

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XLI

15 DE JUNIO DE 1951

NUM. 5

## REVISIONES DE CONJUNTO

### EL BLOQUEO MEDICO DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y SU UTILIDAD CLINICA

R. ALCALÁ NÚÑEZ.

Clinica Médica Universitaria e Instituto de Investigaciones Médicas. Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Desde muy antiguo son conocidas las posibilidades de bloquear el sistema nervioso simpático a diversas alturas mediante la administración de determinados fármacos. Con todo, el bloqueo completo del sistema nervioso simpático sólo se ha podido lograr en fecha relativamente reciente, razón por la cual juzgamos interesante hacer una parcial revisión de los progresos que en estos últimos años se han hecho en tan interesante materia.

Desde que DALE en 1906 describió el fenómeno que lleva su nombre, de la inversión de la acción presora de la adrenalina, por medio de una previa inyección de ergotamina, pocos eran los avances que en este campo se habían efectuado, hasta que la incorporación a la clínica y a la terapéutica en fecha relativamente reciente de la dibenamina, benzodioxanas, etc., han venido a llenar el hueco que en esta materia se dejaba sentir.

El bloqueo de la acción simpática puede tener lugar, esquemáticamente hablando, en lugares diferentes, y así nos encontraremos con que unos fármacos bloquearán los impulsos nerviosos *en los ganglios*, como por ejemplo el tetraetilamonio, mientras que otros, los propiamente bloqueantes adrenérgicos, como los imidazoles, benzodioxanas, haloalkilaminas, etc., inhiben con carácter específico algunas *respuestas de las células efectoras* a la epinefrina o al estímulo simpático. Existen también otras posibilidades bloqueantes, que no serán naturalmente incluidas en esta revisión, cuales son por ejemplo las de los fármacos que actúan en virtud de la depresión central que causan, por ejemplo los barbitúricos, o la de los que actúan sobre las neuronas periféricas, como son por ejemplo los anestésicos locales.

Las cosas, con todo, no tienen ni mucho menos este rigor esquemático, y así, hace sólo unos meses, SIEMS y ROTTENSTEIN<sup>1</sup>, mediante la perfusión de cabezas y

patas aisladas, han visto que mientras el priscol tiene una acción vasodilatadora periférica exclusivamente local, el cloruro de tetraetilamonio tiene, además de su actuación sobre el nervio, una acción hasta ahora no sospechada de vasodilatador periférico local, efecto este último que no puede explicarse por los mecanismos conocidos de actuación de la droga. Y si de la forma pasamos al lugar de actuación, veremos que las cosas no son tampoco tan esquemáticas, y así DOROTHEA LOOFBOUROW y PALMER<sup>2</sup> señalan recientemente cómo algunos de estos bloqueantes, por ejemplo el tetraetilamonio, junto a su acción bloqueante del simpático, tiene una acción marcada bloqueante del parasimpático; otros, como la dihidroergocornina, tienen junto a su acción central una marcada acción periférica y sobre el corazón, y finalmente otros, por ejemplo el priscol, son simpaticomiméticos o simpaticolíticos, dependiendo de las dosis empleadas y de la reacción del paciente.

Con todo, con el fin de dar un mayor orden a la exposición, admitiremos la separación que estableciamos anteriormente entre los fármacos que verifican el bloqueo ganglionar y los que verifican lo que NICKERSON llama bloqueo adrenérgico, es decir, el bloqueo de las respuestas de las células efectoras y del impulso nervioso simpático, por el mecanismo que en su momento describiremos. Así, pues, en un primer apartado trataremos de los que, como la dibutolina o los derivados del metonio, bloquean los ganglios, y en un segundo hablaremos de los bloqueantes adrenérgicos "sensu strictu", para finalmente comentar en un tercero algunas de las aplicaciones clínicas, además de aquellas a que haremos referencia a lo largo de la exposición del trabajo. Hemos juzgado interesante, para mayor claridad, resumir en un cuadro sinóptico comparativo las principales propiedades de los bloqueantes más caracterizados (véase el cuadro).

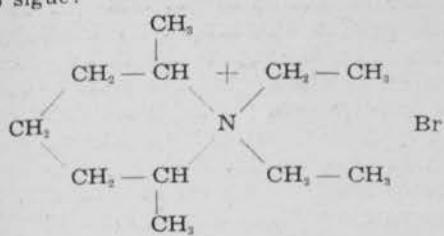
#### A) BLOQUEANTES GANGLIONARES.

Varios son los agentes capaces de dar este tipo de bloqueo; el más usado de todos ellos es el tetraetilamonio, pero existen otros que tienen acción más acusada o menores efectos colaterales. Describiremos por separado, siquiera sea brevemente, los más importantes de estos cuerpos, deteniéndonos más en el tetraetilamonio.

## PRINCIPALES EFECTOS DE LOS FARMACOS BLOQUEANTES

	Dibenamina	Priscol	Benzodioxanas	Ergotamina	T. E. A.
Sobre corazón:					
Sobre miocardio .....	Depresión débil y pasajera.	Muy estimulante.	Gran depresión.	Gran depresión.	
Sobre arritmia por epinefrina .....	Previene arritmias por epinefrina y ciclopropano.	Previene arritmias por epinefrina y ciclopropano.	Previene arritmias por epinefrina y ciclopropano.	Previene arritmias por epinefrina y ciclopropano.	
Cronotrópica de epinefrina .....	No bloq. en mamíferos. Sí en anfibios.	No bloq. la taquicardia.	No bloq. en mamíferos. Sí en anfibios.	No bloq. en mamíferos. Sí en anfibios.	
Sobre coronarias .....	No altera.	Vasodilatación.		Vasodilatación.	
Sobre aumento flujo coronario por epinefrina .....	No altera aumento.	Lo potencia.			
Sobre la respuesta adrenérgica de intestino .....	Efecto casi nulo.	Inhibición muy ligera.	Bloqueo.	Bloqueo o inversión.	Bloqueo no valorable por acción directa.
Sobre la respuesta adrenérgica de útero .....	Efecto muy pequeño.	No bloqueo.	No bloqueo.	A veces bloqueo o inversión.	
Sobre respuesta adrenérgica vascular.	Efecto pequeño.	Respuesta no afectada.	Respuesta no afectada.	Respuesta no afectada.	No valorable por acción directa.
Acción sobre músculo liso .....	Efecto pequeño.	Gran estímulo.	Estímulo ligero.	Gran estímulo.	
Sobre la respuesta glicémica adrenérgica .....	Inhibición ligera o nula.	Poco valorable por acción directa.	Inhibición ligera.	Fuerte inhibición.	
Acción sobre el riñón .....	Disminuye flujo de plasma. No se altera la filtración glomerular. Inhibe.			Disminución flujo sanguíneo y a veces de filtrado glomerular. Inhibe.	Disminución flujo sanguíneo y a veces de filtrado glomerular. No inhibe (?). Disminuye la acidez. Aumenta el flujo. Previene estímulo pre-ganglionico.
Acción sobre los reflejos del seno ..		Estímulo.			
Sobre secreción gástrica .....		Aumenta el flujo.			
Sobre circulación digital .....					
Sobre membrana nictitante .....	Bloquea acción adren.				
Sobre nervios:					
Hipertens. por asfixia vago .....					
Hipertens. estímulo eléctrico vago.	Respuesta bloqueada.				
Respuesta a estímulo esplácnico ..	Bloqueada.				
Sobre piel .....	Anula el efecto de la adrenal.				
Sobre respuesta sudoral .....	Disminuye.				
Caracteres del bloqueo:					
Especificidad .....	Muy grande.	Grande.	Grande.	Mediana.	Grande.
Potencia .....	Muy alta.	Alta.	Alta.	Mediana.	Alta.
Duración .....	Muy amplia.	Media.	Escasa.	Escasa.	Media.
Modo de acción .....	Bloqueo adrenérgico "sensu strictu".	Bloqueo adrenérgico "sensu strictu".	Bloqueo adrenérgico "sensu strictu".	Bloqueo adrenérgico "sensu strictu".	Bloqueante ganglionar.
Sobre presión arterial .....	Hipotensión.		Hipotensión.	y acción central.	Hipotensión.

