Algunas respuestas farmacológicas del Tetramisol (Clorhidrato de dl-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol [2,1-b] tiazol) en el perro

Trabajo del Instituto de Farmacología y Medicina Experimental.

Dres. Juan A. Rodríguez García (1)
Alberto Bianchi Bazerque (2)
Br. Juan A. Holenweger (3)

RESUMEN. —

Inyectado por vía intravenosa, el Tetramisol produce en el perro una serie de acciones, que a igualdad de dosis, no se observan por las vías habituales de administración oral y subcutánea. En el perro anestesiado, dichas acciones se caracterizan por una marcada hipertensión arterial, una intensa y breve estimulación respiratoria y una inhibición de la motilidad intestinal. En el animal no anestesiado, el Tetramisol se comporta como un estimulante del sistema nervioso central, provocando un cuadro convulsivo tónico-clónico inicial, seguido de un período prolongado de hiperexcitabilidad.

Es evidente la importancia de la vía de introducción de la droga en la producción de los cambios mencionados, puesto que la misma posee amplio margen de seguridad en las condiciones de uso clínico.

(1) Profesor titular de Farmacología.
(2) Profesor adjunto de Farmacología.
(3) Ayudante de la Cátedra de Farmacología.

Los autores consideran de interés explorar posibles aplicaciones prácticas de algunos efectos descriptos, para antagonizar la acción de agentes depresores del sistema nervioso central.

INTRODUCCION. —

El Tetramisol (Clorhidrato de dl-2, 3, 5, 6-tetrahidro-6-fenilimidazol [2, 1-b] tiazol) comenzó a utilizarse extensamente como antihelmíntico a partir del año 1966, comprobado su alto grado de eficacia contra numerosos géneros de nematodos parásitos del canal gastrointestinal y tracto broncopulmonar en las diversas especies animales, (1), (2), (3).

Las observaciones de J. K. Walley, 1966 (1), de que dosis orales 4-5 veces mayores que las terapéuticas producen en cierto número de ovinos algunas alteraciones neuromusculares transitorias, demuestran que el referido compuesto posee en alguna medida efectos colaterales.

Por otra parte, la presencia en la molécula del Tetramisol de un anillo imidazol, responsable en muchos compuestos de acciones presoras, de bloqueo adrenérgico, antihistamínicas, etc. nos indujo a investigar experimentalmente los efectos potenciales de la mencionada droga.

MATERIAL Y METODO

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

La presión arterial fue registrada en las arterias carótida o femoral, mediante manómetro de mercurio con flotador y los movimiento respiratorios, con un neumógrafo elástico de Palmer aplicado alrededor del tórax.

La oclusión de las carótidas comunes se efectuó manualmente durante 30 segundos, a efectos de determinar las variaciones de las respuestas presoras.

Para la desnervación de los cuerpos carotídeos se empleó el procedimiento quirúrgico, complementado con la aplicación de fenol licuado. La inyección intracarotídea de una solución al 0.5 % de cianuro de sodio sirvió de control para verificar la abolición de la actividad de los respectivos receptores.

La estimulación de los cabos central y periférico del tronco vagosimpático al nivel del cuello, se realizó mediante impulsos de 1 volt., 20 p.p. seg. y 10 miliseg.

La actividad motriz intestinal "in situ" fue registrada mediante la introducción en la luz del intestino delgado, de un

tubo de goma provisto de un dedo de guante en su extremidad. El dispositivo, moderadamente distendido con agua, se conectó a un manómetro de tetracloruro de carbono munido de flotador para inscripción. Segmentos aislados de intestino de conejo y cobayo y de útero de cobaya, fueron estudiados según el método de Magnus.

La reserpinización de los perros se efectuó mediante dos inyecciones con 48 horas de intervalo de 0.3 mg/kg de reserpina, previamente disuelta en ácido acético glacial y diluída con solución salina.

Se utilizó en estos ensayos soluciones preparadas a partir del producto comercial Ripercol * (Cyanamid & Co.), conteniendo 90% de Tetramisol técnico.

RESULTADOS

PRESION ARTERIAL. —

La inyecciós intravenosa de Tetramisol a la dosis de 2 mg/kg provoca en el perro anestesiado una hipertensión intensa y prolongada, (Figura 1). Dosis menores, de hasta 0.5 mg/kg dan aun respuestas presoras evidentes.

