

## INVERSION DEL EFECTO HIPERTENSOR ARTERIAL DE LA D-ANFETAMINA DESPUES DE LA TAQUIFILAXIA CON LA L-EFEDRINA

### INVERSION OF ARTERIAL HYPERTENSION EFFECTS OF D-AMPHETAMINE AFTER THE TACHYPHYLAXIS WITH L-EPHEDRINE

Pedro P. Alvarez-Falconí <sup>1,2,a</sup>

#### RESUMEN

La administración endovenosa de d-anfetamina produce hipertensión arterial en el perro anestesiado con pentobarbital. Si previamente se administra efedrina hasta instaurar la taquifilaxia a este fármaco, la subsecuente administración de la d-anfetamina que antes de la taquifilaxia producía hipertensión, produce ahora hipotensión arterial. Si en estas condiciones se administra atropina, o atropina y bivagotomía cervical, se reduce significativamente la intensidad hipotensora de la d-anfetamina, pero el efecto no se anula. El tratamiento con reserpina también disminuye significativamente la intensidad hipotensora arterial sin anularla, no disminuyendo más si en los animales reserpinizados se administra pronetolol. El bloqueante beta adrenérgico H 56/28, ni la clorpropenfeniramina, ni el hexametonio alteraron la respuesta hipotensora, como tampoco la alteró la fenoxibenzamina, ni los procedimientos como sección medular cervical, destrucción del sistema nervioso ni la evisceración. En la preparación corazón-pulmón en perro, así como en aurícula aislada de cobayo se aprecia que el efecto de la d-anfetamina después del tratamiento con l-efedrina, produce depresión de la fibra cardiaca. Esta hipotensión arterial anfetamínica consecutiva a la taquifilaxia a efedrina, es probablemente debida a varios factores como la liberación de acetilcolina tisular, un componente inhibitorio sensible a la depleción por reserpina, y una probable acción directa, que actuarían sobre el corazón y los vasos periféricos.

**Palabras clave:** Anfetamina. Efedrina. Hipertensión arterial. Taquifilaxia. Hipotensión arterial

#### ABSTRACT

Intravenous administration of d-amphetamine results on arterial hypertension in anesthetized dogs with pentobarbital. Subsequent administration of d-amphetamine after ephedrine tachyphylaxis was developed, resulted on arterial hypotension instead of hypertension as happened before the tachyphylaxis. If atropine is given at this time plus cervical bivagotomy procedure, it results on significantly decreased d-amphetamine hypotensive effect, without disappearing. Reserpine therapy produces similar decrease in the hypotensive response, which is subsequently attenuated in reserpined animals, injecting pronetolol. Beta adrenergic blocking agent H 56/28 (alprenolol), chlorpropenphenyramine and hexametonium do not change the hypotensive response, as same as procedures such as cervical spinal cord section, CNS damage or evisceration. In the heart-lung preparation of the dog as in guinea pig isolated atrium, the d-amphetamine effect after l-ephedrine administration results on myocardic fiber depression. This arterial hypotension from the amphetaminic activity after ephedrine tachyphylaxis is likely due to so many factors as tissue acetylcholine release, an inhibitory component sensitive to reserpine-induced depletion and to a direct and/or indirect depressor affect on the heart and peripheral vessels.

**Key words:** Amphetamine. Ephedrine. Arterial hypertension. Tachyphylaxis. Arterial hypotension.

#### INTRODUCCION

Entre varias aminas simpaticomiméticas del núcleo de la fenil-etil-amina se ha podido establecer que las que poseen un grupo CH<sub>3</sub> en el carbono alfa de la cadena lateral, tienen comúnmente la propiedad de producir taquifilaxia en los animales de experimentación <sup>(1)</sup>, a excepción de la tiramina que no tiene tal grupo CH<sub>3</sub>, pero que puede producir taquifilaxia. Esta propiedad descrita para aquellas aminas <sup>(2)</sup> de acción indirecta o que en mayor o menor grado liberan catecolaminas de tejidos, como la tiramina, y también

para las de acción intermedia o mixta como la efedrina, se presenta a su vez en forma de taquifilaxia cruzada entre estas aminas.

De otro lado, se ha descrito una acción bifásica producida por estas aminas en algunos preparados biológicos. Así, la efedrina a bajas concentraciones incrementa el inotropismo del músculo papilar de gato, y a grandes concentraciones lo deprime <sup>(3)</sup>; y la tiramina a bajas concentraciones aumenta la frecuencia cardiaca en el corazón aislado y perfun-

<sup>1</sup> Ex-Profesor Principal de Farmacología, Universidad Nacional F. Villarreal.

<sup>2</sup> Médico Farmacólogo del Instituto Nacional de Salud. Lima. Perú.

<sup>a</sup> Titular de Número de la Academia Peruana de Salud.

dido, y a altas concentraciones disminuye dicha frecuencia<sup>(4)</sup>. Se ha postulado que la acción depresora de la efedrina puede deberse a liberación de acetilcolina de los tejidos periféricos<sup>(3)</sup>.

