

Algunas acciones farmacológicas del 2-(β -Metoxietilpiridina) (Metiridina) ⁽¹⁾

Por los Dres. Juan A. Rodríguez García ⁽²⁾ y José A. Benenati ⁽³⁾

Trabajo realizado en el Instituto de Farmacología y Medicina Experimental. — Fecha de recepción 15 de mayo de 1966.

RESUMEN

El 2-(β -metoxietilpiridina), principio activo de un antihelmíntico para rumiantes conocido con el nombre de "PROMINTIC" (I. C. I.), provoca en el perro cambios cardio-vasculares, respiratorios, de la motilidad intestinal, de la conducción neuro-muscular esquelética, así como también un bloqueo parcial de las acciones nicotínicas de la acetilcolina y de la adrenalina.

Presumiblemente, la mayor parte de estas respuestas son debidas a un efecto de bloqueo de la trasmisión gangliónica, de carácter lento e irreversible.

INTRODUCCION. —

Las investigaciones que se indican a continuación fueron practicadas sobre el 2-(β -metoxietilpiridina) o Metiridina.

El interés presente por esta sustancia radica en su empleo contra diversas especies de helmintos gastrointestinales de los rumiantes, con la particularidad de que la acción antihelmíntica puede obtenerse no sólo por ingestión, sino también por administración parenteral.

Teniendo en cuenta el empleo de este medicamento en el terreno de la Medicina Veterinaria, nos ha parecido útil precisar experimentalmente algunas de sus particularidades farmacológicas más importantes, en base a sus relaciones con la nicotina por la presencia del núcleo piridina en su molécula.

En efecto: los estudios practicados sobre derivados de la piridina ponen de manifiesto en algunos compuestos acciones cualitativamente semejantes a las del alcaloide nicotina, consistentes en una fase inicial de despolarización de las células ganglionares,

(1) Producto activo del antihelmíntico para rumiantes "Promintic" (ICI), proporcionado por gentileza de Industrias Químicas Uruguayas Duperial.

(2) Director del Instituto de Farmacología y Medicina Experimental y Profesor de Materia Médica y Terapéutica.

(3) Ayudante Técnico del Instit. de Farmacología y Medicina Experimental.

seguida a continuación por una fase de bloqueo competitivo similar al producido por el hexametonio.

Esta acción bifásica se caracteriza por estimulación inicial, seguida de depresión o parálisis, de suerte que los impulsos nerviosos que llegan a los ganglios por la vía de las neuronas pregangliónicas no atraviesan la sinapsis para influenciar la neurona postgangliónica y en última instancia al órgano efector.

En otra serie de compuestos es dado registrar efectos del orden de los producidos por el Tetraetilamonio (TEA), sustancia que desde las investigaciones de Burn y Dale (1), 1914, se sabe que es capaz de bloquear el pasaje de impulsos a través de los ganglios autónomos sin producir la fase excitatoria inicial.

MATERIALES Y METODOS. —

Perros de ambos sexos, anestesiados con Pentobarbital sódico, a la dosis de 30 mg/kg., por vía intravenosa.

En estos ensayos hemos utilizado la solución comercial de "Promintic", la cual contiene 90 % de 2-(β -metoxietilpiridina). Para su inyección la diluímos con agua destilada hasta obtener la concentración deseada.

La presión sanguínea fue medida manométricamente en la arteria carótida derecha o en la arteria femoral.

Los movimientos respiratorios fueron registrados mediante un neumógrafo elástico aplicado en el tórax.

Las contracciones de la membrana nictitante se registraron uniendo este órgano por medio de un hilo a una palanca de resorte.

Los estímulos producidos por un estimulador electrónico (American Electronics Labs. Inc.), 1 volt., 3-5 pulsos/seg. de 1 milisegundo, fueron aplicados sobre el segmento pregangliónico del nervio simpático cervical seccionado en el cuello.

La oclusión carotídea bilateral, durante 30 segundos, se efectuó manualmente, cuidando de no ejercer tracciones sobre los respectivos vasos.

