

- LEVY, J. y MICHEL-BER, E.: Organes isolés, réactifs des excito-ganglionnaires. *Actualités Pharmacologiques*, 9:35-82 (1956).
- LING, H. W.: Actions of Dimethyl phenyl piperazinium. *Brish J. Pharmacol.*, 14:505-511 (1959).
- LORENZO VELÁZQUEZ, B.: Idées et orientations nouvelles à propos des ganglioplégiques. *Actualités Pharmacologiques*, 9:153-178 (1956).
- MALMEJAC, J.: Pharmacodynamie du ganglion sympathique. *Actualités Pharmacologiques*, 6:141-174 (1953).
- NODINE, J. H. y SIEGLER, P. E.: *Pharmacological Techniques in Drug Evaluation*. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1964.
- PATON, W. D. M.: Types of Pharmacological action at autonomic ganglia. *Arch. Int. Pharmacol.*, 997:267-281 (1954).
- RIKER, W. K. y SZRENIAWSKI, Z.: The pharmacological reactivity of presynaptic nerve terminals in a sympathetic ganglion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 126:233-238 (1954).
- SALVÁ, J. A.: Gangliopéjicos. *Rev. Información Médico Terapéutica*, 29:241-252 (1954).

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS
DE LA DESMETILIMIPRAMINA (DMI). *

INFLUENCIA SOBRE MECANISMOS ADRENERGICOS

E. CUENCA **, M. BARTOLOMÉ ***, L. RODRÍGUEZ ****

La desmetilimipramina — conocida también con el anagrama DMI — (figura 1), es el análogo monometilado de la imipramina (BRODIE y cols., 1961 a). Se aisló por primera vez por HERMAN y cols. en 1959 a partir de orina, pulmones e hígado de animales tratados con imipramina. Más recientemente, se han encontrado cantidades relativamente grandes de DMI en el cerebro de ratas tratadas con dosis repetidas de imipramina (GILLETTE y cols., 1961). La droga no produce excitación en el sujeto normal ni en el animal de experimentación y no modifica la depresión producida por barbitúricos o clorpromazina. Por el contrario, contrarresta el síndrome reserpínico provocado por alcaloides de la rauwolfia y por derivados sintéticos de la benzoquinolizina (BRODIE y cols., 1961; GARATTINI y cols., 1962; SULSER y cols., 1962). Clínicamente resulta efectiva en el tratamiento de las depresiones mentales primarias o secundarias (KLINE y cols., 1962 diferenciándose de otras sustancias antidepressivas utilizadas en clínica en que no es un inhibidor de la monoaminooxidasa (PULVER y cols., 1960).

La imipramina también posee estas acciones, pero de las experiencias del grupo de BRODIE, se desprende que la actividad antidepressiva de la imipramina se media a través de su análogo amínico secundario (SULSER y cols., 1962).

(*) Agradecemos al Dr. Masriera, de Geigy, S. A. (España), el habernos facilitado las cantidades de DMI suficientes para la realización de este estudio.

(**) Colaborador de C.S.I.C. adscrito a la Sección de Farmacología de Barcelona.

(***) Becario del C.S.I.C. y del P.I.O.

(****) Becario del P.I.O. y del Cabildo Insular de Tenerife.

Los estudios bioquímicos llevados a cabo por SULSER y cols. (1962), muestran que la DMI no altera los niveles cerebrales de norepinefrina y serotonina y no previene la disminución en el cerebro de estas aminas que determina la reserpina o los derivados benzoquinolizínicos. Sin embar-

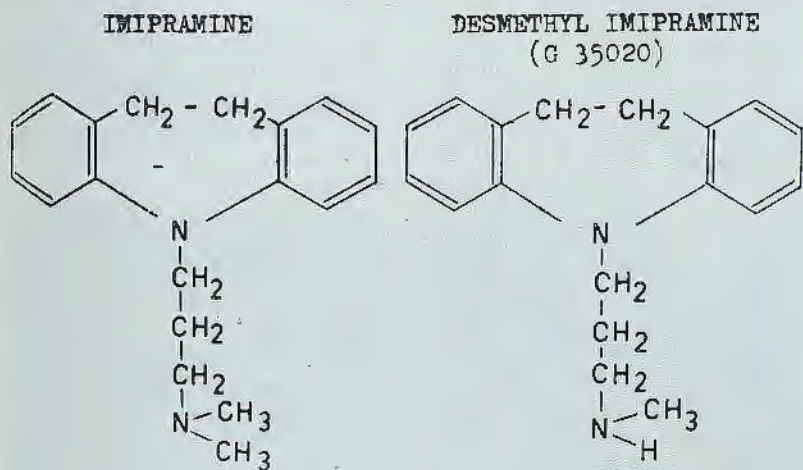


Fig. 1

FIG. 1. — Estructura química de Imipramina y DMI.