En el presente estudio se demuestra que la anfetamina, que usualmente produce hipertensión arterial en el perro y que es considerada como amina simpaticomimética de acción indirecta<sup>(2)</sup>, produce hipotensión arterial en este animal después de instalada la taquifilaxia a efedrina. Además se estudia el mecanismo de la inversión del efecto hipertensor arterial de la anfetamina en estas condiciones.

## MATERIAL Y METODOS

Se emplearon 132 perros, machos y hembras, pesando  $16 \pm 2.5$  Kilos (Media  $\pm$  E.S.) y 12 cobayos para aurículas aisladas. Todos los perros fueron anestesiados con 30 mg/kg de pentobarbital sódico por administración endovenosa, excepto el grupo que había recibido 0.5 mg/kg de reserpina endovenosa 24 horas antes y que sólo recibió 20 mg/kg de pentobarbital por la misma vía. Los donantes de sangre del grupo de 10 perros que fueron empleados para la preparación corazón-pulmón<sup>(5)</sup>, no recibieron pentobarbital sódico; el procedimiento en este último grupo se describe aparte.

En 122 perros la arteria carótida común derecha fue canulada para obtener la presión sanguínea usando un manómetro de mercurio, y registrarla en un papel ahumado sobre un quimógrafo. La administración de todas las drogas fue a través de una cánula colocada en la vena safena izquierda. Sólo en aquellos animales que sufrieron bivotomía, sección medular, o destrucción del sistema nervioso central, la tráquea fue canulada y conectada a una bomba de aire Palmer para respiración artificial. Así preparados estos 122 animales recibieron 5 mg/kg de sulfato de d-anfetamina. Un lote de 15 animales fue excluido al finalizar este paso. En los restantes 107 la experiencia continuó induciéndose taquifilaxia con clorhidrato de l-efedrina, 5 mg/kg mediante inyecciones repetidas con intervalos de cinco a diez minutos hasta obtener la anulación completa de la respuesta a esta droga, inmediatamente después

fue administrada nuevamente anfetamina en la dosis señalada. Durante la inducción de la taquifilaxia generalmente se hizo necesaria la administración de pequeñas dosis de pentobarbital. Cumplida esta etapa (anfetamina-taquifilaxia con efedrina-anfetamina) común para los 107 animales, éstos fueron divididos en varios grupos.

El **grupo uno** de 15 animales no recibió más tratamiento. En el **grupo dos** de 12 animales la experiencia continuó recibiendo sulfato de atropina 1 mg/kg, y luego de quince minutos anfetamina. Seguidamente en 10 animales de este grupo se practicó bivotomía a nivel del cuello, y luego de quince minutos se administró anfetamina. En el **grupo tres** de 12 animales la experiencia continuó recibiendo sulfato de atropina, 10 mg/kg, y luego de quince minutos anfetamina. En el **grupo cuatro** de 10 animales la experiencia continuó practicándoseles sección de la médula espinal entre C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, y luego de quince minutos se les administró anfetamina.

En el **grupo cinco** de 11 animales la experiencia continuó administrándoseles bromuro de hexametonio, 5 mg/kg, y después de 15 minutos anfetamina. Después en 2 animales de este grupo se practicó evisceración abdominal y luego de diez minutos se administró anfetamina. En el **grupo seis** de 12 animales la experiencia continuó recibiendo maleato de d-clorfeniramina, 10 mg/kg, la mitad de esta dosis por vía intramuscular, y luego de treinta minutos se les administró anfetamina. En el **grupo siete** de 12 animales la experiencia continuó administrándoseles H 56/28, alprenolol, 1mg/kg, y luego de quince minutos anfetamina. Después en 2 animales de este grupo se administró clorhidrato de fenoxibenzamina, 10 mg/kg, y luego de quince minutos nuevamente anfetamina; otros 2 recibieron lanatósido C en dosis única de 0.4 mg y luego de veinte minutos anfetamina. En el **grupo ocho** de 11 animales reserpinizados previamente, la experiencia continuó recibiendo anfetamina en la dosis señalada. Después recibieron pronetalol, 5 mg/kg, y luego de quince minutos anfetamina. Al inicio de la experiencia los animales reserpinizados fueron hidratados con 200 ml de suero mixto (glucosa al 10% y NaCl al 0.9% en partes iguales) por vía endovenosa.

En el **grupo nueve** de 12 animales la experiencia continuó practicándoles la destrucción del sistema nervioso central, y luego de diez minutos recibieron anfetamina. En lineamientos generales, la destrucción del sistema nervioso central <sup>(6)</sup> se practicó mediante una punción en la cisterna magna, y luego la cánula de punción fue conectada a un dispositivo que permitía la introducción, a alta presión, de solución hipertónica de cloruro de sodio al 30%. La presión se controlaba por medio de un manómetro de mercurio intercalado en el circuito. En tales condiciones la administración intracisternal del cloruro de sodio hipertónico a presión de 600 mm de Hg durante seis minutos, anula el funcionamiento del sistema nervioso central dejando intactos el de los ganglios y nervios vegetativos.