La acción sobre el músculo esquelético fue estudiada en el tibial anterior. Mediante un hilo se unió el tendón de este músculo a una palanca de resorte y se estimuló la rama peroneal del ciático seccionado, con el mismo tipo de corriente antes mencionada, a razón de 5 estímulos por minuto.

Los efectos sobre la musculatura lisa fueron determinados mediante sondas elásticas introducidas en la luz del yeyuno y el colon, las que se conectaron a tambores inscriptores de Marey.

Asas de íleon de cobayo y duodeno de conejo fueron suspendidas en baño de órganos aislados y perfundidas en líquido Tyrode oxigenado y a 38° C. y registrada su actividad mediante palancas de inscripción frontal.

RESULTADOS. —

Presión arterial. —

La inyección intravenosa de Metiridina, a partir de 10 mg/kg., produce una respuesta bifásica caracterizada por una breve hipotensión inicial seguida de hipertensión de intensidad variable según las dosis y de una duración más prolongada.

En la mayoría de los perros ensayados, la presión vuelve a su valor inicial aun cuando en algunos animales se mantiene por encima o por debajo del nivel previo.

La administración repetida de dosis de 100 mg/kg. de Metiridina a intervalos de 10 a 20 minutos, muestra que las respuestas hipertensoras se reducen progresivamente, acentuándose la tendencia a volverse más marcada la hipotensión secundaria (fig. 1).

La atropinización previa del animal no modifica el carácter de este tipo de respuesta bifásica.

Respiración. —

A partir de dosis de 5 mg/kg., la Metiridina origina inmediata hipernea de corta duración. La reiteración de la administración, a adecuados intervalos, no afecta la magnitud de la respuesta respiratoria.

En el mecanismo de la mencionada hipernea, intervienen principalmente reflejos sinocarotídeos, pues procediendo a la desnervación de dichas áreas, hemos logrado una completa abolición de la respuesta (fig. 1, c).

Músculos lisos. —

Dosis de 20-50 mg/kg. por vía intravenosa, producen en el perro la supresión temporaria de la actividad motriz fisiológica del tracto intestinal (fig. 2). Asimismo causa marcada reducción de la intensidad de la respuesta de este órgano como resultado de la inyección de diversos agentes espasmógenos.

El mismo resultado nos ha sido dado verificar en trozos aislados de íleon de cobayo y duodeno de conejo, expuestos a concentraciones de 0.01 mg/ml. de Metiridina en el líquido de perfusión.

Acción nicotínica paralizante. —

En cinco perros previamente atropinizados, hemos comprobado que la Metiridina previene o reduce los efectos presores de la oclusión carotídea y las respuestas presoras o hiperneicas de la nicotina y de grandes dosis de acetilcolina.

Asimismo, en estas condiciones, bloquea parcialmente la respuesta presora de la adrenalina (fig. 3).

Efectos sobre la transmisión neuromuscular. —

La acción de la Metiridina sobre la transmisión neuromuscular fue estudiada en perros anestesiados.

En una serie de experimentos, inyectamos la droga por vía intravenosa. Con dosis de 100 mg/kg. hemos registrado una reducción de corta duración de la excitabilidad del músculo tibial anterior a la estimulación indirecta.

En otros experimentos, inyectamos la droga directamente en la arteria femoral a dosis de 50 y 100 mg. respectivamente, comprobando también la mencionada acción ligeramente curarizante de la Metiridina (fig. 4.).

Acción de bloqueo gangliónico simpático. —

Hemos estudiado este efecto de la Metiridina sobre la membrana nictitante del perro.

Aun cuando la membrana nictitante del gato es un procedimiento más específico y común para la estimación de la actividad de bloqueo gangliónico, hemos podido lograr en el perro resultados bastante regulares y satisfactorios.

La característica de este efecto producido por la Metiridina, es la de presentarse luego de un período latente inversamente proporcional a la dosis. En varios experimentos registramos una reducción de la transmisión del orden del 10 % al cabo de 30 minutos, durante los cuales el animal recibió en varias dosis parciales por vía intravenosa, un total de 90 mg/kg. A partir de este momento el bloqueo se acentúa progresivamente y se hace casi total en forma rápida aumentando la dosis hasta 150 mg/kg.

