

INSTITUTO DE CIENCIAS BASICAS (ICB) "VICTORIA DE GIRON".
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA H4BANA (ISCMH)

Acción de la clonidina, tiamenidina y disopiramida en la respuesta presora por la galantamina en la rata

Por los Dres.:
ALICIA ZAPATA⁷ y MIGUEL GARCIA⁸

Zapata, A.; M. García. *Acción de la clonidina, tiamenidina y disopiramida en la respuesta presora por la galantamina en la rata*. Rev Cub Med 19: 5, 1980.

La respuesta presora inducida por la galantamina en la rata, es un modelo experimental para el estudio de drogas hipotensoras que actúan a través del Sistema Nervioso Central (SNC). El presente trabajo fue realizado con el objetivo de determinar un posible componente central en el mecanismo de acción de la clonidina, la tiamenidina y la disopiramida, y se comprobó que estas drogas no antagonizaron la respuesta presora a la galantamina, bajo nuestras condiciones experimentales.

INTRODUCCION

El estudio de la participación del Sistema Nervioso Central (SNC) en el control del sistema cardiovascular (SCV) se viene realizando desde hace muchos años^{1,4}.

La respuesta presora inducida por la galantamina en la rata es un modelo experimental utilizado en el estudio de la acción que sobre sitios localizados en el SNC pudieran tener drogas que afecten la presión arterial⁵.

La administración endovenosa (EV) de fisostigmina a ratas anestesiadas con uretano incrementa la presión arterial que, de acuerdo con la mayoría de los investigadores, ocurre por estimulación directa del SNC, sobre todo de sistemas adrenérgicos localizados en el hipotálamo⁶.

Esta respuesta ha sido bloqueada por la atropina⁷ y la clonidina⁸.

La galantamina, al igual que la fisostigmina, produce incremento de la presión arterial cuando se administra por vía EV a ratas anestesiadas con uretano y según *Chrusciel*⁹ ocurre por mecanismos similares, o sea, por la estimulación de sistemas adrenérgicos centrales.

La clonidina es una droga hipotensora que se conoce hace más de diez años y que disminuye la presión arterial por estimulación de sistemas inhibitorios al nivel del centro vasomotor (CV) y del núcleo del tracto solitario (NTS)¹⁰⁻¹².

⁷ Profesor asistente de farmacología, Instituto de Ciencias Básicas, (ICB) "Victoria de Girón", ISCMH.

⁸ Profesor titular de farmacología, hospital docente "Gral. Calixto García", Facultad No. 1, ISCMH.

La tiamenidina tiene una estructura química similar a la clonidina y posee también acción hipotensora, al parecer también mediada por el SNC¹³.

La disopiramida es una droga antiarrítmica cuyos efectos sobre el corazón han sido bien estudiados¹⁴, pero no se ha investigado la posibilidad de que haya un componente central en su acción antiarrítmica, como lo tiene la dife- nilhidantoína¹⁵.

El presente trabajo ha sido realizado con el objetivo de determinar si la clonidina, la tiamenidina y la disopiramida son capaces de antagonizar la respuesta presora a la galantamina y de esta forma poder plantear la existencia de sitios al nivel del SNC que expliquen las acciones hipotensoras y antiarrítmicas de éstas.

MATERIAL Y METODO

Se utilizaron ratas machos albinas de más de 250 g de peso, que fueron anestesiadas con solución de uretano al

25%, de la cual se les inyectó 0,5 ml por cada 100 g de peso, por vía intraperitoneal.

Después de anestesiados los animales se procedió a la disección de la vena femoral con el objetivo de pasar un catéter de polietileno para la administración de drogas por esa vía; en ese momento se les administró 1 000 UI de heparina sódica por kg de peso. Inmediatamente se procedió a la disección de una de las arterias carótidas y se introdujo una cánula metálica para medición de la presión arterial, lo cual se hizo por medio de un manómetro de mercurio para presión arterial de rata que se conectó a la cánula por un sistema rígido. Al finalizar ambas disecciones, se dejó al animal 30 minutos en reposo antes de comenzar la administración de las drogas. Al final de este tiempo se midió la presión arterial (y se tomó ésta como la presión arterial) inicial, se administró entonces por el carácter de la femoral