1. El SC-1950.—Es un agente bloqueante de los últimamente descritos. Es el bromuro 2,6-dimetil, 1,1-dietil piperidium, tiene una eficacia considerable y su fórmula es como sigue:



En el bloqueo del ganglio simpático cervical superior del gato desarrolla una potencia que es de cinco a siete veces superior a la desarrollada por el bromuro de tetraetilamonio. También es más potente que este último en el bloqueo del nervio pélvico (parasimpático) del perro.

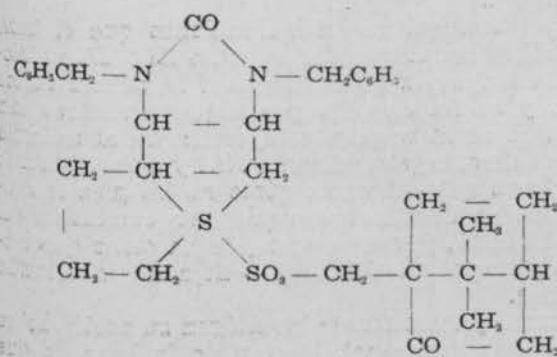
COOK, HAMBURGER y BIANCHI<sup>3</sup> ven que disminuye el tono del intestino y la contractibilidad del mismo en perros anestesiados y no anestesiados tras una fase previa en la cual aumenta el tono. Curiosamente se observa que este efecto es mayor en el músculo circular que en el longitudinal del ileon de perro no anestesiado. En el ileon de conejo no tiene casi efecto en el espasmo provocado por la acetilcolina.

La inyección intravenosa en perros anestesiados produce una disminución de presión que es más prolongada en aquellos animales en los cuales se logró la anestesia mediante la administración de fenobarbital que en aquellos otros que fueron anestesiados con éter. A grandes dosis tiene efectos similares al curare en conejos y perros no anestesiados.

La acción circulatoria de este bloqueante ha sido vista por LONGINO, CHITTUM y GRIMSON<sup>4</sup>, los cuales describen que además de provocar descenso de la tensión arterial esta droga previene los reflejos vasomotores, y además confirman la acción intestinal e indican que su administración es causa de midriasis y sequedad de mucosas y en ocasiones origina incluso convulsiones. Todas estas acciones son invertidas por la prostigmina.

Las dosis tóxicas no son muy considerables, pues se ha podido valorar que la LD-50 por vía peritoneal, para el ratón, es de 40 mg./Kg. de peso, mientras que por vía digestiva esta dosis asciende hasta 365 mg./Kg. Para la rata, la dosis tóxica por vía gástrica es de 2.000 mg., y para el perro, si la administración tiene lugar por vía endovenosa, la dosis requerida es sólo de 20 ó 25 miligramos.

2. Derivados del tiofano.—Descritos por LOWELL, RANDALL, PETERSON y LEHMAN<sup>5</sup>. El fundamental de todos ellos es el Nu-2222, que es el d-3,4(1'3'dibenzil-2-Keto imidazolido)1-2-trimétilene-tiofanio d-canfosulfonato, o sea que es el:



Respecto a sus acciones farmacológicas, hemos de decir que tiene acción bloqueante y unos efectos hipotensores al igual que lo que ocurre con el bromuro de tetraetilamonio, pero que es más potente que éste, puesto que tiene una potencia unas treinta veces mayor y una duración doble que la del tetraetilamonio.

Se han hecho experiencias en perro, gato y mono, y se ha visto que en ellos bloquea la transmisión en el

ganglio cervical superior y que inhibe la acción vagal sobre el corazón y el reflejo presor del seno carotídeo. El efecto presor puede ser superado por la epinefrina y dosis altas de neostigmina.

Esta droga no tiene acción curariforme y tiene tan sólo un ligero efecto en el tono del intestino, si bien es cierto que a grandes dosis inhibe la motilidad gástrica.

Su toxicidad es unas dos o cuatro veces mayor que la del tetraetilamonio en ratones, ratas y conejos, pero en el perro esta toxicidad está extraordinariamente aumentada, siendo este animal muy sensible a dicha droga, hasta el extremo de que en él la toxicidad del Nu-2222 es unas setenta y cinco veces mayor que la del tetraetilamonio. Los efectos letales que causa y las hemorragias pueden ser inhibidas por los antihistamínicos y agentes antiheparínicos.

3. La dibutilolina.—Es el sulfato dibutil-uretano de dimetiletil β-hidroxietil amonio. La acción bloqueante de este compuesto es estudiada por GRUHZIT y MOE<sup>6</sup> en lo que se refiere fundamentalmente a su acción circulatoria, y por BONEY CROW<sup>7</sup> en lo que se refiere a su acción sobre el tracto digestivo.

