

Antagonismo de la acción de la guanetidina y de otros agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas por la difenhidramina, imipramina y anfetamina y su importancia en la terapéutica de la hipertensión arterial

Por el Dr.:

MIGUEL GARCÍA RODRÍGUEZ⁷)

Garría Rodríguez, M. *Antagonismo de la acción de la guanetidina y de otros agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas por difenhidramina, imipramina y anfetamina y su importancia en la terapéutica de la hipertensión arterial*. Rev. Cub. Med. 11: 2, 1972.

Se demuestra que en el conducto ileferente aislado de rata estimulado transmuralmente, la difenhidramina, la imipramina y la anfetamina impiden la acción de las drogas bloqueadoras de las neuronas adrenérgicas: guanetidina, hetanidina, brelilio, xilocolina y dinietilfenilpiperacina (DMPP). Se discute la importancia de estos hechos experimentales en el tratamiento de pacientes hipertensos con las drogas simpaticopléjicas.

Aunque fue en 1956 (*Bnin y Fiel den*) cuando por primera vez se dio a conocer que la dopamina era capaz de antagonizar la acción bloqueadora de las neuronas adrenérgicas de la xilocolina, hasta 1960 (*Wilson y Long; Laurence y Rosenheim*) este antagonismo no fue utilizado en terapéutica, comenzándose a usar cuando se observó que la anfetamina y la metilamfetamina antagonizaban la acción hipotensora del brelilio y la guanetidina.

Desde el punto de vista experimental, numerosas drogas poseen esta acción antagonista (*Nasmyth y Andrews, 1959; Bain, 1960; Groen, 1960; Day, 1962; Day, y Rand, 1962, 1963; Bentley y Sabino, 1963; Hermansen, 1963; Thoa y Booker, 1964; Morrison y Partees, 1964; Delln Bella y col., 1965; Pnterson, 1965; Da y, 1965; Birmingham y Wilson, 1965; Goli-haley col., 1965; Bentley, 1965; Thoenon y col., 1966; Matsumoto, 1966; Akubue, 1966; Botton y col., 1966; Hughes y Vaiie, 1967; Arya y*

Gulati, 1968; Day y col., 1968; Gerkens y col., 1969; Kirpekar y col., 1969; Obinnivu, 1969; Saxena, 1970; Mylecharane y Raper 1970).

Todas las drogas que poseen esta acción (dopamina, anfetamina, dextroamfetamina, metilamfetamina, cocaína, algunos inhibidores de la monoaminooxidasa, metilfenidato, imipramina, algunos anti-liistamínicos, fenoxibenzamina) tienen la capacidad común de bloquear (en mayor o menor grado) la captación de catecolaminas por las terminaciones posganglionares simpáticas, actuando a nivel de la membrana neuronal (*versen, 1964, 1965; Johnson y Kahn, 1966; Isaac y Goth, 1967*).

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos con la difenhidramina, la imipramina y la anfetamina, en su capacidad de antagonizar la acción de distintos bloqueadores de las neuronas adrenérgicas (simpaticopléjicos).

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas machos con un peso entre 225 y 300 g que se anestesiaron ligeramente con cloroformo. Se extrajeron

⁷ Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana.

ron ambos conductos deferentes y se les despojó cuidadosamente del meso. Se colocó uno de ellos entre dos alambres de platino paralelos y separados 4 mm, según la técnica descrita por *Birmingham y Wilson* (1963), sumergiéndolo en un baño para órganos aislados de 30 ml de capacidad, en solución *Locke* a 32° C burbujeada con una mezcla de 95% de O₂ y 5% de CO₂. Las contracciones se registraron con una palanca isotónica de inscripción frontal con una ampliación de 8 veces y una tensión de 1 g sobre un quimógrafo con papel ahumado. Los parámetros de la estimulación eléctrica de onda cuadrada fueron: 70 a 80 V, 0.3 niseq, 20/seg durante 4 segundos cada 2 minutos. Se dejó estabilizar la preparación durante 30 minutos antes de comenzar la estimulación eléctrica, lavando una vez cada 15 minutos.

Las drogas utilizadas fueron: guanetidina (sulfato), hetanidina (sulfato), bretilio (tosilato), dimetilfenilperazinio (yoduro), xilocolina (bromuro), difen-

hidramina (clorhidrato), imipramina (clorhidrato), anfetamina (sulfato) y cocaína (clorhidrato). Las concentraciones se expresan en gramos de la sal utilizada por mililitro del medio en el baño de órganos aislados. Los resultados son el producto de 4 experimentos para cada droga.