Administrado en forma repetida y a intervalos de 15 minutos, mantiene inalterada su capacidad presora.

La inyección previa de clorpromazina (1 mg/kg, I.V.) invierte la respuesta presora del Tetramisol, (Figura 2). En cambio, éste no modifica sensiblemente las respuestas vasculares provocadas por la estimulación eléctrica de ambos cabos vagales, acetilcolina y adrenalina.

En tres perros reserpinizados, el Tetramisol mantuvo su actividad presora, lo que indicaría un efecto directo sobre los efectores adrenérgicos, sin participación, por lo tanto, de una descarga de catecolaminas almacenadas, (4), (5), (6).

El Tetramisol carece en general de efectos específicos marcados sobre la respuesta presora a la oclusión carotídea bilateral en el perro. Aun cuando pueden observarse algunos cambios en ciertos casos, los mismos son de escasa entidad, por lo que puede excluirse una acción neta sobre la conducción sináptica ganglionar.

(*) Cedido por gentileza de la firma Instituto Veterinario Uruguay S. A., Montevideo, Uruguay.

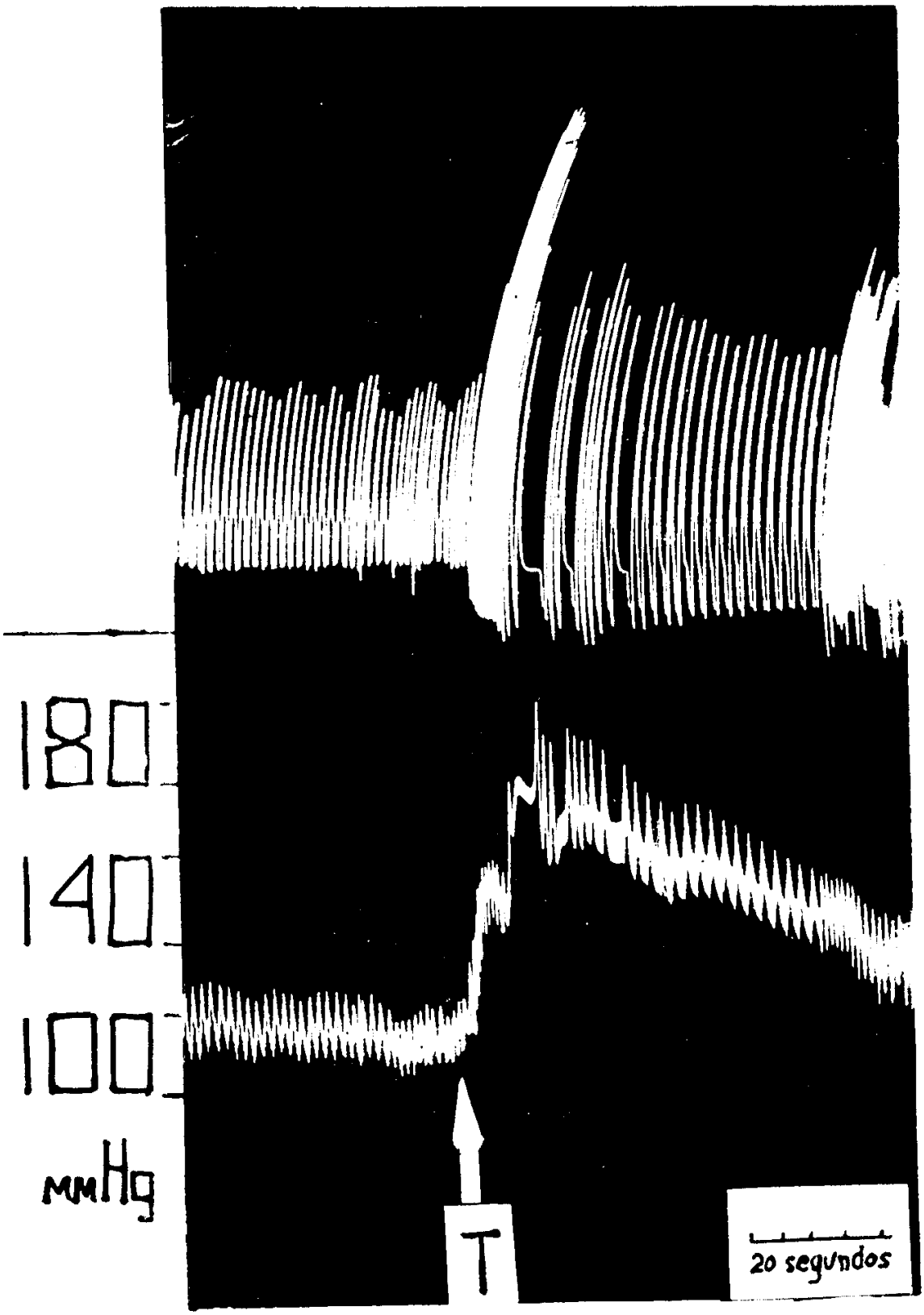