ggo, ZBINDEN (1962), ha demostrado que DMI bloquea la depleción de catecolaminas que provoca la reserpina en la médula suprarrenal de la rata y, más recientemente, STONE y cols. (1964), han publicado que la DMI es capaz de inhibir la liberación de noradrenalina en el corazón del ratón que determinan la alfa-metil-metatirosina, metamamol, guanetidina y 6-hidroxi-dopamina, pero no la producida por la reserpina.

Estudios farmacológicos indican que la DMI potencia la respuesta presora producida por angiotensina y norepinefrina (KAUMAN y cols., 1964; HERRMAN y PULVER, 1960, y BRODIE y cols., 1961 b). Por otra parte se ha demostrado que esta droga también potencia la contracción de la membrana nictitante provocada por la serotonina, norepinefrina o la estimulación eléctrica del simpático cervical (SICC y cols., 1963; BRODIE y cols., 1961 b).

Basándonos en observaciones no publicadas de CUENCA y cols., recientemente confirmadas por STONE y cols. (1964), que demuestran que DMI inhibe la liberación de catecolaminas que determina la guanetidina en el corazón de la rata, investigamos si DMI prevenía la hipertensión provocada por la guanetidina ya que los efectos simpaticomiméticos que esta droga exhibe han sido relacionados con su actividad depleto-

minas (BEIN, 1960; GILLIS y NASH, 1961). Asimismo, ya que la hipertensión producida por bretilio, amfetamina y tiramina se ha considerado ser consecuente a un mecanismo similar al demostrado por guanetidina (BURN y RAND, 1958; BURN, 1960; GILLIS y NASH, 1961; GOKHALE y cols., 1963), se investigó también la acción de DMI sobre la hipertensión determinada por dichas drogas.

El hecho de que DMI posea acciones bioquímicas similares a las del bretilio y drogas afines (inhibición de la liberación de catecolaminas por guanetidina) (CUENCA y cols., 1962; STONE y cols., 1964), nos indujo a investigar la influencia de DMI sobre algunas respuestas neurosimpáticas de naturaleza directa y refleja. En este aspecto se estudió la acción de la DMI sobre la hipertensión producida en el gato espinal por la administración de PEC, estimulante ganglionar selectivo, y en el gato cloralosado por la oclusión carotídea y por la administración de dosis elevadas de acetilcolina en el animal atropinizado. Asimismo se estudió el efecto de DMI sobre la contracción de la membrana nictitante del gato producida por estimulación eléctrica posganglionar del simpático cervical.

En resumen, en este trabajo se estudia: 1) la acción de DMI sobre la hipertensión que determinan diversos agentes simpaticomiméticos indirectos. 2) La influencia de dicha droga sobre diferentes respuestas neuroadrenérgicas de mecanismo directo o reflejo.

RESULTADOS. — *Acción de la DMI sobre el efecto presor que determinan tiramina, bretilio, guanetidina y amfetamina en el gato.*

Como puede observarse en la figura 2, la hipertensión que provoca la

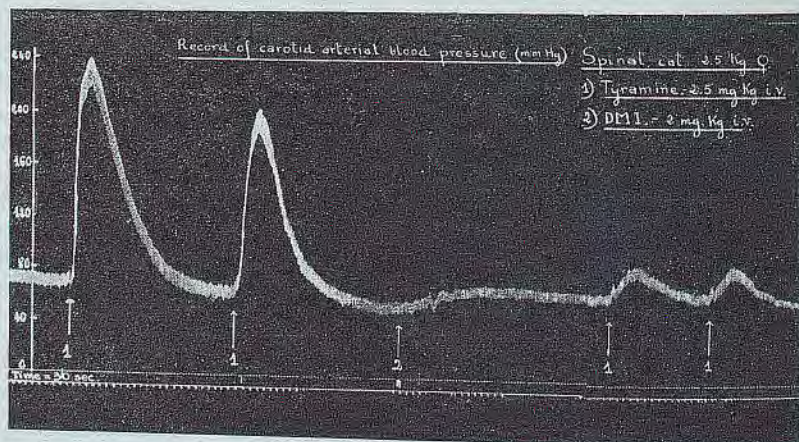


FIG. 2. — Reducción por DMI de la acción presora de la tiramina. Gato espinal. Registro presión arterial en carótida en mm Hg. 1) Tiramina, 2,5 mg/kg/iv. 2) DMI, 2 mg/kg/iv. Tiempo: 30 seg.