RESULTADOS

La presencia de difenhidramina (1×10^{-6}) en la solución nutricia desde el comienzo del experimento, impide por completo la acción inhibitoria de las contracciones provocada por la guanetidina (2×10^{-6}), betonidina (1×10^{-6}) (Fig. 1 e), el bretilio (1×10^{-6}), el DMPP (3×10^{-8}) y la xilocolina (2×10^{-6}).

Al añadir la difenhidramina diez minutos después de las drogas antes mencionadas, siempre se observó una detención del efecto inhibitorio de los agentes bloqueadores; en algunos casos se obtuvo una ligera recuperación inicial (Fig. 1 b), pero en ninguno, recuperación completa de las contracciones.

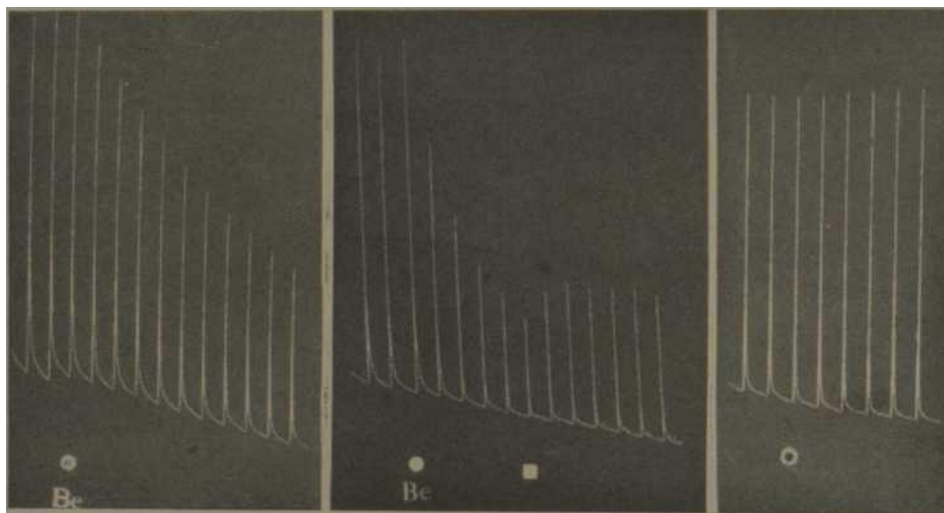


Fig. 1. En (a) se observa la acción de la hetanidina (1×10^{-6}) añadida en Be (•) sobre las contracciones del conducto deferente aislado de rala estimulado transmurbmente.

En (b) se observa la reversión parcial del bloqueo producido por la hetanidina añadida en Be (•) por la difenhidramina (1×10^{-6}) añadida en (W).

En (c) se observa cómo la presencia de la difenhidramina desde el inicio del experimento impide por completo la acción bloqueadora de la hetanidina añadida en (•).

La presencia de imipramina (5×10^{-6}) en la solución nutritiva desde el comienzo del experimento, impide totalmente la acción inhibitoria de las contradicciones provocada por todos los agentes bloqueadores utilizados, pero añadida diez minutos después de las drogas antes mencionadas, en todos los casos el efecto inhibitorio continuó sin modificación (Fig. 2).

La presencia de anfetamina (6×10^{-6}) en la solución nutritiva desde el comienzo del experimento impide la acción inhibitoria de las contradicciones provocada por todos los agentes bloqueadores utilizados (Fig. 3), pero añadida diez minutos después de dichas drogas revierte por completo el bloqueo una vez establecido (Fig. 3).

Con la cocaína (1×10^{-6}) se obtuvieron resultados similares, aunque frente a todos los agentes bloqueadores se observó una

recuperación parcial del efecto inhibitorio una vez establecido.

DISCUSION

En el presente trabajo se demuestra que la difenhidramina, la imipramina, la anfetamina y la cocaína, drogas que bloquean la captación de catecolaminas por terminaciones adrenérgicas (Whitby y col., 1960 Hertting y col., 1961; Mus-rholl, 1961; Thoenen y col., 1963; Fur-chgott y col., 1963; Inversen, 1965; Isaac y Colh, 1967), impiden la acción de numerosas drogas que reducen la liberación de noradrenalina, en el conducto deferente aislado de rata estimulado transmuralmente. Sin embargo, una vez que el bloqueo está establecido, solamente la cocaína (en forma parcial) y la anfetamina (en forma total) pudieron revertirlo, lo que está de acuerdo con el criterio expresado por Day (1962) en el