Simultáneamente con este efecto sobre la membrana nictitante, observamos en forma paralela la reducción y/o abolición de otros efectos oculares, tales como midriasis, exoftalmia y también de la respuesta presora por estimulación eléctrica del cabo cefálico vagosimpático.

Por otra parte, los resultados de la oclusión carotídea bilateral anteriormente señalados, prueban también la referida acción de bloqueo gangliónico simpático.

Con respecto a estos dos tests, es evidente que el estudio de la membrana nictitante del gato es más específico, pero de todos modos, la oclusión carotídea bilateral en el perro es un método práctico y un test farmacológico valedero para la estimación de la actividad inhibitoria sináptica simpática, tanto central como periférica.

A tal efecto hemos tenido en cuenta la comprobación de Prochnik et al. (1950) (2) en el sentido de que las líneas de regresión interpretativas de la respuesta a la oclusión bilateral son una función de la presión arterial media y se aproximan a una respuesta 0 cuando la presión arterial es de 60 mm. de Hg.

DISCUSION. —

Los experimentos demuestran que la Metiridina 2-(β -metoxietilpiridina), posee diversas acciones, entre las cuales se destaca la del bloqueo ganglionar.

Dicho efecto se hace evidente con altas dosis, lo que contrasta con otros agentes gangliolíticos selectivos, tales como T.E.A., compuestos de metonio, etc., que actúan a dosis mucho más bajas.

El bloqueo por Metiridina observado sobre la membrana nicotitante del perro y sobre la respuesta a la oclusión carotídea bilateral, tiene por característica la de instalarse luego de un período de tiempo de alrededor de 30 minutos, a las dosis estudiadas por nosotros y de ser irreversible, teniendo en cuenta la incapacidad de recuperarse la transmisión después de la inyección.

Asimismo, la droga posee efecto bifásico sobre la presión arterial, el cual no desaparece por atropinización.

Otras acciones observadas fueron: acción adrenolítica parcial, ligera acción curarizante, intensa y breve estimulación respiratoria e inhibición intestinal de corta duración.

En el perro atropinizado, la Metiridina bloquea parcialmente las respuestas presoras de la nicotina y de la acetilcolina.

CONCLUSIONES. —

- 1) La Metiridina (principio activo del antihelmíntico para ruminantes "Promintic" (ICI), posee una acción gangliolítica simpática lenta e irreversible.
- 2) Produce una hipernea intensa y breve.
- 3) Modifica en forma bifásica la presión arterial.
- 4) Inhibe pasajeramente la actividad motriz intestinal.
- 5) Exhibe ligera acción curarizante.
- 6) Bloquea parcialmente las acciones nicotínicas de la acetilcolina y reduce la respuesta presora de la adrenalina.

SUMMARY. —

The 2-(β -methoxyethyl) pyridine (active principle of the anthelmintic for ruminants "Promintic" (ICI)), has shown to possess the following actions:

a) ability to block ganglionic transmission in a slow and irreversible way; b) stimulation of respiration; c) biphasic change of arterial pressure; d) inhibition of intestinal musculature; e) slight curare-like action; f) partial prevention of the pressor (i. e., "nicotinic-stimulating") actions of nicotine and of acetylcholine and reduction of the pressor response of epinephrine.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) BURN, J. H. y DALE, N. H. — Journ. of Pharm. and Exp. Ther., 6:417, 1914-15.
- 2) PROCHNIK, G.; MAISON, G. L. and STUTZMAN, J. W. — Amer. Jour. Physiol., 162:553, 1950.