Esta droga produce, al igual que el TEA, disminución del trabajo cardíaco, junto con disminución de la presión arterial, y disminución o aún abolición de la respuesta presora a la oclusión carotídea. Produce al mismo tiempo un aumento del flujo femoral, y por lo que respecta a su interferencia con otras drogas suprime el efecto presor de la nicotina y asimismo el de la acetilcolina, mientras que potencia el efecto presor de la epinefrina.

GRUHZIT y MOE dicen haber visto claramente que todas estas acciones son debidas a actuar la droga como bloqueante de la transmisión ganglionar.

4. Compuestos de metonio.—Entre los bloqueantes ganglionares usados en terapéutica son quizás los compuestos de metonio los más generalizados, al lado de los del tetraetilamonio (TEA). Su farmacología ha sido bien estudiada por PATON<sup>8</sup> y<sup>9</sup> BARLOW e ING<sup>10</sup>. Investigando sobre esta serie se ha podido demostrar cómo algunos de ellos, sobre todo el C-5 y el C-6, tienen acción bloqueante ganglionar. Su potencia es menor y la instauración de su acción bloqueante es más lenta que la del ioduro de TEA, pero tiene sobre éste la ventaja de que su duración es tres o cuatro veces superior a la causada por este compuesto.

El etileno bistrietyl, como test en la perfusión del ganglio cervical superior del gato, tiene una actividad que se puede cifrar en la tercera parte de la del TEA. Los compuestos de trietileno y pentametilenotrieno, por su parte, son inactivos o casi inactivos. Uno de los compuestos de la serie, el decametileno 1:10 bistrimetilamonio diioduro, llamado C-10, tiene una potencia unas diez veces superior a la del TEA en lo que respecta a su función bloqueante ganglionar. Los más empleados en este sentido son, con todo, el ioduro de pentametonio o C-5, que se representa con las iniciales P. M. I., y el ioduro de hexametonio o C-6, que se representa con el anagrama H. M. I.

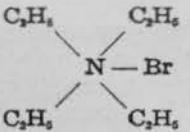
KAY y SMITH<sup>11</sup> han visto cómo el H. M. I. causa una disminución de la secreción y de la motilidad gástrica, por lo cual su uso podría ser efectivo en el úlcus gastroduodenal, pues de su estudio de diez enfermos con úlcera gastroduodenal ven cómo la disminución en la secreción de clorhídrico es muy notable, pudiendo llegar incluso a la aclorhidria. La droga modifica también la respuesta secretora a la hipoglucemia insulínica, aunque no altera la respuesta a la histamina. Reduce además el volumen y la acidez de la secreción gástrica nocturna, todo lo cual abona en favor de su uso terapéutico en dichos procesos ulcerosos.

La administración de este compuesto puede ha-

carse por vía intramuscular o intravenosa, según las directrices que da TURNER<sup>12</sup>, que describiremos en la parte dedicada a la terapéutica. Baste decir aquí que según se desprende de los trabajos de cuantos se han ocupado en ello, estos compuestos producen, tanto en sanos como en hipertensos, según indican ARNOLD y ROSENHEIM<sup>13</sup>, una acción vasodilatadora similar a la del TEA, si bien es de mayor intensidad y más duradera. ARNOLD, GOETZ y ROSENHEIM han estudiado la acción del P. M. I. en la circulación periférica, y han visto cómo la inyección intravenosa de 40-50 mg. en treinta segundos da una vasodilatación periférica al minuto, en sanos, que dura una hora aproximadamente, mientras que en los enfermos hipertensos no se aprecia ninguna modificación. Para ver el efecto vasodilatador utilizan un pletismógrafo óptico digital. BURT y GRAHAM<sup>14</sup>, por su parte, han estudiado la acción del ioduro de penta y hexametonio en la circulación periférica y secreción sudoral.

En ocasiones se han descrito efectos colaterales graves, si bien las manifestaciones más corrientes consisten en alteraciones gastrointestinales ligeras, otras veces una vaga caída del estado general y otras sequedad de boca y ligera disminución de la visión. Pero el efecto colateral de mayor interés es la hipotensión postural, que estudiaremos con algún detalle más adelante. No se ha visto idiosincrasia para esta droga, antes al contrario, en ocasiones hay aumento marcado de la tolerancia a la misma.

5. El tetraetilamonio.—Los derivados del tetraetilamonio (TEA) son quizás los compuestos más usados en la terapéutica de todos los bloqueantes ganglionares. Los usados son los halogenados, fundamentalmente el cloruro y el bromuro. Su fórmula es la siguiente:



Es el TEA uno de los cuerpos, dentro de los bloqueantes del sistema nervioso autónomo, que se conoce desde hace mayor número de años, pues en 1925 ya se habla de él, y así HUNT ya indicaba su acción sobre el músculo liso. La droga tiene una serie de propiedades farmacológicas muy interesantes, y entre ellas un aumento de la capacidad vital y de la ventilación pulmonar por minuto, con disminución de la presión venosa. En riñón, según han demostrado AAS y BLEGEN<sup>15</sup>, la inyección intravenosa de bromuro de TEA produce una disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, acciones que los autores atribuyen a una vasoconstricción renal que sería causada por el TEA. Además de esto produce una disminución aguda de la diuresis acuosa, que a menudo se acompaña de albuminuria y otras alteraciones renales, acciones que se suponen debidas a una acción local del TEA sobre el riñón. Se ha visto cómo la disminución de presión arterial es realmente pequeña, por consiguiente no es lógico pensar que sea ésta la causa de las alteraciones renales. De todas formas la presencia de estas alteraciones obliga a ser muy cautos en el uso de dicho compuesto en enfermos en los cuales exista una disminución de riego en el riñón.

Sobre la secreción y motilidad del estómago también tiene el TEA una acción interesante. Dichas acciones fueron estudiadas por MAC DONALD y SMITH<sup>16</sup>, demuestran que da una disminución de la acidez gástrica en la respuesta secretora a la prueba del alcohol, que evita la respuesta a la hipogli-

cemia, disminuyendo al propio tiempo la respuesta a la histamina. La droga disminuye el volumen y la acidez de la secreción nocturna espontánea y causa un efecto en la motilidad gástrica que es idéntico al causado por la vagotomía. El TEA influye en el intestino aislado, según COLLINS<sup>17</sup>, dando contracciones en el ileon terminal aislado de cobaya. Aumenta la respuesta del ileon a la angiotonina e histamina y disminuye la respuesta al cloruro de bario y a la acetilcolina. La droga no bloquea el efecto del estímulo vagal en el duodeno. El ileon aislado de conejo no tiene una acción clara; en el delgado de perro aislado produce una inhibición, pero ésta no es de excesiva importancia. La cesación del dolor gástrico que causa el TEA es debida más a la acción sobre la motilidad que a la disminución de la acidez. La inhibición de la motilidad intestinal por el TEA ha sido también descrita por BROWN, WOOD y LAMBERT<sup>18</sup>.