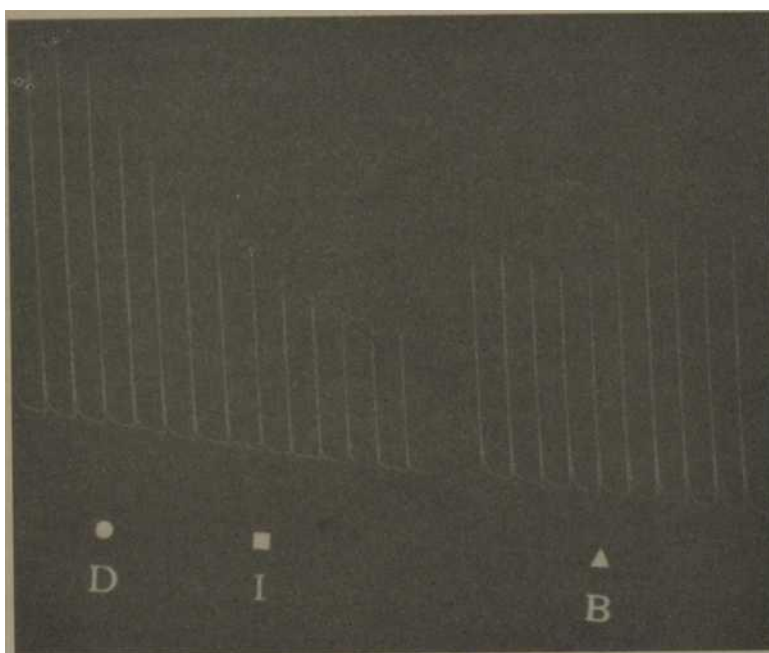


Fig. 2. A la izquierda se observa cómo la imipramina (5×10^{-6}) añadida en I (M) no impide la progresión normal del bloqueo producido por el dimetilfenilpiperazinio (3×10^{-6}) añadido en D (9).

Sin embargo a la derecha se aprecia cómo la presencia de la misma concentración de imipramina desde el comienzo del experimento impide el bloqueo del bretilio (1×10^{-6}) añadido en B (A¹)

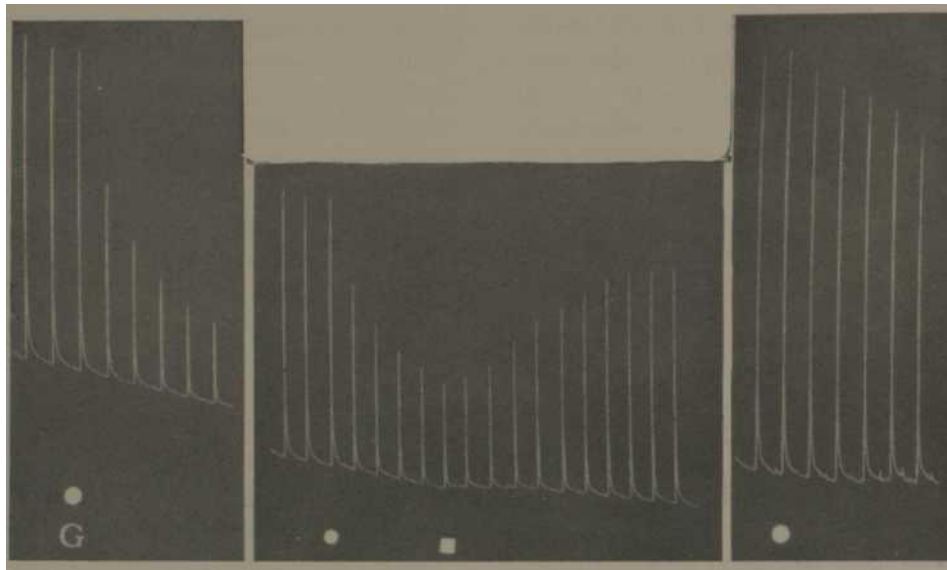


Fig. 3. En (a) se observa la acción de la gitanelidina (2 añadida en G (9), sobre las contracciones del conducto deferente aislado de rata estimulado transmuralmente. En (b) se observa la reversión total del bloqueo producido por la guanetidina Añadida en (9) por la anfetamina (6 añadida en (U). En (c) se observa cómo la presencia de la anfetamina (6 desde el inicio del experimento impide casi totalmente la acción bloqueadora de la gi^{net}Ulina añadida en (9).

sentido de que es más fácil prevenir el bloqueo simpático que revertirlo.