El **grupo diez** de 10 animales fue empleado para realizar preparaciones corazón-pulmón <sup>(5)</sup>. Los 5 animales de mayor peso se usaron como donantes de sangre, por lo que recibieron anestesia con éter etílico por el método abierto, canulándose ambas arterias femorales con tubos de polietileno que contenían CINA al 0.9%; la sangre fue recibida en un recipiente de vidrio, y mientras se colectaba era agitada constantemente con una bagueta de vidrio que presentaba en su extremo distal trozos de plástico, obteniéndose de este modo sangre desfibrinada. Con los otros 5 animales del grupo se practicó igual número de preparaciones corazón-pulmón. En lineamientos generales, la técnica que se empleó consistió en canular la tráquea y conectarla a una bomba de aire Palmer para respiración artificial, practicándose toracotomía mediante incisión media esternal, ligándose las arterias mamarias internas y poniendo al descubierto el corazón y los grandes vasos, luego se administró heparina por vía endovenosa en dosis de 400 UI/kg.

Después se disecaron y ligaron la vena ácigos mayor y la arteria subclavia izquierda, se disecaron y pasaron hilos alrededor de la vena cava inferior y la porción torácica de la aorta, y finalmente se disecaron y canularon la vena cava superior y el tronco arterial braquiocefálico. Dichas cánulas de retorno venoso y arterial que se mantuvieron cerradas temporalmente, son constituyentes de un aparato que consta de un reservorio destinado a la sangre la

cual debe mantenerse a una temperatura aproximada a 38°C, que fluye hacia la cánula de retorno venoso; además presenta un dispositivo para mantener resistencia al paso de la sangre que asciende por la cánula arterial, y conexiones a un manómetro de mercurio para determinación de la presión arterial y a un manómetro de agua para control de la presión venosa. En un momento dado, casi simultáneamente se abre la cánula de retorno venoso y se liga la vena cava inferior, y luego se abre la cánula arterial y se liga la arteria aorta. De este modo queda excluida la circulación aórtica o mayor, quedando sólo en funcionamiento el corazón y el pulmón del animal.

En seguida se administró lentamente por la cánula de retorno venoso, anfetamina, 2 mg/kg, después de quince minutos se indujo taquifilaxia con efedrina 1 mg/kg, por la misma vía y lentamente mediante inyecciones repetidas con intervalos de diez minutos; una vez instalada la taquifilaxia fue administrada nuevamente anfetamina en la dosis mencionada. Después, en 2 preparaciones se administró atropina 0,5 y 1 mg/kg respectivamente, y luego de quince minutos nuevamente anfetamina. Además de la presión arterial, se obtuvieron datos acerca de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto. Se reguló el retorno venoso de tal modo que la presión venosa se mantuviera por debajo de los 12 cm de agua.

Doce cobayos fueron sacrificados mediante trauma cervical, siendo extraído el corazón y disecadas las aurículas <sup>(7)</sup>, las que fueron suspendidas en un baño para órganos aislados de 35 ml de capacidad que contenía solución Tyrode oxigenada a una temperatura de 35°C, tomándose registros de la actividad auricular en un papel ahumado sobre un quimógrafo. Un litro de la solución Tyrode contenía: NaCl 8g; KCl (10%) 2ml; MgSO<sub>4</sub>, 7 H<sub>2</sub>O (10%) 2.59 ml; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5%) 1 ml; glucosa 1 g; NaHCO<sub>3</sub>; 1 g; CaCl<sub>2</sub> (molar) 1,8 ml. Luego de estabilizada la preparación se instiló en el baño anfetamina a la dosis de 0,1 ml. de la solución 271 X 10<sup>-5</sup> M. Luego se realizó el lavado de las aurículas y cuando éstas se estabilizaron se instiló 0,1 ml. de efedrina de la solución 495 X 10<sup>-5</sup> M; se repitió el lavado y la instilación de efedrina sucesivamente hasta un total de ocho a diez veces, y después del último lavado se instiló nuevamente anfetamina en la dosis inicial. Después, en 6

preparaciones la experiencia continuó instilándose 0,05 ml. de atropina de la solución  $143 \times 10^{-5} M$ , se realizó lavado y finalmente se instiló anfetamina.

**Métodos estadísticos:** Los datos obtenidos fueron analizados usando el test «t» de Student <sup>(8)</sup>. Las diferencias fueron significativas cuando  $P < 0,05$ .

**RESULTADOS**

**Efecto de la anfetamina sobre la presión arterial:** La anfetamina produjo incremento de la presión arterial de  $59 \pm 3$  mm Hg (Media  $\pm$  Error Standard), siendo significativo ( $P < 0,001$ ) como se muestra en la Tabla 1. Una respuesta hipertensora típica por anfetamina se observa en la Figura 1 A.