Entre las acciones del TEA las provocadas sobre la presión arterial son quizás de las más interesantes. En este sentido es muy interesante el trabajo de HORWITZ y MONTGOMERY<sup>19</sup> sobre la acción de esta droga en la circulación digital. Ven que actúa sólo a dosis altas (400-500 mg. intravenoso) y observan un aumento significativo en el flujo sanguíneo del dedo. Las dosis menores (200-300 mg. intravenosas) dan un aumento del volumen minuto, una disminución de la presión arterial y un aumento de volumen del pulso, junto con una disminución notable de la temperatura oral y rectal. El TEA potencia la hipotensión causada por la nitroglicerina y la hemorragia, potencia el flujo aumentado renal que originan la epinefrina y el isuprel y al mismo tiempo disminuye la acción presora en aquellos animales en los cuales se desarrolló una taquifiliaxia. ASSALI y PRISTOWSKY<sup>20</sup> han estudiado la acción bloqueante causada por el TEA sobre la presión sanguínea, comparándola con la causada por el bloqueo espinal, estudiándolas en mujeres normotensas no embarazadas, en embarazadas sanas y en embarazadas con toxemias gravídicas y en mujeres después del parto. En todos estos grupos ambos efectos fueron completamente paralelos. El mismo ASSALI, con BRUST y GARBER<sup>21</sup>, han estudiado la presión sanguínea comparativamente en embarazadas sanas y otras con toxemias gravídicas, viendo la acción del TEA y del veratrum viride. El TEA se comporta igual en todos los grupos, y ven un comportamiento diametralmente opuesto entre el TEA y el veratrum viride en ambos embarazos, normal y toxémico.

Muy interesantes son las acciones que el TEA tiene sobre las respuestas vagales. El TEA no bloquea la respuesta hipertensora a la asfixia de los vagos, y se ha descrito por algunos autores una inhibición de la respuesta hipertensora al estímulo vagal central, según indican BOVET y BOVET-NITTI<sup>22</sup>. Ya dijimos anteriormente cómo no bloquea el estímulo motor duodenal causado por excitación del vago. El TEA, por otra parte, se ha dicho que bloquea la respuesta tensional refleja de la oclusión carotidea.

RONZONI y REICHLIN<sup>22</sup> investigan su acción sobre la médula suprarrenal. Parten de la base de que siendo el TEA un bloqueante del ganglio autónomo y siendo la médula suprarrenal un ganglio simpático el TEA debe bloquear la epinefrina existente en él, pero con todo el animal quedará sensible a la epinefrina exógena. Se ha visto cómo pequeñas dosis de TEA (1 mg./100 g.) no afectan al ácido ascórbico adrenal, ni se previene su caída debida al tetracloruro de carbono; en realidad se necesitan

dosis mucho mayores para prevenir el estímulo reflejo de las suprarrenales medido por el aumento del azúcar sanguíneo después del estímulo doloroso. Aun 7,5 ó 10 mg. de TEA no fueron bastantes para bloquear la reacción glicémica. Con todo, se ha demostrado cómo el TEA por sí mismo es capaz de bajar el ácido ascórbico adrenal.

JANOWITZ y GROSSMAN<sup>23</sup> ven la acción bloqueante del TEA en los axones que conducen los reflejos a la piel, y así encuentran que el estímulo de pilomoción y asimismo el reflejo sudoral de la inyección de acetilcolina.

ACHESON y PEREIRA<sup>24</sup> han estudiado la acción del TEA sobre la transmisión en el ganglio simpático cervical del gato, y ven que la droga previene la respuesta de la membrana nictitante al estímulo preganglionico, pero no al estímulo postganglionico, y cómo el curare previene la respuesta a la acetilcolina, pero no al cloruro potásico inyectado en el ganglio.

El TEA no se encuentra desprovisto de toxicidad. Según indican GRUHZIT y colaboradores<sup>25</sup>, a dosis altas produce en perros anestesiados la muerte por parálisis respiratoria. En conejos no anestesiados y ratas se produce la muerte después de una fase previa de convulsiones, que se cree deben estar ligadas a la asfixia. La colina protege contra la acción tóxica de esta droga, si bien su protección no es completa. Con todo, causa una disminución en la LD-50 del TEA. Curiosamente se ha observado que la droga no causa ninguna lesión crónica, y así los que sobreviven a la lesión aguda no muestran cambios patológicos.

En el hombre también causa algunas acciones tóxicas, y así se han descrito taquicardia, parálisis de la acomodación, hipotensión postural, disminución de las secreciones salivar, gástrica y sudoral, inhibición del músculo liso de la vejiga, etc.

Sobre la circulación periférica tiene algunas acciones muy interesantes, pues pueden dar lugar a aplicaciones clínicas, y así el TEA produce una vasodilatación en áreas bajo control vasoconstrictor simpático, sobre todo en pies, según se deduce por los cambios de la temperatura de la piel y las alteraciones pletismográficas. La magnitud de la respuesta es menor con sucesivos bloqueos simpáticos o anestesia espinal, quizás debido a que las dosis clínicas no producen interrupción completa de las vías vasomotoras. El TEA bloquea el vasoespasio neuromédico inducido por estímulos presores fríos y el colapso cardiovascular por el estímulo del seno carotídeo hiperactivo. La vasodilatación en las extremidades depende de la integridad de la inervación de las mismas, pues se ha descrito que no se presenta en las extremidades simpatectomizadas. Se pensó primeramente que el TEA tendría acción vasoconstrictora local, pero recientemente se ha demostrado por SIEMS<sup>1</sup> que tiene acción local vasodilatadora.

Respecto del mecanismo de la acción vascular del TEA, PAGE<sup>26</sup> admite que además de influir por su acción bloqueante ganglionar tendría también importancia un estímulo del hígado que liberaría una sustancia similar a la noradrenalina y un estímulo de las suprarrenales con liberación de adrenalina. Ya hemos visto cómo los más recientes estudios de SIEMS demuestran que localmente es vasodilatador en lugar de vasoconstrictor, por lo cual esta sugerencia de PAGE no parece haberse comprobado.

Sobre los quimiorreceptores del seno carotídeo el TEA no tiene acción directa, aunque, según MOE y RENNICK<sup>27</sup> inhibe en el perro los reflejos iniciados en el seno carotídeo y área aórtica sensitiva.