1 mg/kg de peso de galantamina y se anotó la presión máxima alcanzada. A

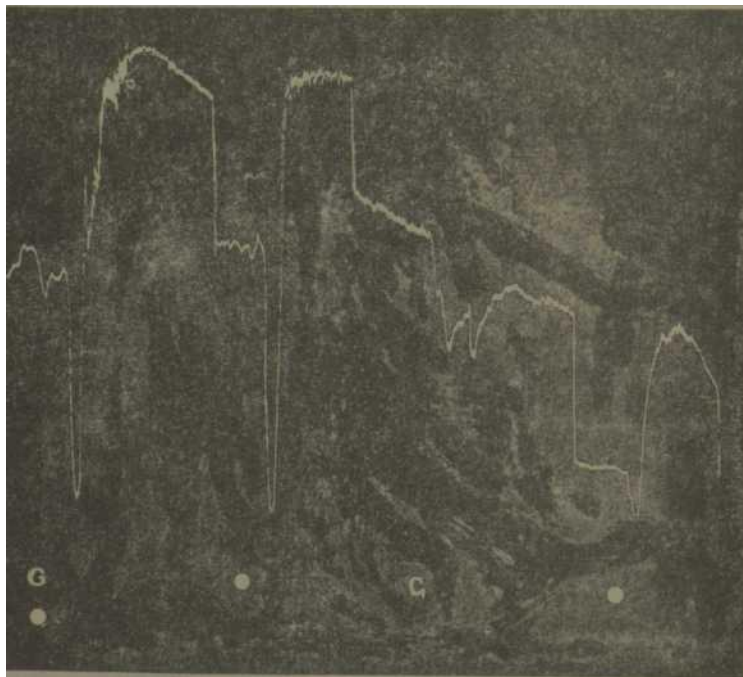


Figura 1. Cambios en la presión arterial: G - galantamina. C. clonidina.

los 15 minutos se administró la droga que se iba a ensayar previa medición de la presión arterial —clonidina (10 mcg/kg), tiamenidina (100 mcg/kg), di- sopiramida (10 mg/kg) o atropina (1 mg/kg), disueltas en solución salina al 0,9%. Pasados 15 minutos se midió la presión arterial, se administró otra vez galantamina (1 mg/kg) y se anotó la presión arterial alcanzada. Al final de cada inyección de las drogas se lavó el catéter con solución salina fisiológica.

Los registros se hicieron sobre papel ahumado en un quimógrafo eléctrico marca Zimmermann, a una velocidad de 250 mm/h.

Los datos se analizaron por medio de la "t" de Student para series pareadas y el criterio para significación estadística fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

La inyección EV de 1 mg/kg de galantamina a ratas anestesiadas con uretano incrementó la presión arterial en los

cuatro grupos experimentales (figuras



Figura 2. Cambios en la presión arterial: G - galantamina. T - tiamenidina.

Figura 3. Cambios en la presión arterial: G galantamina. D - disopiramida.

1, 2, 3, 4); se encontró significación estadística entre la presión arterial control y la máxima alcanzada después de la inyección en todos los casos (cuadro I). Quince minutos después de la administración de las drogas que se iba a ensayar se produjo una caída de la presión arterial que fue significativa para la clonidina (figura 1) y la tiamenidina (figura 2); no lo fue para la diso- piramida (figura 3) ni la atropina (figura 4) (cuadro II).

Cuando se administró la misma dosis de galantamina 15 minutos después de la inyección de 10 mcg/kg de clonidina, 100 mcg/kg de tiamenidina y 10 mg/kg de disopiramida, se observó que la presión arterial aumentó de igual forma que al comienzo del experimento (figuras 1, 1 y 3). No ocurrió esto con la atropina, que sí bloqueó la respuesta presora (figura 4). No se encontraron diferencias significativas entre los incrementos antes de la administración de dichas drogas y después de la administración de éstas (cuadro I).

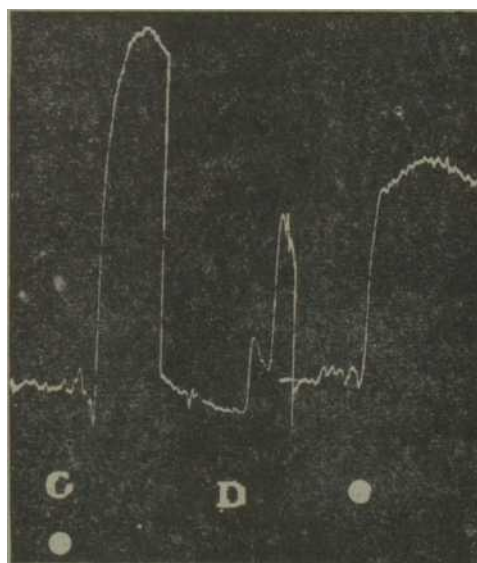




Figura 4. Cambios en la presión arterial: G - galantamina. A - atropina.