tiramina (2,5 mg/kg/iv) fue marcadamente reducida tras la administración de DMI (2 mg/kg/iv). En experiencias controles las respuestas presoras a estas dosis de tiramina, repetidas a intervalos de 15 minutos, disminuye progresivamente a partir de la segunda inyección, por lo que podría pensarse que la reducción observada se debe a taquiflaxia de la droga. Sin embargo, una reducción similar a la observada en la figura 2 solamente se obtiene tras la administración de, como mínimo, seis dosis de tiramina.

Dosis de bretilio del orden de 3 mg/kg/iv determinan en el gato cloralosado, un marcado efecto hipertensor. Dicho efecto se invirtió por la administración de DMI en dosis de 3 mg/kg/iv, como puede observarse en la figura 3.

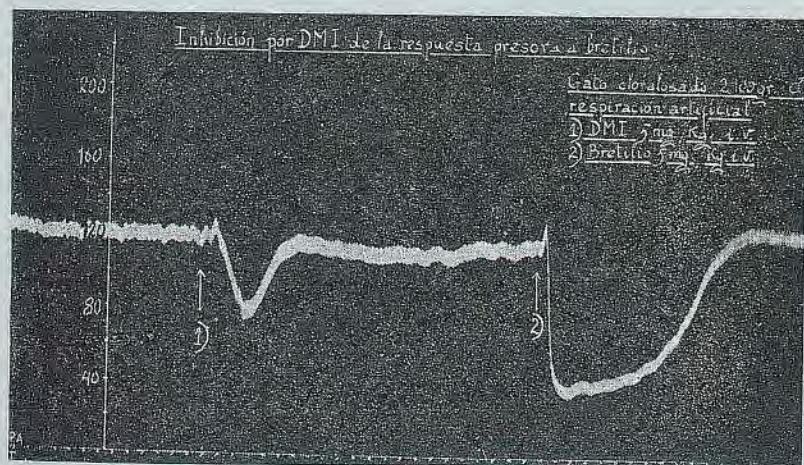


Fig. 3. — Inversión por DMI de la acción presora del bretilio. Gato cloralosado. Registro presión arterial en carótida en mm Hg. Respiración artificial. 1) DMI, 5 mg/kg/iv. 2) bretilio, 5 mg/kg/iv. A las dosis indicadas, bretilio produce en los animales no tratados un aumento tensional que oscila entre 40 y 60 mm Hg. Tiempo: 30 seg.

El efecto presor que sigue a la administración de guanetidina (2 mg/kg/in) y anfetamina (1 mg/kg/iv) en el gato, se inhibió por la administración de DMI en dosis que oscilaron entre 5 y 2 mg/kg/iv respectivamente (figuras 4 y 5). En relación a la anfetamina es interesante señalar que DMI inhibe su efecto presor sin modificar la hipertensión que provoca la reserpina (figura 6) cuando se administra después de anfetamina, hecho descrito por nosotros con el nombre de Fenómeno Reserpínico (VALDECASAS y colaboradores, 1958). Este resultado indica que los mecanismos responsables de la aparición de fenómeno reserpínico y el efecto presor son diferentes.

De los resultados expuestos hasta ahora puede concluirse que DMI modifica el efecto presor que determinan diversos agentes simpaticomiméticos