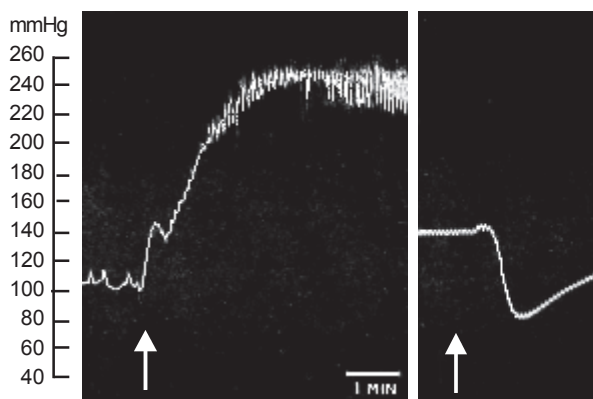
**Tabla 1.** Cambios en la presión arterial producidos por anfetamina antes y después de la taquifilaxia con efedrina

TRATAMIENTO PREVIOS	PRESION ARTERIALmm Hg		DELTA * Media $\pm$ E.S.
	INICIAL	ANFETAMINA	
ANTES DE LA TAQUIFILAXIA	134 $\pm$ 2	192 $\pm$ 3	$\uparrow$ 59 $\pm$ 3
DESPUES DE LA TAQUIFILAXIA	143 $\pm$ 3	100 $\pm$ 3	$\downarrow$ 43 $\pm$ 1

\* El cambio de presión arterial producido por anfetamina en ambos casos (N° de animales = 83) es significativo,  $P < 0,001$ . La flecha indica el sentido del cambio de la presión arterial.

**Hipotensión arterial producida por anfetamina:** En el 11% de los animales, el lote de 15, la administración inicial de anfetamina produjo hipotensión arterial que predominaba sobre un esbozo de hipertensión subsecuente.

**Taquifilaxia inducida por efedrina:** La taquifilaxia fue obtenida con un promedio de inyecciones de  $8 \pm 1$  en los animales no reserpinizados, y en los reserpinizados con  $11 \pm 1$  inyecciones, siendo ambos valores estadísticamente diferentes ( $P < 0,01$ ). **Respuesta de la anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina:** Una vez instalada la taquifilaxia, la anfetamina produjo disminución de la presión arterial de  $43 \pm 1$  mm Hg, siendo significativa ( $P < 0,001$ ) como se muestra en la Tabla 1. Una respuesta hipotensora típica causada por anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina puede verse en la Figura 1 B.

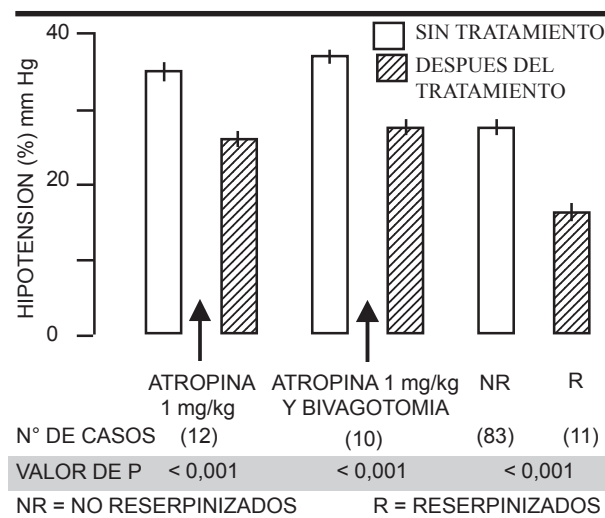


**Figura 1.** Inversión del efecto hipertensor de la anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina. En A, sin taquifilaxia a efedrina. En B con taquifilaxia a efedrina. Las flechas indican el momento de la administración de la anfetamina.

**Influencia de la atropina 1 mg/kg.** En este grupo la hipotensión arterial ( $46 \pm 3$  mm Hg) producida por anfetamina fue significativa ( $P < 0,001$ ), después de atropina la anfetamina produjo hipotensión ( $30 \pm 2$  mm Hg) significativa ( $P < 0,001$ ), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual ambas hipotensiones, son diferentes ( $P < 0,001$ ), es decir que la atropina reduce significativamente la hipotensión anfetamínica (Figura 2).

**Influencia de la atropina más bivagotomía:** La hipotensión ( $48 \pm 3$  mm Hg) producida por anfetamina fue significativa ( $P < 0,001$ ), después de la atropina y la bivagotomía la anfetamina produjo hipotensión ( $37 \pm 1$  mm Hg) significativa ( $P < 0,001$ ), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual ambas hipotensiones, son diferentes ( $P < 0,001$ ), es decir que la atropina más la bivagotomía reducen la hipotensión anfetamínica (Figura 2). **Influencia de la atropina 10 mg/kg:** La hipotensión ( $47 \pm 3$  mm Hg) producida por anfetamina fue significativa ( $P < 0,001$ ), después del tratamiento con atropina la anfetamina produjo hipotensión ( $32 \pm 3$  mm Hg) significativa ( $P < 0,001$ ), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual ambas hipotensiones, no son estadísticamente diferentes, es decir que la atropina a la dosis indicada no influye en la hipotensión anfetamínica. **Influencia de la sección medular cervical:** La hipotensión ( $42 \pm 5$  mm Hg) producida por anfetamina fue significativa ( $P < 0,001$ ), después de la sección medular cervical la anfetamina produjo hipotensión ( $40 \pm 4$  mm Hg) significativa ( $P < 0,001$ ). (Tabla 2). Si se comparan

sobre una base porcentual ambas hipotensiones, no son estadísticamente diferentes.



