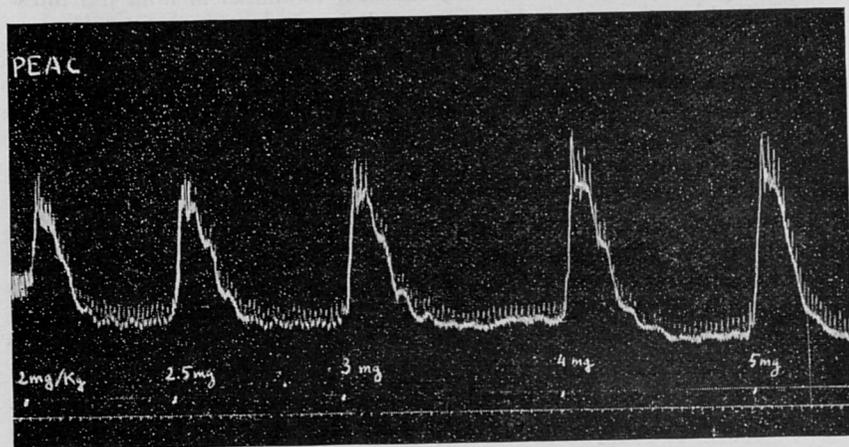


FIG. 2. — Gato macho. 3 Kg. Cloralosa. Respiración artificial. Trazado de presión carotídea. La inyección de dosis sucesivas de PEAC, produce respuestas hipertensivas sensiblemente proporcionales a la dosis inyectada. Con 5 mg/Kg la respuesta son ya maximales.

Una prueba de la acción estimulante ganglionar del PEAC, es el efecto sobre la membrana nictitante del gato. La inyección venosa provoca la contracción de la membrana nictitante, demostrando así el efecto excitante sobre el ganglio cervical superior. Como el PEAC no tiene acciones de tipo adrenérgico directo, ya que los simpaticolíticos inhiben su acción sobre la presión y la membrana nictitante, mientras que no afectan la de los adrenérgicos, hay que concluir en un punto de ataque ganglionar. Confirma este punto de vista, el que la perfusión del ganglio cervical superior, con soluciones que contienen PEAC a la dosis de 10 a 20 mcg produce igualmente la contracción de la membrana nictitante.

Estas pruebas demuestran la acción del PEAC sobre los ganglios vegetativos simpáticos. La acción sobre los ganglios parasimpáticos, suele estudiarse midiendo el aumento de tono del intestino o la vejiga urinaria. Con

el PEAC, no hemos podido demostrar estos efectos, seguramente debido a que como describiremos más adelante, tiene esta sustancia un efecto anti-acetilcolínico periférico, de tipo atropínico, que aunque débil, impide observar la posible estimulación de los ganglios parasimpáticos.

Sobre la fibra muscular estriada, el PEAC no tiene aparentemente acción, como hemos observado en el preparado de recto abdominal anterior