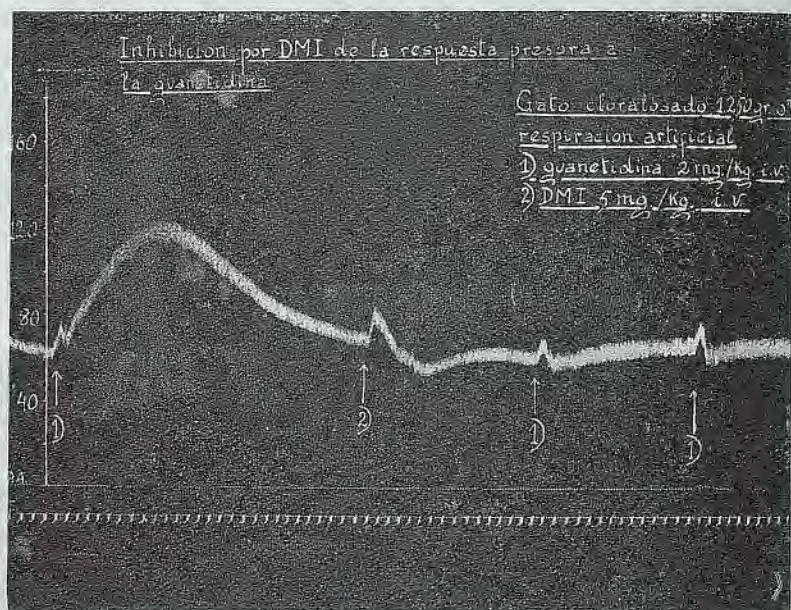


FIG. 4.—Inhibición por DMI de la acción presora de la guanetidina, Gato cloralfado. Registro de presión arterial en carótida en mm Hg. 1) Guanetidina, 2 mg/kg/i.v. 2) DMI, 5 mg/kg/i.v. Tiempo: 30 seg.

indirectos inhibiendo o reduciendo marcadamente la hipertensión que provoca la administración de amfetamina, guanetidina y tiramina e invirtiendo el efecto presor del bretilio.

Influencia de DMI sobre diversas respuestas neuroadrenérgicas.—Para el estudio de la influencia de DMI sobre determinadas respuestas neurosimpáticas de naturaleza directa, escogimos como reactivo farmacológico el PEAC, estimulante ganglionar selectivo descrito por nosotros (VALDECASAS y cols., 1964). Esta sustancia, administrada en el gato espinal en dosis del orden de 1 mg/kg/i.v. determina una marcada respuesta hipertensora por estimulación ganglionar adrenérgica. La administración de DMI en dosis del orden de 2 mg/kg/i.v. reduce marcadamente la hipertensión consecuente a la administración de PEAC a las dosis antes referidas (figura 7). Estos resultados hablan en favor de una observación farmacológica adrenérgica, cuyo mecanismo de producción será motivo de discusión.

En la figura 7 puede asimismo observarse que la administración de amfetamina resta sin efecto, lo que indica, basándonos en lo anteriormente expuesto, que DMI mantenía aún su actividad. Puede asimismo observarse, que la inyección al término de la experiencia de adrenalina y noradrenalina produjo sus típicos efectos hipertensores, lo que habla en favor de que la

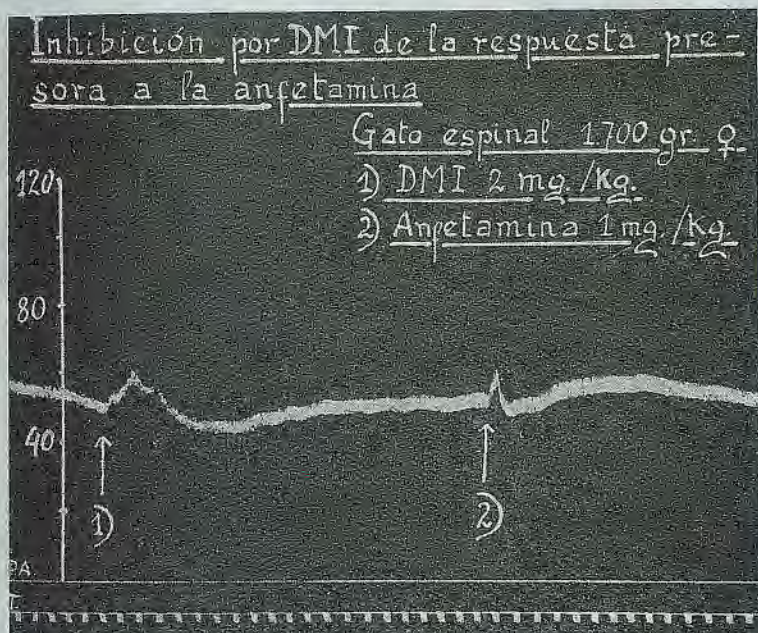


Fig. 5.—Inhibición por DMI del efecto presor de la anfetamina. Gato espinal. Registro presión arterial en carótida en mm Hg. 1) DMI, 2 mg/kg/iv. 2) Anfetamina, 1 mg/kg/iv. A las indicadas anfetamina produce en los animales no tratados un aumento tensional que oscila entre 60 y 80 mm Hg. Tiempo: 30 seg.