CUADRO I

INCREMENTOS DE LAS RESPUESTAS PRESORAS A LA GALANTAMINA ANTES Y DESPUES DE LA CLONIDINA, LA TIAMENIDINA, LA DISOPIRAMIDA Y LA ATROPINA

	Galantamina		
	Antes	Después	
Clonidina	45 ± 3,4 mmHg	41,6 ± 3,3 mmHg	n = 6
Tiamenidina	43,3 ± 3,1 mmHg	35,6 ± 3 mmHg	n = 15
Disopiramida	36,6 ± 6,9 mmHg	26,6 ± 3,8 mmHg	n = 6
Atropina	30,2 ± 2,9 mmHg	7 ± 1,1 mmHg	n = 16

CUADRO II

CAMBIOS EN LA PRESION ARTERIAL PRODUCIDOS POR LA CLONIDINA, LA TIAMENIDINA, LA DISOPIRAMIDA Y LA ATROPINA

	Control	15 minutos después	
Clonidina	55,8 ± 8,5 mmHg	25,8 ± 4,5 mmHg	n = 6
Tiamenidina	70,8 ± 3,7 mmHg	50,8 ± 3,4 mmHg	n = 15
Disopiramida	62,5 ± 5,4 mmHg	50,8 ± 7,3 mmHg	n = 6
Atropina	52,1 ± 2,8 mmHg	49,9 ± 3,7 mmHg	n = 16

DISCUSION

La administración de 1 mg/kg de galantamina por vía EV a ratas anestesiadas con uretano produce incremento de la presión arterial, que según *Chrusciel y colaboradores*⁸, es debida a la activación de sistemas adrenérgicos en el SNC.

La clonidina, como ya mencionamos en la introducción, antagoniza la respuesta presora a la fisostigmina* y se ha planteado que ésta y la galantamina incrementan la presión arterial por mecanismos similares.⁹

En nuestros experimentos, la atropina a una dosis de 1 mg/kg antagonizó la respuesta presora a la galantamina, lo que está de acuerdo con los planteamientos de *Chrusciel y colaboradores*⁹.

La clonidina (10 mcg/kg) y la tiamenidina (100 mcg/kg) no antagonizaron la respuesta a la galantamina (1 mg/kg), como pudiéramos esperar de los planteamientos de *Bentley*⁸ y *Chrusciel y colaboradores*⁹ y del hecho de que ambas drogas producen una disminución de la presión arterial por acción sobre estructuras localizadas en el SNC.^{10,13}

Una explicación para nuestros resultados pudiera ser que tanto la clonidina como la tiamenidina, a las dosis utilizadas, produjeron disminución de la presión arterial de 30 mm de Hg y de 20 mm de Hg, respectivamente y, como se sabe, las respuestas presoras pueden ser potenciadas cuando la presión basal

es baja.¹⁰ Resumiendo, planteamos que la relación entre las dosis de clonidina y tiamenidina con la de galantamina utilizadas por nosotros, no hayan sido las adecuadas para demostrar la presencia de un antagonismo o que la galantamina tenga un componente periférico que incrementa la presión arterial, cosa que creemos más difícil, pues existen evidencias experimentales afirmativas de que su acción es sobre estructuras simpáticas en el SNC, por ejemplo, el que no se produzca esta respuesta en la rata "pithed" y no ocurra vasoconstricción cuando se perfunden las patas traseras de la rata⁹.

Por nuestros resultados, si bien no podemos decir que haya antagonismo entre estas drogas, creemos que no debe negarse por las razones ya expuestas, lo cual nos serviría de base para realizar futuros experimentos con distintas dosis de las drogas y probar la existencia o no de dicho antagonismo con más evidencias experimentales.

En la presente serie de experimentos la disopiramida no antagonizó la respuesta presora a la galantamina en la rata, como podría esperarse de su potente acción atropínica¹⁴, por lo que podría plantearse que: 1) la disopiramida no actúa en el SNC, ya que según algunos investigadores, parece que no atraviesa la barrera hematoencefálica (Elliot N. Schubert, 1975: Comunicación personal), 2) la relación de las dosis no sean las adecuadas para poner de manifiesto antagonismo alguno.

SUMMARY

Zapata, A.; M. García. *Effects of clonidine, thiamenidine and disopiramide on the gallamine-induced pressor response in the rat*. Rev Cub Med 19: 5, 1980.

Gallamine-induced pressor response in the rat represents an experimental model for the study of hypotensor drugs acting through the central nervous system (CNS). This experiment was performed in order to determine a possible central component in the mechanism of action of clonidine, thiamenidine and disopiramide respectively. It could be demonstrated that these drugs did not antagonize the pressor response to gallamine in the authors' experimental conditions.

RÉSUMÉ

Zapata, A.; M. García. *Action de la clonidine, la tiaménidine et la disopiramide dans la réponse de pression induite par la galanthamine chez le rat*. Rev Cub Med 19: 5, 1980.