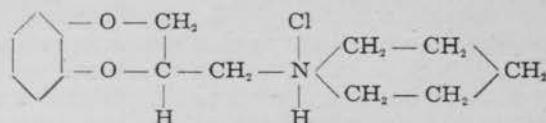
La neostigmina es antidoto del TEA, pues éste bloquea los ganglios por una acción al parecer competitiva con la acetilcolina. Cualquier inhibidor de la colinesterasa sería capaz de superar el bloqueo.

Además de las acciones hasta ahora descritas, el TEA tiene una acción parasimpática evidente, según se desprende de los trabajos de CUOCO y MARCONI<sup>28</sup>, que anestesian gatos con fenobarbital y estimulan las fibras preganglionicas del ganglio ciliar, viendo un bloqueo en la transmisión a través del ganglio. El estímulo de fibras postganglionares reveló bloqueo de la respuesta pupilar con dosis de 10-100 miligramos por kilogramo de peso.

#### B) BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS.

Empleamos aquí la denominación de bloqueantes adrenérgicos en un sentido similar al usado por NICKERSON, debiendo por consiguiente describir dentro de este capítulo una serie de compuestos, todos ellos con una acción común, pero con estructuras químicas y propiedades diferentes, y que para un mayor orden agruparemos en varias series, uniendo aquellos que sean similares en cada una de ellas.

1) Las benzodioxanas.—Según indica GOLDBENGER<sup>29</sup>, han sido muy numerosas las utilizadas. Como prototipo se puede tomar el 933F, cuya fórmula es la siguiente, según indican BACQ y FREDERICK<sup>30</sup>:



Los mecanismos de acción de todos los cuerpos de la serie no son exactamente los mismos para todos ellos, y así BACQ<sup>31</sup> ha descrito cómo el 883F es activo frente a los agentes simpaticomiméticos circulantes y contra el estímulo nervioso, mientras el 933F tiene una respuesta preferente contra los agentes simpaticomiméticos circulantes. En realidad, ambas acciones están presentes en los cuerpos activos de la serie; lo que sucede es que mientras en unos predomina la primeramente descrita, en otros predomina esta última, con lo cual las diferencias que se establecen en el mecanismo de acción son más aparentes que reales.

Del 883F se conocen dos formas activas: la d y la l. La forma l del 883F es unas seis veces más activa que la d en lo que a propiedades bloqueantes adrenérgicas se refiere, pero como contrapartida es aproximadamente dos veces más tóxica que dicha forma.

Las benzodioxanas tienen acción bloqueante adrenérgica específica, y así VLEESCHHOEVER indica cómo no bloquean las respuestas presoras del cloruro potásico, ni del bario, ni la del hiposulfito potásico, ni la de la tetrahidronaftilamina; con todo, se ha descrito una respuesta de la membrana nictitante menor de lo normal a la acetilcolina, cloruro potásico y cloruro cálcico a continuación de la administración de 933F.

Sobre el corazón tienen las benzodioxanas unas acciones muy interesantes. En primer término, JANG ha visto cómo la respuesta del corazón aislado de rana a la epinefrina se inhibe e incluso se invierte por la acción de las benzodioxanas, y efectos similares tienen lugar sobre la acción de las simpatinas en el corazón. SHEN<sup>32</sup> ha llegado a conclusiones similares. Dicha opinión, con todo, no es sustentada por todos los investigadores, y así HIEL y MYERS opinan que tal acción no se produce. Además esto

sucede en los animales inferiores, pero se ha demostrado que en los mamíferos la acción de la epinefrina sobre el corazón no se inhibe específicamente. Por otra parte, hay que tener en cuenta, en ésta como en las otras acciones de las benzodioxanas, que el bloqueo adrenérgico que con ellas se obtiene es bastante débil y puede ser anulado por dosis altas de epinefrina o, como indica HERMANN<sup>33</sup>, más rápidamente aún en presencia de una infusión continua de la misma sustancia. La acción vasodilatadora de la epinefrina no es afectada por el 933F, según indica KATZ<sup>34</sup>, aunque se encuentra algo afectada por el 883F. Finalmente, entre las acciones sobre las respuestas cardiovasculares a la epinefrina citaremos cómo las benzodioxanas, según indican MARSCH y VAN LIERE, bloquean los reflejos cardiovasculares del seno.

Respecto a su influencia sobre la epinefrina inyectada es curioso señalar cómo concentraciones bajas del 933F potencian los efectos de la epinefrina en la oreja de conejo perfundida. Las benzodioxanas no alteran el efecto hemostático de la inyección de epinefrina, y además no protegen cuando se dan por boca contra la toxicidad de la epinefrina en ratas.

En las acciones de la epinefrina sobre el aparato digestivo tienen también las benzodioxanas interesantes acciones, y así el 933F inhibe la relajación causada por la epinefrina en el intestino de rata y conejo, aunque sólo en concentraciones a las cuales también inhibe la acción del cloruro de bario y a las cuales se puede objetar que tendrían una acción directa sobre dicho intestino. En el cobayo la relajación causada por la epinefrina está inhibida por la administración de benzodioxanas, aunque como en el caso anterior ocurre que las concentraciones para ello requeridas causan ya de por sí una acción sobre dicho intestino, según indican HAZARD y VAILLE<sup>35</sup>.

Otro de los órganos sobre los cuales estos compuestos ejercen su acción bloqueante adrenérgica es el útero, y así vemos cómo en el útero de gata no embarazada no tienen casi acción bloqueante sobre la acción de la epinefrina, según indican los que de esta materia se han ocupado.

Las benzodioxanas tienen otras acciones diferentes del bloqueo adrenérgico sobre el músculo liso, corazón y sistema nervioso central, pero su estudio se saldría del enunciado del tema, razón por la cual las suprimimos.

JOURDAN y COLLET<sup>36</sup> han descrito recientemente la acción de las benzodioxanas sobre la hipertensión experimental del conejo, y ven cómo la inyección intravenosa de 10 mg./Kg. de peso de 883F produce en el conejo no anestesiado una hipotensión. El efecto presor de la adrenalina lo encuentran dichos autores disminuido en el conejo no anestesiado y hecho hipertenso por sección de los nervios frenadores, y en ellos la inyección de la benzodioxana produce un mayor descenso de la tensión arterial, pero este descenso es transitorio.

No sólo son estas dos benzodioxanas hasta ahora citadas (883F y 933F) las únicas de la serie en las cuales se ha comprobado acción bloqueante adrenérgica y acciones farmacológicas similares a las descritas, y así VANLERENBERGHE<sup>37</sup> ha experimentado con el 1262F y ha probado su acción sobre vesícula biliar, viendo que es idéntica a la del 883 y 933F, y GOLDEMBERGER usa el 1164F, que comprueba necesita dosis triple que la de las otras benzodioxanas para obtener efecto similar.