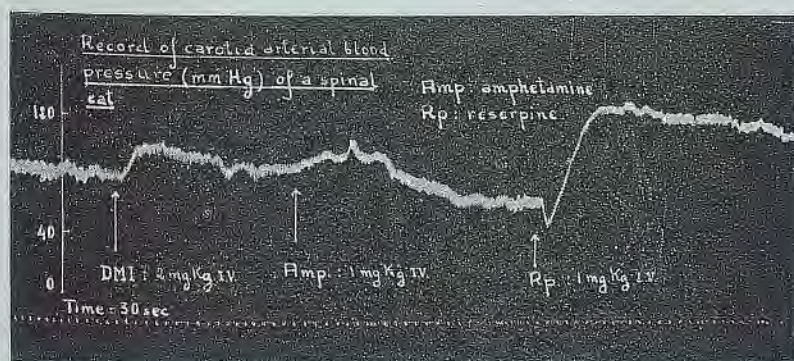


Fig. 6.—Acción de DMI sobre el fenómeno Reserpinico (F.R.) Gato espinal. Registro presión arterial en carótida en mm Hg. DMI, 2 mg/kg/iv. Amp = Anfetamina, 1 mg/kg/iv. Rp = Reserpina, 1 mg/kg/iv. Obsérvese que si bien queda inhibido el efecto presor de la anfetamina no lo es el provocado por la reserpina cuando se administra después de la primera. Tiempo: 30 seg.



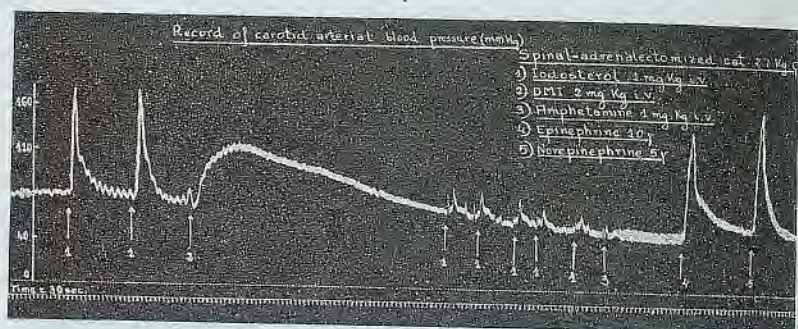


FIG. 7.— Acción de DMI sobre el efecto presor de PEAC. Gato espinal, Adrenalectomía bilateral 30 minutos antes de la experiencia. Registro presión arterial en carótida en mm Hg. 1) Yodosterol = PEAC, 1 mg/kg/iv. 2) DMI, 2 mg/kg/iv. 3) Anfetamina, 1 mg/kg/iv. 4) Adrenalina, 10 gumm. 5) Norepinefrina, 5 gumm. Obsérvese la marcada reducción de la respuesta presora al PEAC tras la administración de DMI. La anfetamina queda también inhibida, pero no la adrenalina y noradrenalina administradas al final de la experiencia.

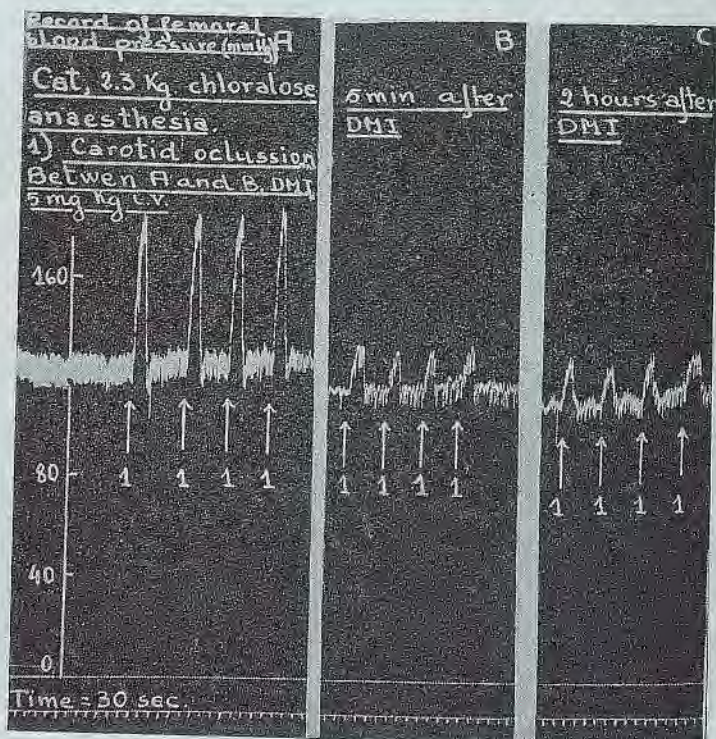


FIG. 8.— Acción de DMI sobre el reflejo de oclusión carotídea. Gato cloralosado. Respiración artificial. Registro presión arterial en femoral en mm Hg. 1) Oclusión carotídea 15 segundos, entre A y B, DMI, 5 mg/kg/iv. Obsérvese la marcada reducción de la hipertensión consecuente a la oclusión de ambas carótidas 5 minutos y 2 horas después de la administración de DMI. Tiempo: 30 seg.

reducción de la respuesta a PEAC y a anfetamina observada no se debe a un efecto bloqueador de los receptores adrenérgicos o a un posible deterioro de la preparación.