**Figura 2.** Hipotensión arterial producida por anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina. Influencia de fármacos y procedimientos.

**Influencia del hexametonio.** La hipotensión (39±2 mm Hg) producida por anfetamina fue significativa (P< 0,001), después del tratamiento con hexametonio la anfetamina produjo hipotensión (36±4 mm Hg) significativa (P< .001), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual ambas hipotensiones, no son estadísticamente diferentes.

**Influencia del hexametonio más evisceración:** Este procedimiento no influyó sobre la hipotensión por anfetamina. **Influencia de la clorfeniramina:** La hipotensión (36±3 mm Hg) producida por anfetamina fue significativa (P< .001), después del tratamiento con clorfeniramina la anfetamina produjo hipotensión (37±4 mm Hg) significativa (P< 0,001), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual ambas hipotensiones, no son estadísticamente diferentes.

**Influencia del H 56/28, alprenolol.** La hipotensión (45±3 mm Hg) producida por anfetamina fue significativa (P< 0,001), después del alprenolol la anfetamina produjo hipotensión (38±3 mm Hg) significativa (P< 0,001), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual ambas hipotensiones, no son estadísticamente diferentes. **Influencia del alprenolol más fenoxibenzamina o lanatósido C.** El empleo de estos fármacos no modificó la respuesta hipotensora de la anfetamina.

**Influencia de la reserpina.** La hipotensión (30±5 mm Hg) producida por anfetamina después de la taquifilaxia a efedrina en los animales reserpinizados fue significativa (P< 0,001), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual la hipotensión producida por anfetamina después de la taquifilaxia a efedrina en los animales reserpinizados y en los no reserpinizados, son diferentes (P< 0,001), es decir que la reserpización reduce significativamente la hipotensión anfetamínica (Figura 2). **Influencia de la reserpina más pronetanolol:** En los animales reserpinizados y con pronetanolol la anfetamina produjo hipotensión (20±4 mm Hg) significativa (P< 0,001), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual la hipotensión por anfetamina antes y después del pronetanolol, no son estadísticamente diferentes.

**Influencia de la destrucción del sistema nervioso central.** La hipotensión (53±2 mm Hg) producida por anfetamina fue significativa (P< 0,001), después de la destrucción del sistema nervioso central la anfetamina produjo hipotensión (33±3 mm Hg) significativa (P< 0,001), (Tabla 2). Si se comparan sobre una base porcentual ambas hipotensiones, no son estadísticamente diferentes.

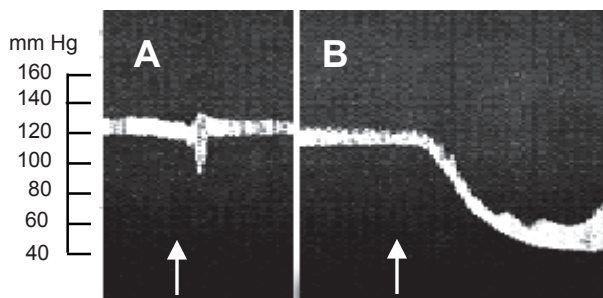
**Respuestas a la anfetamina antes y después de la taquifilaxia a efedrina en la preparación corazón-pulmón:** La administración de anfetamina antes de la taquifilaxia produjo en dos casos discreta elevación de la presión arterial, y en los otros casos presentó además un discreto componente hipotensor, observándose una respuesta habitual en la Figura 3 A. Después de la taquifilaxia a efedrina la anfetamina produjo un descenso de la presión arterial (24±9 mm Hg) significativo (P< 0,05), una disminución del volumen minuto (36±12 ml) significativo (P< 0,02), y una disminución de la frecuencia cardiaca (17±7 latidos) significativa (P< 0,05), (Tabla 3), una respuesta habitual se ve en la Figura 3 B. En dos preparaciones en que se empleó atropina no se observaron modificaciones sustanciales de la respuesta a la anfetamina.

**Respuestas a la anfetamina después de la taquifilaxia a efedrina en la preparación de aurículas aisladas.** La administración de anfetamina después de la taquifilaxia produjo disminución de la frecuencia auricular, y discretamente de la amplitud de contracción. En seis preparaciones en que se em-

**Tabla 2.** Hipotensión arterial producida por anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina. Influencia de fármacos y procedimientos.