Figura 1. — Trazados de la respiración (arriba) y presión arterial (abajo) en un perro. En T, inyección I. V. de 2 mg/kg de Tetramisol.

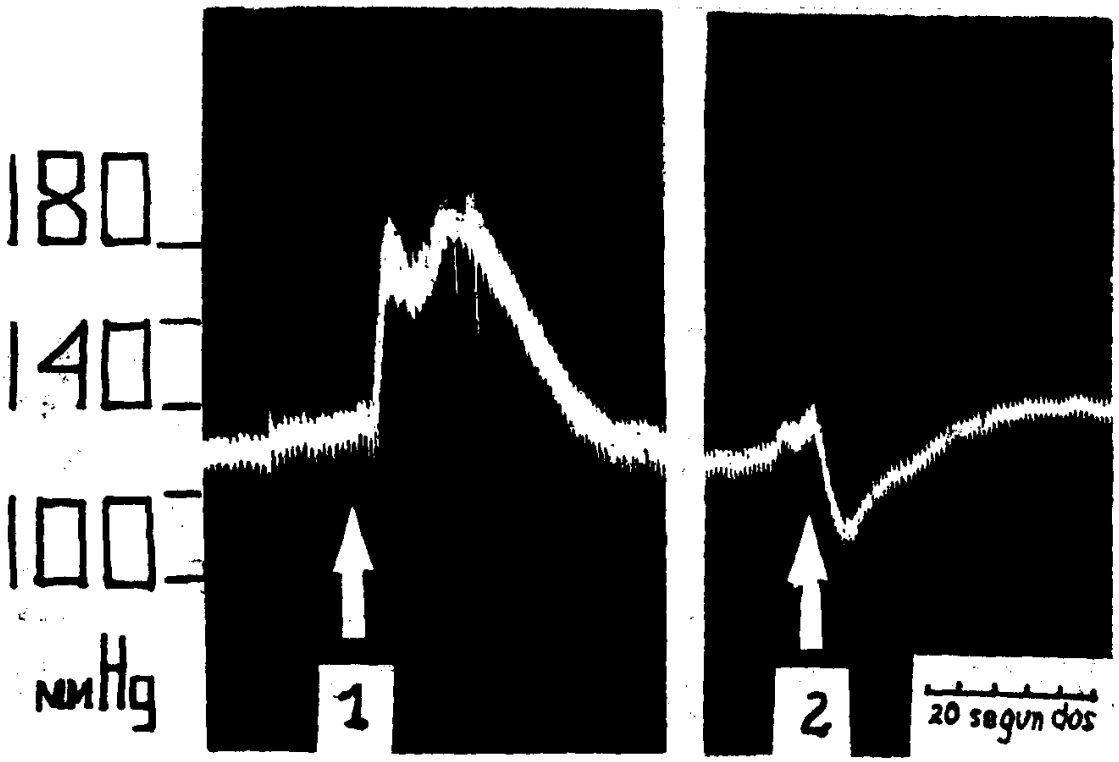

Figura 2. — Inversión de la respuesta presora del Tetramisol en el perro, por tratamiento previo con clorpromazina. En 1, Tetramisol (2mg/kg, I.V.); en 2, la misma inyección en un animal tratado con clorpromazina (1 mg/kg, I.V.).

RESPIRACION. —

La inyección intravenosa de Tetramisol provoca inmediatamente hiperpnea y taquipnea, seguida posteriormente, en algunos casos de una breve pausa apneica. Pasada ésta, la respiración asume una frecuencia casi normal pero con aumento de la amplitud, la que se prolonga más allá de los cambios circulatorios, (Figura 1). La intensidad y duración de los cambios respiratorios guardan proporción con las dosis de Tetramisol inyectadas. El hecho de que la abolición de los quemorreceptores carotídeos no modifica la respuesta respiratoria característica, induce a pensar en un posible mecanismo central en el origen de la misma.