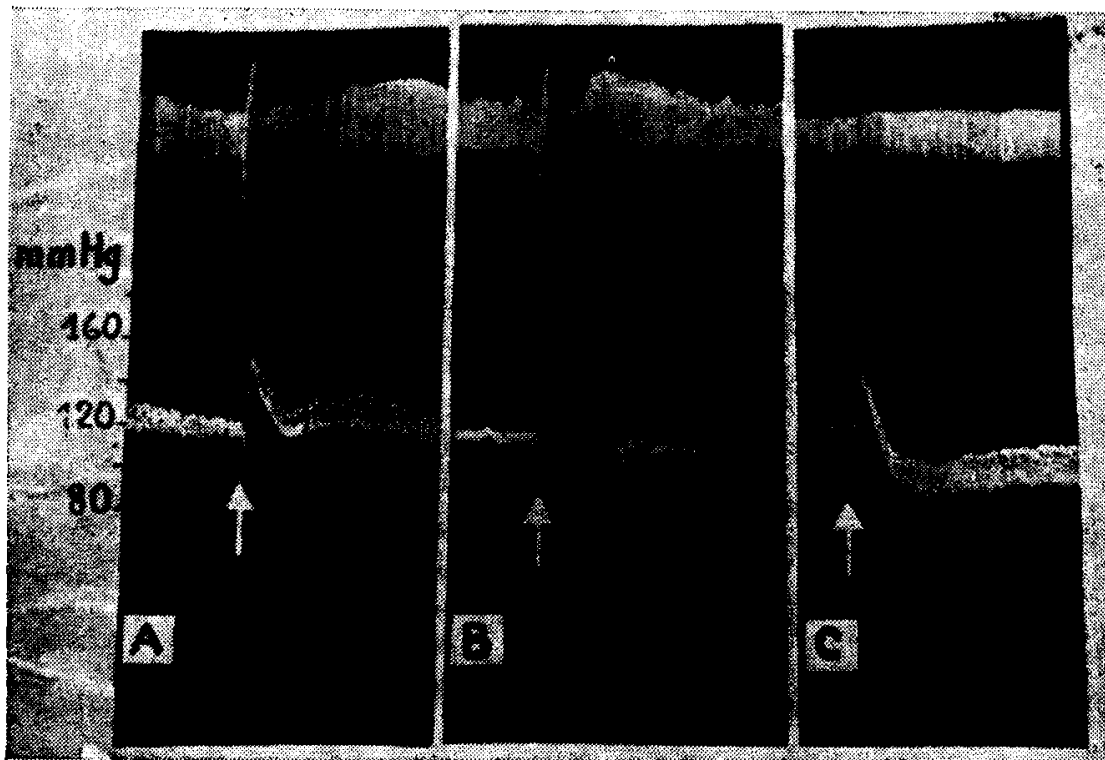


Figura N^o 1. —

Acción de la Metiridina sobre la respiración y presión arterial en el perro anestesiado.

Gráfica superior: respiración.

Gráfica inferior: presión arterial en carótida.

A, B, y C, inyecciones sucesivas de Metiridina, 100 mg/kg., a intervalos de 15 min. En C, se observa abolición de la respuesta respiratoria por desnervación de las áreas sinocarotídeas.

Tiempo: 20 segundos.