TRATAMIENTO PREVILO A ANFETAMINA	PRESION ARTERIAL mmHg Media ± E.S.		DELTA * Media ± E.S.	N° de casos
	INICIAL ANFETAMINA			
Antes de atropina 1 mg/kg	131 ± 7	85 ± 6	46 ± 3	12
Después de atropina	113 ± 7	83 ± 5	30 ± 2	
Antes de atropina 1 mg/kg y bivagotomía	134 ± 9	87 ± 8	48 ± 3	10
Después de atropina y bivagotomía	130 ± 5	93 ± 5	37 ± 1	
Antes de atropina 10 mg/kg	156 ± 6	109 ± 6	47 ± 3	12
Después de atropina	115 ± 6	83 ± 5	32 ± 3	
Antes de sección medular	146 ± 10	104 ± 7	42 ± 5	10
Después de sección medular	123 ± 11	83 ± 10	40 ± 4	
Antes de hexametonio	156 ± 9	117 ± 7	39 ± 2	11
Después de hexametonio	128 ± 10	92 ± 8	36 ± 4	
Antes de clorfeniramina	130 ± 8	94 ± 7	36 ± 3	12
Después de clorfeniramina	118 ± 9	81 ± 6	37 ± 4	
Antes de H56/28	141 ± 9	96 ± 8	45 ± 3	12
Después de H56/28	101 ± 5	63 ± 6	38 ± 3	
Con reserpina	156 ± 9	127 ± 6	30 ± 5	11
Con reserpina y pronetalol	123 ± 8	104 ± 7	20 ± 4	
Antes de destruir S.N.C.	160 ± 6	108 ± 7	53 ± 8	12
Después de destruir S.N.C.	110 ± 2	78 ± 3	33 ± 3	

\* En todos, la hipotensión arterial fue significativa, P < 0,001



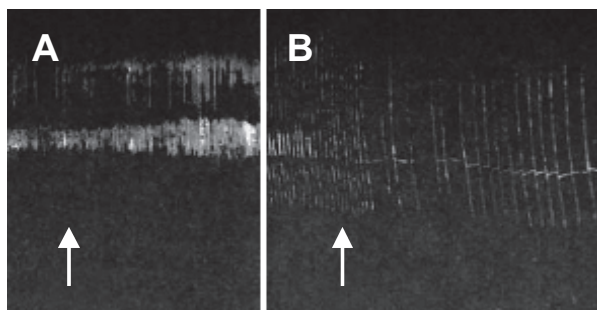
**Figura 3.** Anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina en la preparación corazón-pulmón de Starling. En A sin taquifilaxia a efedrina, en B con taquifilaxia a efedrina. Las flechas indican el momento de administración de la anfetamina.

**Tabla 3.** Cambios producidos por la anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca y volumen minuto, en la preparación corazón-pulmón.

PARAMETROS	INICIAL	ANFETAMINA	DELTA *	VALOR DE P
	Media ± E.S.			
Presión arterial (mm Hg)	104 ± 2	80 ± 8	↓ 24 ± 9	< 0,05
Frecuencia cardíaca (al minuto)	109 ± 9	98 ± 8	↓ 17 ± 7	< 0,05
Volumen minuto (ml)	102 ± 14	65 ± 16	↓ 36 ± 12	< 0,02

\* La flecha indica el sentido del cambio. N° de preparaciones: 5.

pleó atropina no se observaron mayores modificaciones de la respuesta a la anfetamina. Una respuesta habitual a anfetamina antes y después de la taquifilaxia a efedrina se ve en la Figura 4 A, B.



**Figura 4.** Efecto depresor auricular de la anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina. Aurícula aislada de cobayo. En A sin taquifilaxia a efedrina, en B con taquifilaxia a efedrina. Entre A y B lavado de la preparación. Las flechas indican el momento de instilación de la anfetamina en el baño de órganos aislados.

### DISCUSION

La completa instalación de la taquifilaxia inducida por efedrina se obtuvo en los animales no reserpinizados con ocho inyecciones de este fármaco como promedio, y en los animales reserpinizados con once, siendo estas cifras estadísticamente diferentes, lo que no está de acuerdo con el postulado de que la taquifilaxia a efedrina o tiramina se deba a depleción del mediador químico<sup>(9-10)</sup> pues en el caso de los reserpinizados, es decir con depleción de catecolaminas, la taquifilaxia se habría instalado más rápidamente. En apoyo de esto está el hallazgo<sup>(11)</sup> de que las concentraciones del mediador químico no varían significativamente antes y después de la taquifilaxia con tiramina. Antes bien, en el animal reserpinzado que debe

estar sensibilizado al remanente de catecolaminas endógenas <sup>(12)</sup> que pueden ser liberadas en parte por efedrina, la taquifilaxia se presenta con mayor número de exposiciones previas a la droga.

Después de instalada la taquifilaxia a efedrina la anfetamina produce invariablemente una hipotensión arterial significativa. Esta hipotensión arterial se presenta en un reducido número de casos antes de inducir la taquifilaxia con efedrina, pero va acompañada de un ligero componente hipertensor, como si la escasez de la respuesta simpaticomimética a anfetamina en algunos animales desenmascarara la respuesta hipotensora, que se repite más acentuadamente en estos animales después de la taquifilaxia a efedrina.