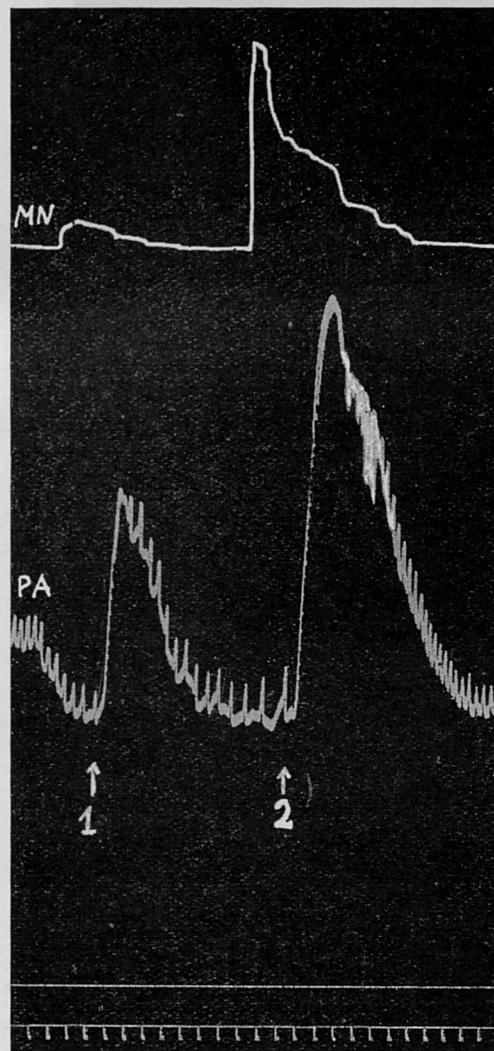


FIG. 3. — Gato cloralosado. Trazado inferior, presión carotídea. Trazado superior, membrana nictitante. La inyección de PEAC por vía venosa a dosis de 0,5 mg Kg en 1) y de 1,5 mg Kg en 2) produce aumento tensional y contracción de la membrana nictitante.

de la rana, y en el tibial anterior del gato, estimulado eléctricamente a través de su nervio motor. En ningún caso se ha observado acción de tipo estimulante sobre la fibra estriada, ni tampoco de tipo curárico o anticurárico. En la fibra visceral, la acción del PEAC no es estimulante, antes al

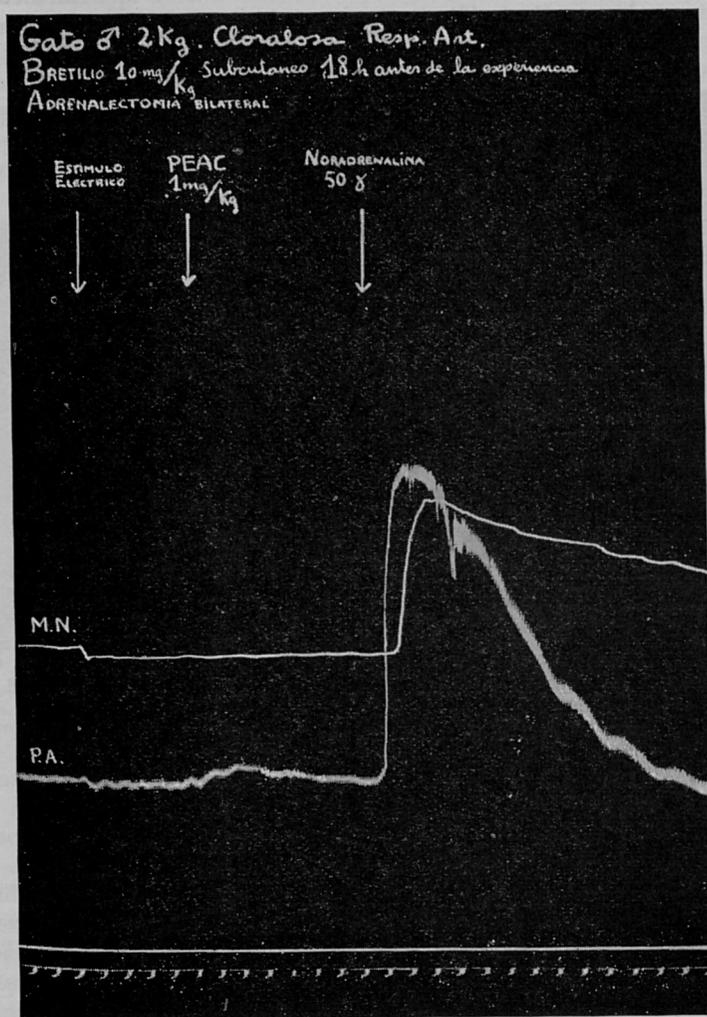


FIG. 4.— Gato macho. Cloralosa. Respiración artificial. Bretilizado. Trazado superior, membrana nictitante. Trazado inferior presión carotídea. Suprarrenalectomía bilateral al iniciar la experiencia. Obsérvese la falta de respuesta al PEAC y a la estimulación eléctrica preganglionar de la membrana nictitante. Tampoco produce el PEAC la hipertensión característica. Se conserva la respuesta a la noradrenalina inyectada endovenosamente.