La réponse de pression induite par la galanthamine chez le rat, est un modèle expérimental pour l'étude de médicaments hypotenseurs qui agissent à travers le système

nerveux central (SNC). Ce travail a été réalisé afin de déterminer le rôle possible d'un composant central dans le mécanisme d'action de la clonidine, la tiamemdin et la tiamemdin. Il a été constaté que ces médicaments n'ont pas agi contre la réponse induite par la galanthamine sous nos conditions expérimentales.

PE3KME

ZanaTa, A.; TapcHH. M. JleñcTBMe RjiOHHjmHa, TuaMeHHÄHHa ~~ä~~ conupaMM^a Ha npecopHue oTbötu, BH3BaHHne y Kpnc rajiaHTaMHHOM. Rev Cub Med 19: 5, 1980.

npecopHHñ oTBeT, BU3BaeMHË rajiaHTaMHHOM y Kpuc npejicTaBJiHeT - coðofi SKncnepHMeHT-ajiBHyio Moteja jyifl MccjiejioBaHiiH ranoTeH3opHux- HOPKOTHKOB. KOTopne ÆeficTByioT rëpe3 UeHTpaJrbHy» HepBHyto cncTe- My (UHC). HacTonMaH paciOTa óyJia nnoBe^eHa c nejn>io„onpe,iejieHHfl- B03MOKHO rO lieHTpaJTBHO rO KOMIIOHeHTa B MeXaHH3Me Å6ZCTBHH KJIOHM- jama, THaMeHKjoiHa h jn- iconnpaMHua, npn stom^ðhjo nnoBepeHo, ^ito 3TH HapKOTHKM He aHTopoHH3HpoBajiii npecopHyË OTBeT Ha paJiaHTa - MHH npH Hainmc 3kc ne pimeHTaJiBHXX ycjioBitax.

BIBLIOGRAFIA

1. *Van Bogaert, A.* Cardiac changes by stimulation of diencephalic regions. Arch Internat Pharmacodyn 53: 137, 1936.
2. *Haeusler, G. et al.* Central adrenergic neurons and the initiation and development of experimental hypertension. Experientia 28: 1200, 1972.
3. *Doba N.; D.J. Reis.* Role of central and peripheral adrenergic mechanism in neuro- genic hypertension produced by brainstem lesions in rat. Circulation Res 34: 293, 1974.
4. *Chalmers. J. P.* Brain amines and models of experimental hypertension — Circulation Res 36:469, 1975.
5. *Della Bella, D. et al.* The mechanism of the pressor responses to physostigmine in the rat and their modification by mebutamate and amylobarbitone. Br J Pharmacol Chemoter 23: 3, 540, 1964.
6. *Varagic, V. et al.* The effect of eserine on the activity of adrenergic nerves in rat. Biochem Pharmacol 8: 10, 1961.
7. *Brezenoff, H.E.* Centrally induced pressor responses to intravenous and intraventricular physostigmine evoked via different pathways. European J Pharmacol 23: 290, 1973.
8. *Bentley, G.A.; D.M.F. Li.* Studies of the new hypotensive drugs ST-155. European J Pharmacol 4: 124, 1968.
9. *Chrusciel, M.; V. Varagic.* The effect of galantamine on the blood pressure of the rat. Br. J. Pharmacol Chemoter 26: 295, 1966.
10. *Schmitt, H.* Localization of the hypotensive effect of ST-155 catapresan. European J Pharmacol 6: 8, 1968.
11. *Van Zwieten, P.A.* The central action of antihypertensive drugs mediated via central alpha-receptors. J Pharm Pharmacol 25: 89, 1973.
12. *Kobinger, W.; L. Pichler.* Evidence for direct alpha-adrenoceptor stimulation of effector neurons in cardiovascular centers by clonidine. European J Pharmacol 27: 151, 1974.
13. *Lindner, E.; J. Kaiser.* Tiamenidine (Hoe 440) a new antihypertensive substance. Arch Internat Pharmacodyn 211: 2, 305, 1974.
14. *Mokler. C.M.; G.G. Van Arman.* Pharmacology of a new antiarrhythmic agent gamma-Dilidopropil-amino-alpha-phenyl-alpha-(2-Pyridyl)-Butiramide (SC-7031). J Pharmacol Exptl Ther 136: 114, 1962.
15. *Lisander, B. et al.* CNS site of antiarrhythmic action of Diphenylhydantoin in the cat. European J Pharmacol 31: 53, 1975.
16. *Sainz, F. et al.* Técnicas de Farmacología Experimental. 78, Ciencia y Técnica, La Habana, 1972.