2) Los imidazoles.—Entre los fármacos que intervienen en el bloqueo adrenérgico es interesante citar los imidazoles, aunque no tengan en realidad una importancia tan grande como los hasta ahora

citados. El más interesante de toda la serie es el 2 benzil 2 imidazolina, llamado priscol, y que los americanos denominan priscolina. Fue introducido en realidad por HARTMANN en 1939, pero su primera indicación fué la de parasimpaticomimético, en lugar de emplearse como bloqueante adrenérgico como se emplea en la actualidad. Tiene una serie de acciones farmacológicas del mayor interés, de entre las cuales citaremos en primer término las acciones sobre el sistema cardiovascular como más representativas de su eficacia bloqueante. En este sentido, HORTWITZ y MONTGOMERY<sup>19</sup> han podido observar cómo la inyección intravenosa de priscol, aun a dosis moderadas, produce un aumento definitivo, aunque pequeño, del flujo sanguíneo a través de los dedos. El volumen minuto del corazón no sufrió cambios significativos, aunque se pudo observar un ligero aumento de presión arterial. Al mismo tiempo el volumen del pulso no tuvo modificaciones apreciables. Entre otras respuestas vasculares, otros investigadores encuentran acción directa vasodilatadora, como por ejemplo ve AHLQUIST<sup>38</sup> mediante una técnica de perfusión. La importancia de su acción periférica sobre el sistema arteriovenoso ha sido puesta de manifiesto por LILJESTRAND<sup>39</sup> y GRIMSON y colaboradores<sup>40</sup>, demostrando que es capaz de causar vasodilatación en extremidades simpatectomizadas.

AHLQUIST ha visto, por su parte, cómo la inyección de priscol produce un curioso efecto vasodilatador de las coronarias.

El priscol tiene una acción evidente bloqueante de las respuestas a la inyección de epinefrina. CHESS y YONKMANN<sup>41</sup> han visto la inhibición por el priscol de la respuesta presora de la epinefrina inyectada. Las contracciones provocadas por la epinefrina en el útero del conejo "in vitro" y de perra embarazada "in vivo" son también anuladas e incluso invertidas por el priscol. La administración peroral de priscol protege al ratón contra la intoxicación por epinefrina. HERMAN y VIAL<sup>42</sup> han demostrado cómo el priscol por si solo da un aumento de la glucosa en la sangre, razón por la cual es menos valorable la evidente influencia que la droga tiene sobre la acción hiperglicemiantre de la epinefrina. El bloqueo adrenérgico tiene una duración relativamente pequeña, y además es sobrepasado por la administración de dosis grandes de epinefrina, razón por la cual este bloqueo no es tan bueno evidentemente como el que proporcionan algunos otros de los fármacos bloqueantes que estudiaremos a continuación.

Sobre las respuestas a los estímulos eléctricos de los nervios tiene también el priscol una intervención evidente bloqueante de muchas de ellas, y así vemos, por ejemplo, cómo se ha descrito la anulación del efecto del estímulo esplácnico en el gato, según comprueban HERMAN y JOURDAN<sup>43</sup>, y asimismo se encuentra descrita en la literatura la inhibición de la respuesta presora vagal por estímulo eléctrico del cabo central del vago. En cambio, la midriasis causada por el estímulo simpático cervical no se altera por la administración de priscol.

Anteriormente veímos la respuesta vascular a la administración de priscol. Sobre el corazón se ha descrito la potenciación de la acción estimulante y de la vasodilatación coronaria causada por la epinefrina. Además, el priscol no inhibe el efecto taquicárdico que causa la epinefrina y protege al miocardio, previniendo las arritmias causadas por el ciclopropoepinefrina.

Anteriormente veímos la acción del priscol sobre la respuesta a la epinefrina del útero de conejo

"in vitro" y perra embarazada "in vivo"; pues bien, la respuesta del útero de gata no embarazada, perro y cobaya se ve que, contrariamente a lo que indicábamos unas líneas más arriba, no está invertida por la administración de priscol cuando se inyecta epinefrina.

Sobre la respuesta intestinal a la epinefrina también ha sido estudiada la acción bloqueante del priscol, y así se ha visto cómo inhibe débilmente la relajación provocada por la epinefrina de algunos ileon de conejo, y asimismo de intestino de gato, tanto "in vivo" como "in vitro", aunque esta última requiere el uso de grandes dosis.

Se ha visto también como acción bloqueante adrenérgica la inhibición de la respuesta a la epinefrina del preparado de Löwen-Trendelenburg.

Además de la acción bloqueante adrenérgica el priscol tiene otra serie de acciones no adrenérgicas en el organismo humano, pero su estudio nos desviaría de la ruta que nos hemos marcado en la presente revisión, razón por la cual no entramos en él.

b) El C. 7337.—No es sólo el priscol el único de los componentes de esta serie que tiene acción bloqueante adrenérgica, y así vemos que esta acción es desarrollada por el 2(N,p-tolil(m'hidroxifenil)aminometil), que es la fórmula que dan JONES y WALKER como correspondiente al cuerpo denominado C. 7337. Según indican estos autores y RICHARDSON<sup>46</sup>, el bloqueo adrenérgico que se consigue "per os" es 1/5 del conseguido con la inyección de esta droga, habiendo visto además cómo tras la inyección de la misma la cantidad eliminada por la orina es mayor que la eliminada tras la administración peroral.

Contrariamente a lo que veíamos que ocurría con el priscol, esta droga bloquea la acción midriática que se produce por el estímulo del simpático cervical. Es más potente que el priscol en el bloqueo adrenérgico, aunque su acción es de escasa duración, y es sobrepasada por las dosis altas de epinefrina. Por sí mismo no tiene acción sobre la presión arterial sanguínea, aunque las dosis iniciales de 1 mg./Kg. de peso o más dan unas ligeras caídas de presión que en ocasiones, según indican WALKER y WILSON van seguidas de elevación de la misma. Sobre el ileon de cobaya el estímulo "in vitro" es mucho menor que el observado para una dosis igual de priscol, si bien "in vitro" el intestino es estimulado por su acción. Efecto característico de este fármaco es la inhibición de la acción epineférica sobre las vesículas seminales del cobaya "in vitro".