Por los resultados obtenidos, la difenhidramina parece bloquear, no solamente la captación de catecolaminas, sino también la de los agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas actuando a nivel de la membrana, como se ha informado para la cocaína (Kirpekar y Furchgott, 1964; Nedergaard y Be van, 1967; García García y Sánchez García, 1968), la imipramina (Gokhale y col., 1965), la dextroanfetamina (Chang y col., 1965; Gerkens y col., 1969), la fenoxibenzamina (Matsunwto, 1966) y otros antihistamínicos (Johnson y Khan, 1966).

Desde el punto de vista de la terapéutica de la hipertensión arterial, podemos afirmar que aquellos pacientes que por distintos motivos estén bajo tratamiento prolongado con difenhidramina, imipramina o anfetamina (y sus derivados) y presenten signos y síntomas de hiper

tensión arterial, no deben ser sometidos a tratamiento con las drogas bloqueadoras de las neuronas adrenérgicas, ya que éstas no podrán actuar debido a que no serán captadas por las terminaciones adrenérgicas, lugar donde ejercen su acción hipotensora.

Las concentraciones utilizadas en este trabajo de difenhidramina, imipramina y anfetamina están dentro o por debajo de las que se obtienen con los tratamientos usuales. Así, los niveles plasmáticos de imipramina en el hombre, 7 horas después de una dosis de 100 mg, son como promedio de 6 a 13 mcg/ml. (Hollister, 1968), que es unas 120 a 260 veces más alta que la empleada en este trabajo. Inclusive debe tenerse en cuenta que la imipramina se metaboliza en el organismo a desipramina, que es unas dos veces más potente que la primera en bloquear la captación de catecolaminas (Ursillo y Jacobson, 1965).

Aunque con el tratamiento prolongado con imipramina se observa generalmente hipotensión ortostática debido a que la droga es capaz de bloquear los receptores adrenérgicos vasculares alfa (Ursillo y Jacobson, 1965), una sobredosis aguda se caracteriza por hipertensión arterial y su tratamiento debe ser a base de bloqueadores de estos receptores.

SUMMARY

García Rodríguez, M. *Action antagonism of guanetydine and other adrenergic neuron blocking agents. By diphenhydramine, imipramine and amphetamine and its importance in arterial hypertension therapy.* Rev. Cul. Med. 11: 2, 1972.

It is demonstrated that in the isolated ductus deferens in rats stimulated transmurally, diphenhydramine, imipramine and amphetamine avoid blocking action of adrenergic neurons: guanetydine, betanidine, bretilium, xylocoline and dimethylphenylpiperazine (DMPP). Importance of these experimental results in treatment of hypertensive patients with sympathetic outflow blockages.

RESUME

García Rodríguez, M. *Antagonisme de l'action de la guanetidine et d'autres agents de blocage des neurones adrenergiques par diphenhydramine, imipramine et amphetamine. Importance dans la thérapeutique de l'hypertension artérielle.* Rev. Cul. Med. 11: 2, 1972.

L'auteur demontre que dans le conduit déférent isolé de rat stimulé á travers de la paroi, la diphenhydramine, rimipramine et l'anphetaïne empêchent l'action des drogues de blocage des neurones adrenergiques; guanetidine, hretilie, xilocoline et dimethylphenil-piperacine (DMPP). On discute l'importance de ces épreuves dans le traitement de patients hypertenses aux drogues sympathicoplegiques.

PE3KME.

apTepaantHoS rHnepTeH3HH»Rev. c.ub. Med. lis 2, 1972.

HOKaSHBaeTCH.^TO B H30JHip0BaHHOM BHBO^imeM npOTOKe KpKCH.CTKMyjiH- p0BaHHOM qepe3 cTemcy .WitiSHEmpaMHH.manipaMHH h aHiJsTaMHH^nceiiHTc- B3noT B03fleicTBHH JieKapcTB , ójiOKHpyiciitHx ajipeHsprH'ieckHe HeüpoHH, Ta— KHX KaK Tff 3H3TimHH, ó 3TaH0¿HH, 6P3TEJIHO . KCHJIOXO JIHH H JIHM3TAM\$3HIÜ- nraT3pa3EH.0ócysmaeTCH BaxHOCTi sthx odhtob c uejiBD npHMeHeHKH ch- MnaTMKopueKCHHx jieKapcTB npn jie^enmi óojiiHHX.CTpajiasmHX ranepTea- 3He0.