La atropina en dosis de 1 mg/kg y la misma más bivagotomía, reducen significativamente la hipotensión arterial producida por anfetamina, probablemente la atropina actúe bloqueando acciones muscarínicas periféricas. Como la reducción de la hipotensión por anfetamina fue sólo parcial, se exploró otros mecanismos que pudieran contribuir a este fenómeno. Había que considerar fenómenos inhibitorios a nivel del simpático central como el efecto de Bezold-Jarish <sup>(13)</sup> para los alcaloides del veratrum, por lo que era necesario observar si la sección medular podía abolir la respuesta hipotensora, sin embargo, la sección medular cervical no influyó en este tipo de respuesta por lo que la inhibición del tono simpático central no parece intervenir en el mecanismo estudiado.

El bloqueo ganglionar con hexametonio <sup>(14)</sup> no influyó sobre la hipotensión por anfetamina, lo que descarta la posibilidad de un estímulo central del simpático vasodilatador <sup>(15)</sup>, salvo que exista dualidad de función en las neuronas ganglionares autónomas <sup>(16)</sup> y que el hexametonio no actuara a nivel de la neurona inhibitoria. Sin embargo, la dualidad de la función de las neuronas ganglionares no ha sido confirmada por otros investigadores. De otro lado, es conocido el hecho que varias drogas como la morfina <sup>(17)</sup> y la d-tubocurarina <sup>(18)</sup> producen hipotensión arterial por un mecanismo que comprende en gran parte liberación de histamina. Explorando la posibilidad de una liberación de histamina por anfetamina, se estudió la influencia de un antihistamínico sobre

la respuesta hipotensora. Se empleó la clorfeniramin, de propiedades antihistamínicas potentes y prolongadas <sup>(19)</sup>, pero no alteró la respuesta hipotensora de la anfetamina. Además, se exploró la posibilidad de una acción directa o indirecta de la anfetamina sobre receptores adrenérgicos periféricos beta, con el H 56/28 (alprenolol) como bloqueante de receptor adrenérgico beta <sup>(20)</sup>, y se observó que no modificó la respuesta hipotensora de la anfetamina. Ni hubo modificación usando otro bloqueante beta como el pronetalol <sup>(21)</sup>.

La posibilidad de una participación de dopamina en respuestas inhibitorias adrenérgicas ha sido señalada <sup>(22)</sup> por lo que se exploró la influencia de la depleción de catecolaminas por reserpina en este tipo de respuesta. Se observó que la reserpización previa reduce significativamente la hipotensión por anfetamina después de la taquifilaxia, comparado con animales no reserpizados, lo que sugiere que la hipotensión por anfetamina no sólo tenga un componente colinérgico sino otro relacionado con una liberación de dopamina. En dos casos, la evisceración abdominal no influyó, por lo que el fenómeno parece estar localizado más hacia la periferie, tal vez en territorios vasculares de los músculos esqueléticos, donde la acción anticolinérgica de la atropina no es muy efectiva <sup>(23)</sup> aun a dosis altas. Empleando atropina a dosis altas no se modificó la respuesta hipotensora de la anfetamina, como no la modificó el lanatósido C, que se usó pensando en una posible insuficiencia cardiaca.

El bloqueante adrenérgico alfa fenoxibenzamina no fue efectivo en modificar la hipotensión anfetamínica. Se le usó considerando la posibilidad de una acción inhibitoria a nivel ganglionar simpático <sup>(24)</sup>, que puede ser suprimida por dibenammina, otro bloqueante adrenérgico alfa. Por otro lado, se ha señalado que los efectos de la anfetamina sobre el sistema nervioso central (SNC), no anulados por la reserpina, se debería a una acción directa de ésta sobre receptores adrenérgicos cerebrales y no a través de una catecolamina mediadora <sup>(25,26,27)</sup>. Insistiendo en que la localización del fenómeno hipotensor comprendiera algún efecto de la anfetamina sobre el SNC, se procedió a su destrucción, no modificándose la respuesta hipotensora anfetamínica.

Considerando que la anfetamina pudiera producir su efecto hipotensor arterial después de la taquifilaxia a efedrina, por lo menos en parte por una acción sobre el corazón, se realizaron experiencias en preparaciones corazón-pulmón y en aurículas aisladas. En preparaciones corazón-pulmón se encontró que la anfetamina después de la taquifilaxia produce un efecto depresor cardíaco que se traduce por bradicardia y disminución del volumen minuto que acompañan a la hipotensión arterial que también se produce, mientras que en las preparaciones de aurículas aisladas se encuentra que la anfetamina después de la taquifilaxia con efedrina, produce disminución de la frecuencia auricular. Esto sugiere que el efecto depresor cardíaco, directo y/o indirecto desenmascarado por la taquifilaxia con efedrina sería en parte responsable de la hipotensión arterial, considerando además que la atropina fue incapaz de suprimir en ambas preparaciones estos efectos depresores de la anfetamina.