3) Derivados del cornezuelo.—Son ya clásicos en el campo del bloqueo adrenérgico, como lo demuestra el conocido fenómeno de DALE. Varios han sido los derivados alcaloideos y sus compuestos dihidrogenados que se han ensayado como bloqueantes, y entre éstos, además de la dihidroergotamina (D. H. E.), tenemos, según FREIS, STANTON y WILKINS<sup>45</sup>, la dihidroergocornina (D. H. O. 180), la dihidroergocriptina (D. H. K. 135) y la dihidroergocristina (D. C. S. 190).

No todas las sustancias derivadas del cornezuelo, ni siquiera todos los alcaloides, tienen acción bloqueante adrenérgica, por lo cual nos limitaremos en esta descripción a enumerar los más importantes entre los que se han descrito que poseen esta acción.

Propiedades farmacológicas. Son interesantes para poder valorar las características de su bloqueo adrenérgico, y así estudiaremos primero la acción sobre el aparato cardiovascular, viendo ante todo la acción bloqueante a las respuestas presoras por inyección de epinefrina, y luego a la acción de la epinefrina sobre el corazón. La acción bloqueante sobre la vasoconstricción adrenalínica es evidente, aunque algunos autores indican que dicha acción

puede no tener lugar a través de un bloqueo adrenérgico, sino que tenga como causa la depresión que estos cuerpos producen en el sistema nervioso central. Sus acciones sobre el corazón son también muy características. Dejando aparte su acción bradicárdica por estímulo vagal, puesto que se suprime con la vagotomía, hemos de describir con respecto a su acción bloqueante adrenérgica cómo no inhibe la respuesta cardíaca a la adrenalina, acción sobre todo notoria con los dihidroderivados, y cómo en dosis incluso elevadas no previenen la acción cronotrópica e inotrópica de esta sustancia. Esto tiene lugar en el corazón de mamíferos tan solo, pues en el de rana no sólo anula, sino incluso invierte la acción de la epinefrina. En este sentido la dihidroergocornina es más activa que la dihidroergotamina. Tanto esta última como la anterior previenen, según indican BENNET, DHUNER y ORTH<sup>46</sup>, las irregularidades que aparecen en el trabajo cardíaco durante la anestesia por el ciclopropano. Estos autores han estudiado la acción del D. H. E. 45 y el D. H. O. 180, en este sentido, en perros y monos. Han visto cómo la D. H. O. 180 es, similarmente a lo que ocurría en el corazón de rana, más activo como protector en estos dos tipos de animales. Han visto también cómo se obtiene una regularización de las arritmias que aparecen en el Macacus Rhesus durante la anestesia con ciclopropano. Respecto a su utilidad en clínica humana, los autores han estudiado su comportamiento en 23 enfermos, pero por la disparidad de los resultados obtenidos no se atreven a hacer deducciones.

Respecto del comportamiento de la dihidroergocornina sobre el riñón hay un interesante trabajo de CROSLEY y CUMMINS<sup>47</sup>, los cuales estudian el efecto hemodinámico renal en hombres, comparando los sanos con los hipertensos, por ver de obtener alguna diferencia de comportamiento entre ambos. Dan 0,5 mg. a cinco normales y a cinco hipertensos y ven una disminución del flujo renal de plasma efectivo, y en ocasiones una pequeña disminución en el volumen del filtrado glomerular, persistiendo unos sesenta minutos, interpretando todo ello como la consecuencia de una vasoconstricción renal y un aumento de la resistencia vascular. Los efectos observados son similares en el grupo de los normales y en el de los hipertensos.

Respecto a otras acciones bloqueantes de la administración de epinefrina es interesante señalar cómo inhiben la acción de la epinefrina sobre vesículas seminales y útero, pero en distinta proporción, y así el útero de algunas especies no sufre bloqueo adrenérgico por lo que a sus respuestas inhibidoras respecta, hecho que es particularmente notable en el útero de gata no embarazada. En útero de conejo, por el contrario, la respuesta excitadora adrenérgica es bloqueada por la ergocornina, si bien con menos intensidad que el bloqueo conseguido por la ergotamina. Los derivados dihidro son en este sentido de mayor actividad que sus alcaloides.

Sobre las respuestas adrenérgicas del aparato digestivo tienen también acción estos cuerpos, y así los dihidroderivados son antagonistas de la respuesta del intestino aislado de conejo a la epinefrina. La ergotamina, por su parte, aumenta la motilidad del intestino intacto.

Otras acciones interesantes de estos cuerpos son las que se ejercen sobre la respuesta hiperglícémica provocada por inyección de epinefrina, la cual es bloqueada por ellos, siendo la dihidroergotamina dos veces más potente que la ergotamina en el bloqueo de esta respuesta. Asimismo tienen estos

cuerpos otra acción interesante, es la que se ejerce sobre la circulación cerebral, estudiados por HAF-KENSCHIEL y CRUMPTON<sup>48</sup>, que no exponemos por no tener relación directa con su acción bloqueante adrenérgica, y que también han estudiado CRUMPTON y MOYER<sup>49</sup>.

Otro efecto de interés de estos cuerpos es la potenciación del efecto de las respuestas a los simpaticomiméticos en algunas condiciones, lo que es sobre todo evidente en las anestesias por barbitúricos. Tampoco insistimos en ella por no desviarnos del enunciado del tema. Los compuestos que estamos estudiando además inhiben a grandes dosis la respuesta de la membrana nictitante del gato por estímulo del simpático cervical. KONZETT<sup>50</sup> ha visto además cómo los alcaloides de esta serie no tienen acción sobre el efecto de la acetilcolina en el ganglio.

Respecto a la duración del bloqueo adrenérgico que causan estos cuerpos hemos de hacer constar cómo dura bastante menos tiempo que sus otras acciones farmacológicas, lo cual es un obstáculo a su empleo como bloqueantes.

4) Yohimbina.—La yohimbina ha sido otra de las drogas empleadas para provocar el bloqueo que nos ocupa, si bien su uso en la clínica es completamente nulo. Bloquea tanto las acciones de la adrenalina como el estímulo nervioso, según han visto YONK y STILWELL<sup>51</sup>.

Sus acciones farmacológicas han sido bien estudiadas. En primer término, sus acciones sobre sistema cardiovascular. Suprime, según indican TOURNADE y CHARDON<sup>52</sup>, los reflejos carotídeos, acción que ha sido vista también por CACHERA<sup>53</sup> en el hombre. También ha sido descrita la anulación del efecto hipertensor del estímulo vagal central y el efecto presor de la oclusión carotídea. Sobre el corazón, por su parte, no protege contra la acción cronotrópica e inotrópica de la epinefrina, pero en cambio previene la fibrilación auricular causada por cloroformo-epinefrina. Al mismo tiempo disminuye, pero no invierte, la respuesta al corazón de rana de la epinefrina.