En otra serie de experiencias estudiamos la acción de DMI sobre la hipertensión refleja que aparece tras la oclusión carotídea. Como puede observarse en la figura 8, DMI a dosis de 5 mg/kg/iv redujo marcadamente esta respuesta presora. El efecto presor que determina la administración de dosis elevadas de acetilcolina en el animal atropinizado no fue solamente inhibido sino invertido en una primera dosis, recuperándose progresivamente en las dosis siguientes. Como puede observarse en la figura 9, una tercera dosis de acetilcolina inyectada tras DMI provocó una respuesta en todo similar a la obtenida ante la administración de DMI.

Algunos de los resultados hasta ahora descritos hablan en favor de una similitud de acción entre bretilio y DMI. Para aclarar este aspecto, estudiamos comparativamente la acción de DMI y bretilio sobre la membrana nictitante del gato y sobre la contracción de la misma producida por esti-

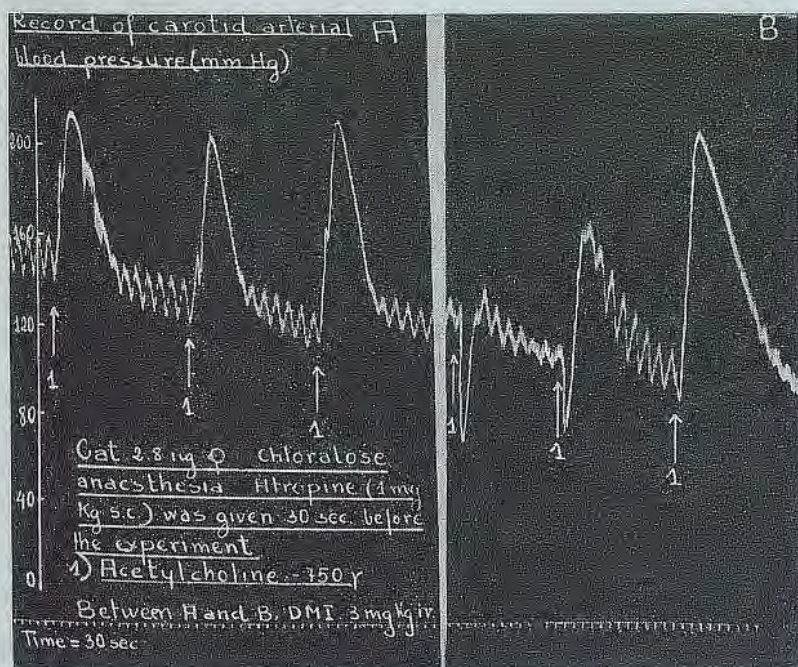


Fig. 9. — Acción de DMI sobre la respuesta presora de la acetilcolina en el gato atropinizado. Gato cloralsado. Registro presión arterial en carótida en mm Hg. Atropina 1 mg/kg/sc 30 min. antes de la experiencia. 1) Acetilcolina, 750 gammas/iv. Entre A y B, DMI 3 mg/kg/iv. Obsérvase la inversión de la acción de la acetilcolina administrada 5 min. después de DMI y la recuperación total de la misma en la tercera dosis. Tiempo: 30 seg.

mulación posganglionar del simpático cervical. Mientras que la inyección subcutánea de 5 a 10 mg/kg de bretilio determinó una marcada relajación de la embrana nictitante y una disminución de la abertura palpebral (BURA y GREEN, 1959), dosis de DMI que oscilaron entre 10 y 60 mg/kg subcutánea no determinaron ningún efecto.

Por otra parte, dosis de 5 mg/kg/iv de DMI produjeron, contrariamente al bretilio, una marcada potenciación de la contracción de la membrana nictitante producida por estimulación eléctrica simpática así como una retracción sostenida de dicha membrana (figura 10). Estos últimos resultados confirman los obtenidos por BRODIE y cols. (1961 b).