Se concluye que la hipotensión anfetamínica consecutiva a la taquifilaxia a efedrina es probablemente debido a varios factores, como la liberación de acetilcolina tisular con acción a predominio periférico, un componente inhibitorio probablemente adrenérgico o sensible a la depleción por reserpina, y una probable acción directa, que actuarían sobre el corazón y los vasos periféricos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Grollman A. Pharmacology and Therapeutics, 5th ed Lea y Febiger, Philadelphia, 1962. p. 296-297.
- Liebman J. Modification of the chronotropic action of sympathomimetic amines by reserpine in the heart-lung preparation of the dog. J Pharmacol exper Ther. 1961; 133: 63-69.
- Goldberg AM and Shideman FE. The negative inotropic action of ephedrine and its modification by various agents. J Pharmacol exper Therap. 1967; 157: 49-54.
- Campos HA, Stitzel RE and Shideman FE. Actions of tyramine and cocaine on catecholamine levels in subcellular fractions of the isolated cat heart. J Pharmacol exper Ther. 1963; 141: 290-300.
- Starling EH. The Linacre Lecture on the Law of the Heart. Longmans, Green and Co., London; 1918. p. 26-30.
- Galvao PE y Pereyra Jr I. Rev Brasil Biol. 1942; 2: 173.
- Staff of the Department of Pharmacology University of Edinburgh. Pharmacological Experiments on isolated preparations. E. and S. Livingstone Ltd, London. 1968. p. 23.
- Snedecor GW. Statistical Methods, 5<sup>th</sup> ed. The Iowa State University Press, Iowa. 1956.
- Axelrod J, Gordon E, Hertting G, Kopin IJ and Potter LT. On the mechanism of tachyphylaxis to tyramine in the isolated rat heart. Brit J Pharmacol Chemother. 1962; 19: 56-63.
- Goodman LS and Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics, 3<sup>rd</sup> ed. The Macmillan Co., New York 1965. p. 632-635.
- Nasmyth PA. Adrenergic Mechanisms, ed. By JR Vane, GEW. Wolstenholme and M O'Connor. Churchill, London. 1960. p. 337.
- Fleming W and Trendelenburg U. The development of supersensitivity tonorepinephrine after pretreatment with reserpine. J Pharmacol exper Therap. 1961; 133: 41-51.
- Krayer O. The history of the Bezold-Jarisch effect. Naunyn-Schmiedeberg's Arch exp Path u Pharmak. 1961; 240: 361-368.
- Paton WDM and Zaimis EJ. The methonium compounds. Pharmacol Rev. 1952; 4: 219-253.
- Uvnäs B. Sympathetic vasodilator system and blood flow. Pharmacol Rev. 1960; 40, Suppl 4.
- Shaw FH and Mac Callum. The possibility of the dual nature of sympathetic ganglion cells. Austral J Exp Biol Med. 1948; 27: 289-296.
- Gershon J and Shaw FH. Morphine and histamine release. J Pharmacol and Pharmacol. 1958; 10: 22-29.
- Comroe JH Jr and Dripps RD. The histamine-like action of curare and tubocurarine injected intracutaneously and intra-arterially in man. Anesthesiology. 1946; 7: 260-262.
- Roth FE and Govier WM. Comparative pharmacology of chlorpheniramine and its optical isomers. J Pharmacol exper Ther. 1958; 124: 347-349.
- Åblad B, Brogard M and Ek L. Pharmacological properties of H 56/28, a beta adrenergic receptor antagonist. Acta Pharmacol et toxicol. 1967; 25, Suppl 2: 9-40.
- Black JW and Stephenson JS. Pharmacology of a new beta receptor blocking compound (Nethalide). The Lancet. 1962; 18: 311-314.
- Burn JH and Rand MJ. The depressor action of dopamine and adrenaline. Brit J Pharmacol. 1958; 13: 471-479.
- Abrahams VC, Hilton SM and Zbrozyna A. Active muscle vasodilatation produced by stimulation of the brain stem: its significance in the defense reaction. J Physiol (Lond). 1960; 154: 491-513.
- Eccles M. and Libet B. Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia. J Physiol (Lond). 1961. 157: 484-503.
- Van Rossum JM, Van Der Schoot JB and Hurkmans JATHM. Mechanism of action of cocaine and amphetamine in the brain. Experientia. 1962; 18: 229-231.
- Smith CB. Enhancement by reserpine and alfa methyl dopa of the effects of d-amphetamine upon the locomotor activity of mice. J Pharmacol exper Ther. 1963; 142: 343-350.
- Weissman AB, Kenneth K and Stanley ST. Anti-amphetamine effects following inhibitions of tyrosine hydroxylase. J Pharmacol exp Therap. 1966; 151: 339-352.

N. de R.: *La presente Tesis Doctoral fue publicada en la Revista Diagnóstico 2(8): 4-12, 1978 y se repite con conocimiento de la autoridad correspondiente.*

**Correspondencia:** Dr. Pedro P. Alvarez-Falconí  
**Dirección:** Manuel Segura N° 122, Of. 704- Lima 14.  
**Correo electrónico:** catecol@hotmail.com