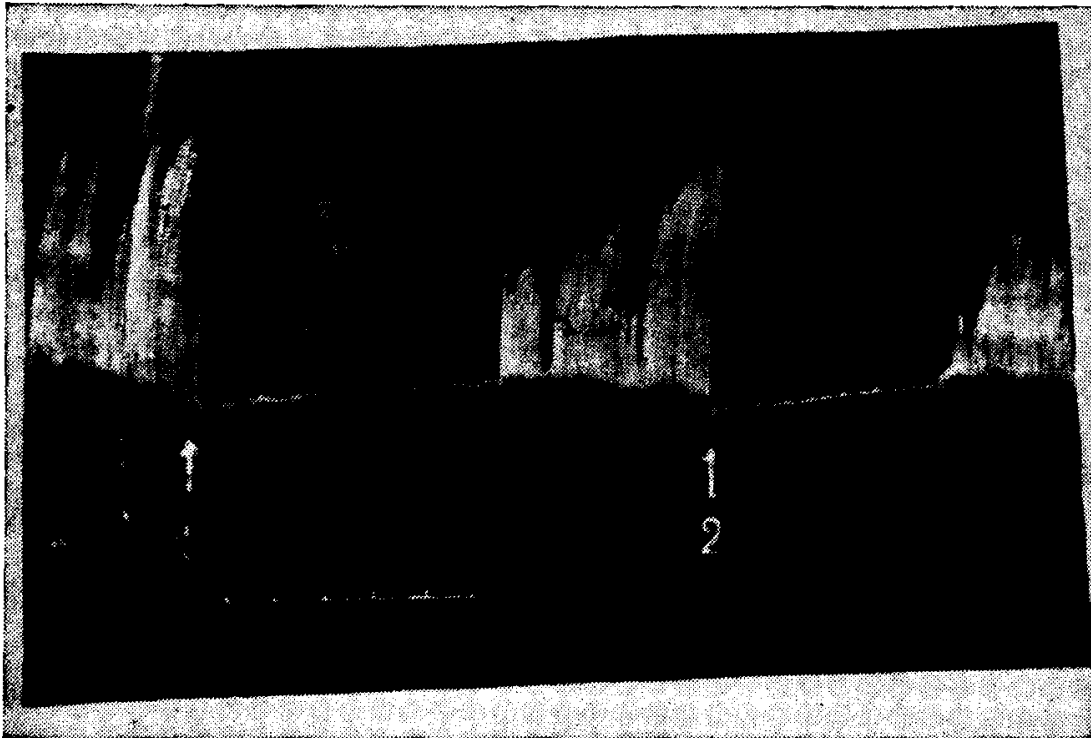


Figura N° 2. —

Acción de la Metiridina sobre el intestino delgado del perro
“in situ” (porción yeyunal).

El animal recibió previamente 0,2 mg/kg. de Pilocarpina.

En (1), inyección de Adrenalina (0,016 mg/kg.).

En (2), Metiridina, 30 mg/kg.

Tiempo. 1 minuto.

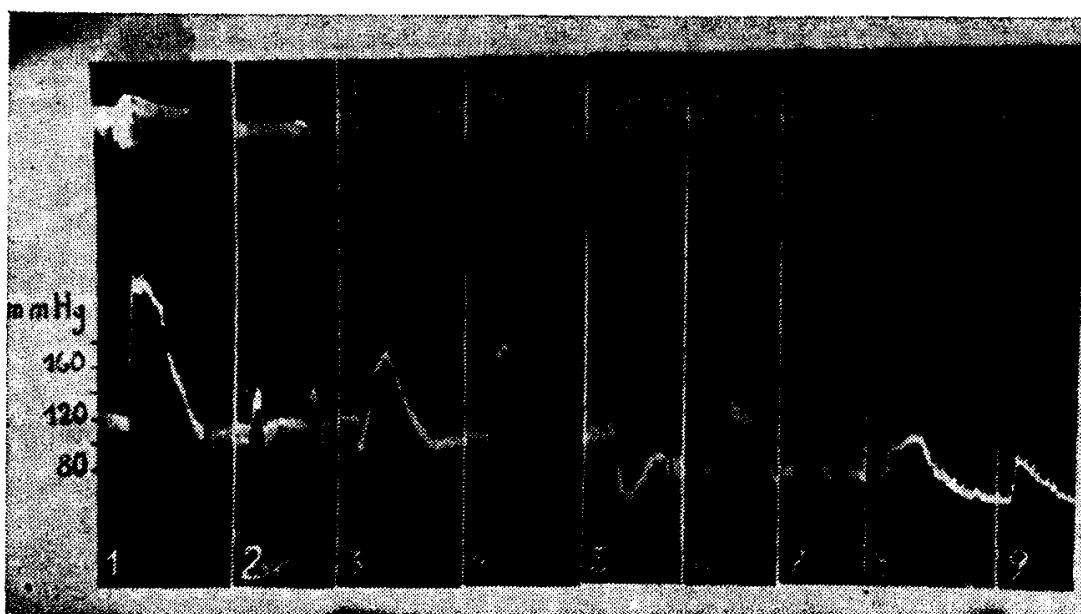


Figura N° 3. —

Acción nicotínica paralizante de la Metiridina en el perro anestesiado y atropinizado (5 mg/kg.).