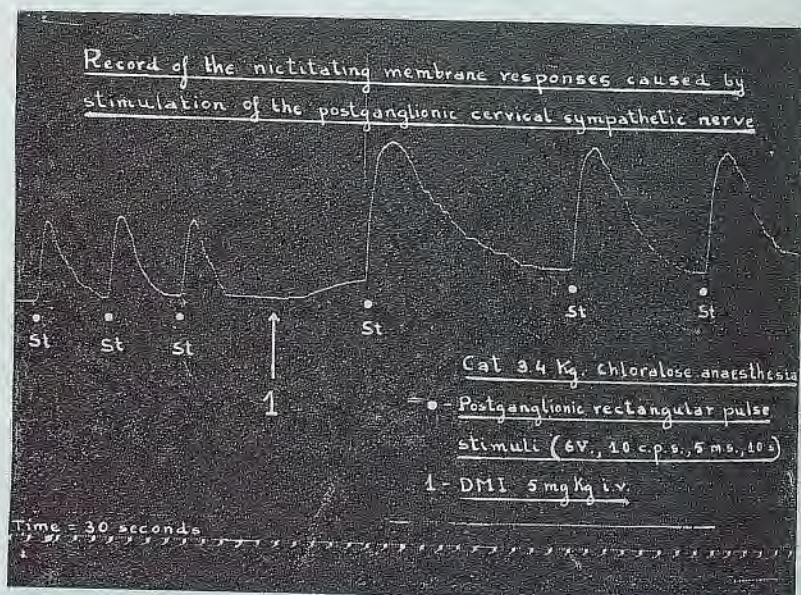


FIG. 10. — Acción de DMI sobre la contracción de la membrana nictitante del gato determinada por estimulación eléctrica postganglionar del simpático cervical. St = estimulación pulsos cuadrados; parámetros: 6 v., 10 c.p.s., 5 m.s., 10 s. 1) DMI, 5 mg/Kg i.v. Obsérvese la retracción de DMI así como la potenciación de la contracción producida por estimulación eléctrica postganglionar del simpático cervical.

DISCUSIÓN. — Los resultados hasta ahora descritos indican que DMI influye sobre algunos mecanismos adrenérgicos. La droga modifica marcada-mente la respuesta presora de diversos agentes simpaticomiméticos indirectos así como determinadas respuestas reuroadrenérgicas de naturaleza directa y refleja. Cabe preguntarse si la influencia sobre estos mecanismos adrenérgicos se debe a un modo de acción similar para todos ellos. En relación a la influencia de DMI sobre la respuesta de determinados agentes simpaticomiméticos indirectos, deben considerarse varios mecanismos. A pri-

mera vista parecería lógico pensar que el bloqueo de las respuestas presoras a los mecanismos agentes simpaticomiméticos se debería a una acción bloqueadora de los receptores adrenérgicos, considerando que su acción presora se debe a una liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas adrenérgicas. Este mecanismo no puede aceptarse ya que a las dosis utilizadas de DMI la droga carece de propiedades adrenolíticas, comportándose, por el contrario, como un potente potenciador de las catecolaminas exógenas y endógenas. Debe, por tanto, aceptarse que DMI impide la liberación de catecolaminas que determinan los simpaticomiméticos ensayados. Esta acción podría explicarse bien a través de un bloqueo del mecanismo íntimo de liberación de catecolaminas, lo cual queda fuera de nuestras posibilidades de estudio, bien a través de un bloqueo en la entrada de dichos agentes a los comportamientos celulares adrenérgicos específicos. Si consideramos que DMI es un potente inhibidor del "uptake" de catecolaminas, no sería ilógico pensar que a través del mismo mecanismo DMI inhibe el "uptake" de los simpaticomiméticos indirectos ensayados y de ahí la modificación de la respuesta de los mismos que nosotros describimos en este trabajo.

Sin embargo, el mencionado bloqueo del "uptake" se diferenciaría del de la cocaína, ya que esta última no inhibe el efecto de los simpaticomiméticos indirectos. El bloqueo del "uptake" por DMI podría, pues, considerarse como inespecífico. No sería ilógico pensar que este bloqueo inespecífico se debe a una modificación en la permeabilidad de la membrana, que determinaría la inhibición de todas las drogas cuya acción se realice a través de un mecanismo intracelular y potenciaría, por el contrario, a aquellas otras que actúen directamente sobre los receptores adrenérgicos, pero que parte de ellas a través de un mecanismo de transporte específico, atraviesan la membrana celular y se inactivan por fijación en determinados compartimientos adrenérgicos. Esta alteración en la permeabilidad de la membrana celular explicaría asimismo la simpaticolisis parcial descrita. Sin embargo, la potenciación de la contracción de la membrana nictitante por estimulación posganglionar no encaja dentro de esta hipótesis, a no ser que se considere que DMI realmente exhibe efectos inhibidores posganglionares; pero éstos son enmarcados por su acción potenciadora de las catecolaminas, como ha sugerido ШАЕРПИ, 1960, para la imipramina.