MOTILIDAD INTESTINAL. —

La inyección intravenosa de Tetramisol (1 mg/kg) causa la abolición de la actividad motriz del yeyuno "in situ" del perro. Este efecto se hace más notable cuando se provoca previamente una hipermotilidad del órgano por la pilocarpina. En estas condiciones, el Tetramisol reduce la magnitud de la misma, hasta el total retorno al estado normal, (Figura 3).

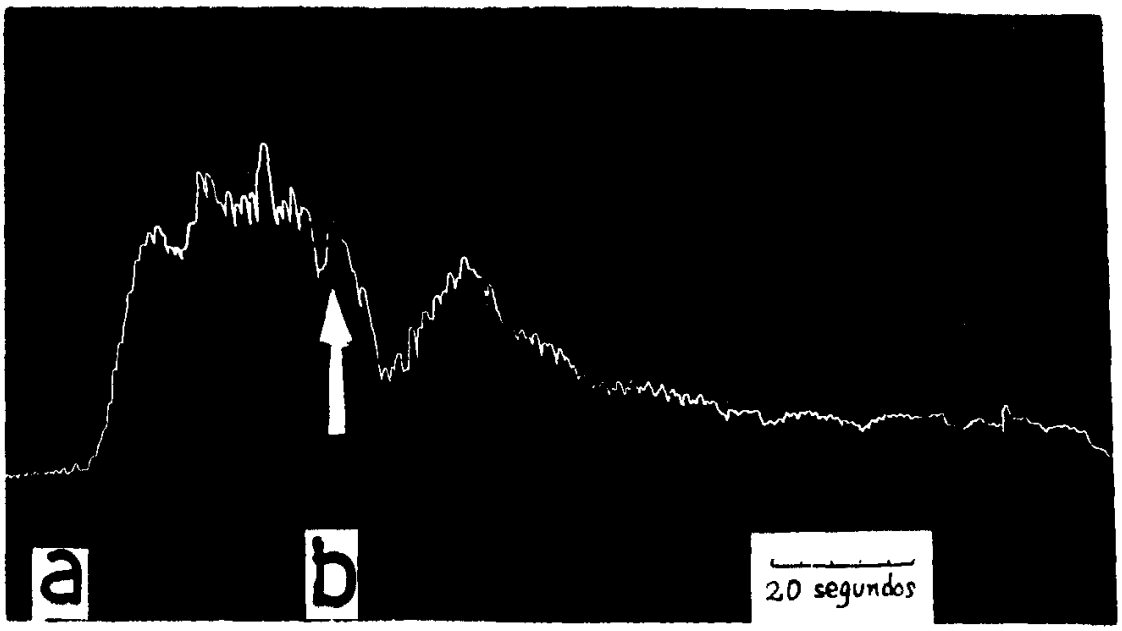

Figura 3. — Registro de la actividad motriz de un asa de yeyuno "in situ" de perro. En a, inyección I.V. de nitrato de pilocarpina (0,2 mg/kg); en b, inyección I.V. de Tetramisol (1 mk/kg).

El efecto descripto es relativamente duradero, pues el intestino permanece parcialmente refractario a ulteriores inyecciones de pilocarpina o eserina por un lapso de alrededor de 30 minutos.

OTRAS ACCIONES. —

Sobre el útero de cobaya (no grávido), suspendido en un baño de Tyrode, el Tetramisol a la concentración de 10-15 mgc ml produce abolición del espasmo causado por el agregado de pilocarpina al baño.

Sobre el corazón aislado de conejo, perfundido según el método de Langedorf, el Tetramisol no provoca efectos apreciables.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. —

El Tetramisol posee en el perro no anestesiado una evidente acción estimulante que puede ir desde un estado de excitación psíquica hasta la aparición de convulsiones tónicoclónicas, de acuerdo a la dosis administrada. A la dosis de 5 mg./kg. por vía intravenosa, produce de inmediato gran excitación psicomotriz adoptando el animal expresión como de temor. Este estado persiste unos 30 minutos, a partir de los cuales, el perro tiende a tranquilizarse.

Con dosis de 10 mg/kg el cuadro descripto anteriormente se agudiza, apareciendo erizamiento del pelo en la región dorsal, al poco tiempo de la inyección.