Gráfica superior: respiración.

Gráfica inferior: presión arterial en carótida.

En 1: Nicotina, 0.025 mg/kg.

En 2: Oclusión carotídea bilateral (15 seg.).

En 3: Acetilcolina, 1 mg/kg.

En 4: Adrenalina, 0.006 mg/kg.

En 5: Metiridina, 200 mg/kg.

En 6: Nicotina, como en 1.

En 7: Oclusión carotídea, como en 2.

En 8: Acetilcolina, como en 3.

En 9: Adrenalina, como en 4.

Tiempo: 30 segundos.

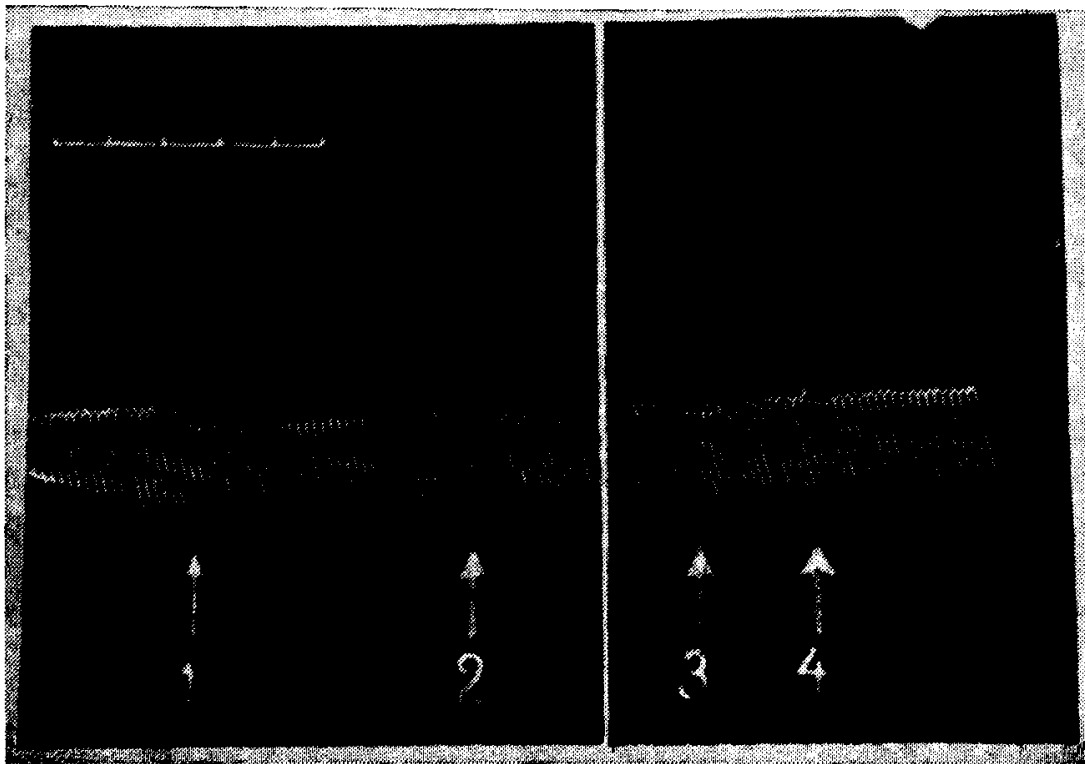


Figura N° 4. —

Acción de la Metiridina sobre la transmisión neuromuscular en el perro. Músculo tibial anterior.

1 y 2, inyección intravenosa de 100 mg/kg. de Metiridina.

3, inyección intraarterial (femoral), de 50 mg. de Metiridina.

4, inyección intraarterial (femoral), de 100 mg. de Metiridina.

Tiempo: 1 minuto.