contrario posee un ligero efecto espasmolítico. Frente a la acetilcolina, muestra una acción de tipo atropínico de veinte a cincuenta veces más débil que este alcaloide según el preparado utilizado. La ausencia de acción adrenérgica directa se comprueba en el conducto deferente de cobayo, que se contrae por la acción de la adrenalina y de los adrenérgicos directos e indirectos. El PEAC no contrae este preparado, pero inhibe en el mismo la contractura acetilcolínica.

La toxicidad del PEAC es bastante reducida. Por vía oral, no se consigue mortalidad en las ratas con dosis de 500 mg/kg. Por vía venosa la toxicidad depende mucho de la velocidad de inyección. En inyección rápida, la dosis L 50 vía venosa en la rata es de 9 mg/kg. Pero la administración de dosis hasta de 2 mg/kg vía endovenosa en gatos anestesiados, puede repetirse muchas veces sin efectos letales. Comparando esta toxicidad con la del DMPP cuya DL 50 es de 1 mg/kg vía venosa, el PEAC resulta mucho más adecuado por su mayor zona manejable.

Resumiendo podemos considerar al PEAC como un estimulante específico del ganglio vegetativo, teniendo únicamente como acción secundaria un efecto antimuscarínico moderado sobre la fibra lisa. Esta acción atropínica periférica, podría explicar el predominio de los fenómenos simpaticomiméticos en el animal entero, como son la hipertensión, dilatación pupilar, contracción de la membrana nictitante, quietud intestinal, etc.

La excitación ganglionar por el PEAC, se presta a diversas utilidades farmacológicas. Permite estudiar la acción de sustancias bloqueadoras ganglionares, de simpaticolíticos, de adrenolíticos, etc., y contribuir a la localización del punto de acción de distintos fármacos vegetativos. El empleo del PEAC sustituye ventajosamente al de nicotina y al DMPP, por su menor toxicidad y mayor especificidad. No precisa de atropinización como la acetilcolina a dosis fuertes y produce simplemente por inyección venosa, respuestas homogéneas. Aun sin tomar en consideración la posible utilidad terapéutica de sustancias de este tipo, la utilización del PEAC enriquece nuestro arsenal de excitadores ganglionares y proporciona a la farmacología experimental un nuevo y útil instrumento de trabajo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- AMBACHE, N. y ROBERTSON, P. A.: The Nicotine-like actions of the 5-bromo and 3,5 Dibromo fenil ethers of choline (MBF and DBF). *Brith. J. Pharmacol.*, 8:147-155 (1953).
- BEANI, L., BIANCHI, C., BIEGER, G. y LEDDA, F.: The effect of some ganglionic stimulants and blocking drugs on acetylcholine release from the mammalian neuromuscular junction. *J. Pharm. Pharmacol.*, 16:577-560 (1964).
- BOVET, D. y BOVET-NITTI, F.: *Médicaments du système nerveux végétatif*. S. Karger Edit. Basilea, 1948.
- CUENCA, E., SALVÁ, J. A. y VALDECASAS, F. G.: Some pharmacological effects of Desmethylinipramine. *Int. J. Neuropharmacol.*, 3:167-171 (1964).
- CHEN, G., PORTMAN, R. y WICKEL, A.: Pharmacology of 1-1 dimethyl-phenyl piperazinium iodide, a ganglion stimulating agent. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 103:330-336 (1951).
- DALLEMAGNE, M. J.: Pharmacodynamie des dérivés de l'ammonium quaternaire. *Actualités Pharmacologiques*, 4:1-48 (1951).
- LEE, W. C. y SHIDEMAN, F. E.: Mechanism of the positive inotropic response to certain ganglionic stimulants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 126:239-249 (1959).