Hasta ahora hemos intentado interpretar los distintos aspectos farmacológicos de la DMI descritos por nosotros, por un mecanismo único responsable de todos ellos, aunque no se descarta la posibilidad de que se deban a mecanismos distintos.

En conclusión, el bloqueo del "uptake" a través de una modificación inespecífica de la permeabilidad celular, es una posibilidad sugestiva que explicaría no sólo la inhibición de la acción bioquímica y farmacológica de los simpaticomiméticos ensayados, sino también los resultados

expresivos de una simpaticolisis parcial. Por el contrario, la potenciación de la respuesta simpática obtenida por estimulación eléctrica no se puede adscribir a este mecanismo, a no ser que la relación entre acción simpaticolítica, por una parte, y potenciación adrenérgica por otra, se desplace en uno u otro sentido según la estructura estudiada.

Expresamos nuestro agradecimiento al Prof. F. G. Valdecasas por sus continuas orientaciones y facilidades que han permitido la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- BEIN, H. G.: *Adrenergic Mechanisms*. Ciba Symposium, p. 162, Little Brown & Co., Boston, 1960.
- BOURA, A. L. A. y GREEN, A. F.: *Brit. J. Pharmacol.* 14:536, 1959.
- BRODIE, B. B., DICK, P., KIELHOLZ, P., POLDINGER, W., y THEOBALD, W.: *Psychopharmacologia*, 2:467, 1961b.
- BRODIE, B. B., BICKEL, M. H. y SULSER, F.: *Med. Exp.* 5:454, 1961a.
- BURN, J. H.: *Adrenergic Mechanisms*. Ciba Symposium, p. 326, Little Brown & Co., Boston, 1960.
- BURN, J. H. y RAND, M. J.: *J. Physiol.*, 144:314, 1958.
- CUENCA, E., GESSA, G. L. y COSTA, E.: *Observación personal*, 1962.
- GARATTINI, S., GIACHETTI, A., JORI, A., PIERI, L. y VALZELLI, L.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 14:509, 1961.
- GILLETTE, J. R., DINGELL, J. V., SULSER, F., KUNTZMAN, R., y BRODIE, B. B.: *Experientia*, 17:417, 1961.
- GILLIS, C. N. y NASH, C. W.: *J. Pharmacol.*, 134:1, 1961.
- GOKHALE, S. D., GULATI, O. D. y KELKAR, V. V.: *Brit. J. Pharmacol.*, 20:362, 1963.
- HERRMAN, B., SCHINDLER, W. y PULVER, R.: *Med. Exp.* 1:381, 1959.
- HERRMAN, B. y PULVER, R.: *Arch. int. pharmacodyn.*, 126:454, 1960.
- KAUMAN, A. J., ZUBERDUHLER, R. C. y TAQUINI, A. C.: *Arch. int. pharmacodyn.*, 149:69, 1964.
- KLING, N. S., SIMPSON, G. y BRODIE, B. B.: *Int. J. Neuropharmacol.*, 1:55, 1962.
- PULVER, R., EXER, B. y HERRMAN, B.: *Arzneim. Forsch.*, 10:530, 1960.
- SCHAEFFI, U.: *Helv. Physiol. Acta*, 18:545, 1960.
- SIGG, E. B., SOFFER, L. y GYEMERCK, L.: *J. Pharmacol.*, 142:13, 1963.
- SULSER, F., WATTS, J. y BRODIE, B. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 96:279, 1962.
- STONE, C. A., PORTER, C. C., STAVORSKI, J. M., LUDDEN, C. T. y TOTARO, J. A.: *J. Pharmacol.*, 144:196, 1964.
- VALDECASAS, F. G., SALVÁ, J. A. y CUENCA, E.: *Neuro-psychopharmacology*. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1959. *Proceedings of the first International Congress of Neuro-psychopharmacology*, Rome, 1958.
- VALDECASAS, F. G., SALVÁ, J. A., CUENCA, E. y FERRER, P.: VIII Reunión de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, Madrid, 1964 (en prensa).
- ZEINDEN: *Int. J. Neuropharmacol.*, 1:435, 1962.

Sección de Farmacología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y del Instituto de Investigaciones Médicas (Diputación Provincial). Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina. Barcelona. (Director: Prof. F. G. VALDECASAS.)