BIBLIOGRAFIA

- Ahubue, P. I.: J. Pharm. Pharmac. 18, 390, 1966.
 Arya, P. C. y Gulati, O. D.: Br. J. Pharmac. 33, 413, 1968.
 Bain, W. A. y Fielden, K. J.: Physiol. (Lond.), H33, 70, 1956.
 Bain, W. A.: En Giba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms, Ed. Vane, J. R., Wolstenholme, G. G. W. y O'Connor, M. p. 131, London: Churchill. 1960.
 Bentley, G. A. y Sabine, J. H.: Br. J. Pharmac. 21, 190, 1963.
 Bentley, G. A.: Br. J. Pharmac. 25, 243, 1965.
 Birmingham, A. T. y Wilson, A. B.: Br. J. Pharmac. 21, 569, 1963.
 Birmingham, A. T. y Wilson, A. B.: Br. J. Pharmac. 24, 375, 1966.
 Botton, Kinruid, W. J. y Buckley, J. P.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 152, 243, 1966.
 Chang, C. C., Costa, K. y Brodie, B. B.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 147, 303, 1965.
 Day, M. J.: Br. J. Pharmac. 18, 421, 1962.
 Day, M. D. y Kand, M. J.: J. Pharm. Pharmac. 14, 541, 1962.

- Day, M. D. y Kami, M. J.: Br. J. Pharmac. 20, 17, 1963.
- Day, Ai. D.: J. Pharm. Pharmac. 17, 619, 1965.
- Della Bella, D., Gandini, A. y Preli, M.: J. Pharm. Pharmac. 17, 265, 1965.
- Furchgott, R. F., Kirpekar, S. M., Rieker, M. y Schwab, A.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 142, 39, 1963.
- García García, A. y Sánchez García, F.: Ardi Far. Med. (Madrid), 14, 81, 1968.
- Gerkens, J. F., McCulloch, M. W. y Wihon, J.: Br. J. Pharmac. 35, 563, 1969.
- Gokhale, S. D., Culati, O. D. y Joshi, N. Y.: Br. J. Pharmac. 24, 624, 1965.
- Green, A. F.: En Ciha Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms, p. 521, (Discusión), 1960.
- Gülati, O. J., Nave, B. T., Gokhale, S. D. y Shah, K. M.: Clin. Pharmac. Ther. 7, 510, 1966.
- Hermansen, K.: Acta pharmacol. et toxicol. 20, 201, 1963.
- Hertting, G., Axelrod, J. y Whitby, I. G.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 134, 146, 1961.
- Hollister, L. F.: Ann. Rev. Pharmacol. 8, 491, 1968.
- Hughes, J. y Vane, J. R.: Br. J. Pharmac. 30, 46, 1967.
- Issac, L. y Goth, A.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 156, 463, 1967.
- Iversen, L. L.: J. Pharm. Pharmac. 16, 435, 1964.
- Iversen, L. L.: J. Pharm. Pharmac. 17, 62, 1965.
- Johnson, G. L. y Kahn, J. R., Jr.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 152, 458, 1966.
- Kirpekar, S. M. y Furchgott, R. F.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 143, 64, 1964.
- Kirpekar, S. M., Wakade, A. R., Dixon, J. C. y Prut, J. C.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 165, 166, 1969.
- ÍMurence, D. R. y Rosenheim, M. L.: En Ciha Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms, p 201, 1960.
- Matsumoto, C.: Life Sci. 1966, 5, 1963.
- Morrison, A. B. y Parkes, M. H.: J. Pharm. Pharmac. 16, 647, 1964.
- Muscholl, E.: Br. J. Pharmac. 16, 352, 1961.
- Mylecharane, K. J. y Raper, C.: Br. J. Pharmac. 39, 128, 1970.
- Nasmyth, P. A. y Andrews, W. H. II.: Br. J. Pharmac. 14, 477, 1959.
- ISedergaard, O. A. y Bevan, J. A.: Fed. Proc. 26, 293, 1967.
- Obianuu, H. O.: Acta physiol. scand, 75, 102, 1969.
- Paterson, G.: J. Pharm. Pharmac. 17, 341, 1965.
- Saxena, P. R.: Pharmacology, 3, 220, 1970.
- Thoa, N. R. y Booker, W. I.: Fed. Proc. 23, 331, 1964.
- Thoenen, H., Hürlimann, A. y Haefely, W.: Experientia, 19, 601, 1963.
- Tóenen, H., Hürlimann, A. y Haefely, W.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 151, 89, 1966.
- Ursillo, R. C. y Jacobson, J.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 148, 247, 1965.
- Whitby, L. G., Hertting, G. y Axelrod, J.: Natn. re Lond., 187, 604, 1960.
- Wilson, R. y Long, R. C.: Lancet, 2, 262, 1960.