Si se inyectan 20 mg/kg (I.V.), se nota la aparición inmediata de convulsiones tónico-clónicas, erizamiento del pelo en la región dorsal, actitud agresiva, cayendo el animal en decúbito lateral, con opistótonos, durante un lapso de aproximadamente 5 minutos. Aparecen luego movimientos natatorios de los miembros a los que sigue un estado de postración y escape de heces y orina. El animal recupera su marcha normal hacia los 20 minutos. La vuelta a la normalidad aparece al cabo de unos 90 minutos.

Dosis de 40 mg/kg (I.V.) provocan la muerte del animal precedida de un cuadro sintomático similar al anterior, con pocos minutos de duración.

DISCUSION

Las acciones farmacológicas observadas en el perro, producidas por el Tetramisol inyectado por vía intravenosa, recuerdan a las originadas por muchas aminas simpatomiméticas. La hipertensión arterial, capaz de ser invertida por un agente adrenolítico como la clorpromazina, constituye otro hecho positivo en favor de un mecanismo de estimulación adrenérgica por parte del Tetramisol, similar al de varias drogas adrenérgicas. Es de destacar también la persistencia de los efectos vasculares en los animales catecolprivos por inyección previa de reserpina, lo que colocaría al Tetramisol en la categoría de un simpatomimético de acción directa sobre los efectores.

Los efectos neuromusculares observados en el perro despierto son espectaculares, perc a menos que se inyecten cantidades muy altas, los mismos presentan una remisión en lapsos de tiempo relativamente cortos.

Clínicamente, la droga administrada por vía oral o subcutánea presenta un amplio margen de seguridad, lo que contrasta con la intensidad elevada de las respuestas por vía intravenosa. Evidentemente, muchos factores pueden explicar esta diferencia; en varios casos estudiados por nosotros, hemos observado que el hígado jugaría un importante papel detoxificante, puesto que no se producen respuestas vasculares cuando se inyecta el Tetramisol en una vena mesentérica, a dosis que resultan fuertemente presoras por una vena del miembro. Por otra parte, otros autores han verificado un rápido metabolismo de la droga, de tal suerte, que a las 24 horas de la administración, solo se comprueba en el cerdo fracciones de microgramo por gramo de hígado.

Estimamos que muchas de las acciones descriptas podrían ser motivo de una investigación exhaustiva con vistas a su utilización con fines prácticos en casos clínicos de depresión respiratoria y cardiovascular.

CONCLUSIONES

Se estudió la acción del Tetramisol por vía intravenosa en perros anestesiados y no anestesiados.

En el primer caso, la droga reveló poseer una marcada acción presora, estimulante de la respiración y depresora de la musculatura intestinal.

En el animal no anestesiado, el Tetramisol estimula el sistema nervioso central, desencadenando hiperexcitabilidad y convulsiones tónico-clónicas.

Estos efectos son similares a los de muchas aminas simpatomiméticas.

La intensidad de las respuestas obtenidas por administración intravenosa, contrasta con la ausencia de las mismas por vía oral o subcutánea, lo que confirmaría la rápida metabolización que sufre el compuesto en el organismo.

SUMMARY

Dl - 2, 3, 5, 6 - tetrahydro - 6 - phenylimidazol [2,1—b] thiazole hydrochloride (Tetramisole) injected by intravenous route in dogs, elicits a strong and substained rise of arterial blood pressure. Increase of both frequency and amplitude of respiratory movements was also observed. On intestinal motility the drug exhibits a relaxing effect and counteracts the action of colinergic agents.

In non anethetized dogs, Tetramisole stimulates the central nervous system, leading to convulsions and hyperexcitability.

The lack responses by oral or subcutaneous routes, indicates that the drug is quickly inactivated into the body.

The A.A. suggest the practical use of the drug as an antagonist of depressants on respiration and cardio-vascular system.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1) WALLEY, J. K. (1966). — The Vet. Rec., Vol. 78: Nº 1.

2) GIBSON, T. E. (1966). — The Vet. Rec., Vol. 79: Nº 14.

4) BURN, J. H. & RAND, M. J. (1958). — J. Physiol. 144:314.

5) MAXWELL, R. A.; POVALSKI, H. PLUMMER, A. J. (1959). — J. of Physiol. 125:178.

6) HARRISON, D. C. & CHIDSEY, C A. (1962); Circulation Res. 10: 390.