Sobre el aparato digestivo tiene acción bloqueante de la respuesta a la epinefrina del intestino aislado del conejo y gato.

Respecto de otras acciones bloqueantes adrenérgicas de la yohimbina hemos de citar el de la respuesta del músculo liso a la epinefrina, singularmente notable en el ocular.

Se han usado también como bloqueantes ganglionares otros compuestos de la yohimbina, pero no tienen mayor importancia clínica ni experimental que esta última.

5. Otros bloqueantes adrenérgicos de menor uso práctico.—Han sido bastantes los cuerpos que se han encontrado provistos de acción bloqueante adrenérgica, si bien los más importantes de los conocidos son los enumerados con anterioridad. Con todo citaremos, siquiera sea de pasada, estos otros cuerpos o sustancias, enumerando sólo los que tienen acción bloqueante más activa, pues la enumeración de todos haría interminable la lista.

Estos cuerpos son, principalmente: La quinina y la quinidina, según indica HIATT<sup>54</sup>, el cual ha visto cómo esta droga tiene efectos que califica de simpaticolíticos, antagonizando los efectos circulatorios de la inyección de adrenalina y el estímulo en perros del esplácnico. Ve esta acción incluso administrando la droga por vía oral. Las isoquinolinas, algunas de las cuales tienen acciones bloqueantes, sobre todo los compuestos N alifáticos sustituidos, y entre ellos algunos con radicales amídicos en su molécula. La droga conocida con el nombre de meperidina, el Nu-1196, Nu-2206, etc., según indican GRUBER, KWANG SOO LEE, etc.<sup>55</sup> y<sup>56</sup>, al antagonizar la acción de la epinefrina en útero. Algunas de estas drogas son igualmente efectivas o más efectivas aún frente a las respuestas a la acetilcolina y a la histamina, lo cual, según NICKERSON, sugiere que su acción bloqueante adrenérgica sólo aparecería a concentraciones que suprimen toda reactividad de las células efectoras.

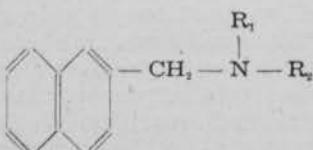
Se ha descrito también la acción bloqueante de alcaloides derivados de árboles australianos del género Alstona, por ejemplo por WAKIN<sup>57</sup>. También se ha descrito, por RAIMOND<sup>58</sup>, la acción bloqueante de la boldina, y asimismo está descrita la de la bulbocapnina. DELAS y STANISLAS<sup>59</sup>, por su parte, han descrito la acción bloqueante de un extracto de Gallium Aparina.

6) Compuestos amídicos que tienen acción bloqueante adrenérgica.—Dividiremos este grupo, para su mejor estudio, en varios apartados, pues son numerosos los compuestos amídicos que tienen acción bloqueante adrenérgica, algunos de ellos bastante activa. Agruparemos estos compuestos en series, en cada una de las cuales incluiremos aquellos compuestos que tengan afinidad estructural, y así describiremos:

a) Las naftalenometilaminas.—Son varios los cuerpos de esta serie cuya acción bloqueante adrenérgica ha sido descrita, algunos de ellos, como por ejemplo el SY.28, tienen una acción bloqueante, según después veremos, de cinco a ocho veces más potente que la dibenamina. Queda con esto dicho el gran interés que estos compuestos pueden tener como bloqueantes adrenérgicos. Entre los más importantes de la serie tenemos los siguientes:

El SY.28, que es el bromohidrato de  $\alpha$ -naftalenometil,  $\beta$ -bromoetilamina, según la fórmula que dan FREYBURGAR, GRUHZY y MOE<sup>60</sup>, los cuales han estudiado algunas de las propiedades más interesantes de este bloqueante adrenérgico y han visto que seccionando la médula cervical del perro y haciendo un estímulo en la zona lumbar obtenían un aumento considerable de la tensión arterial. Esta hipertensión así lograda no pudieron anularla mediante el tetraetilamonio, el cual sólo la disminuía; ni tampoco mediante el yoduro de pentametonio, y solamente se inhibía por la administración de SY.28 o mediante la sección de las raíces ventrales, lo cual parecería indicar que es ésta la vía efectora del estímulo. LAST, RODRIGUEZ y PITESKY<sup>61</sup>, por su parte, han estudiado también la acción del SY.28, pero así como los anteriores la comparan con dos agentes que, según veíamos páginas atrás, eran bloqueantes ganglionares, éstos la comparan con el bloqueante adrenérgico más típico, es decir, con la dibenamina. Prueban dichos autores el efecto del bloqueo adrenérgico en la acción cutánea de la epinefrina y ven cómo ambos bloqueantes, que son capaces de absorberse por la piel intacta de conejo, bloquean la vasoconstricción provocada por la adrenalina puesta intracutáneamente. Por esta vía el SY.28 es cinco veces más potente que la dibenamina. Pero si existe diferencia de acción por este proceder, mayor todavía es el que existe por la administración de estas drogas intravenosamente, habiendo visto estos autores cómo la administración intravenosa de SY.28 se muestra ocho veces más potente que la dibenamina en la prevención de la vasoconstricción causada por la administración intracutánea de la adrenalina. DRILL y HAYS<sup>62</sup> han visto finalmente una acción protectora contra las arritmias por epinefrina y ciclopropano.

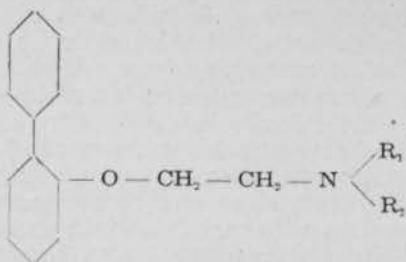
Otros compuestos de esta serie con propiedades similares son el SY.14 y el SY.18, descritos por LOEW y MICETICH<sup>63</sup> entre los derivados del N(2-haloalkil) 1 naftaleno metilamina. Sus fórmulas químicas son, respectivamente, el N 2 cloroethyl n etil,1-naftalenometilamina, la del SY.14, y el bromuro análogo la del SY.18, y el radical, del cual derivan ambos cuerpos, se representa de la siguiente manera:



En él, R<sub>1</sub> está constituido por un alquil, alkiloxi o cloralkil, y R<sub>2</sub> por un bromo o cloroalkil.

b) Derivados de la 2(2-bifenoxi) 2'-clorodietilamí-

nas.—Se han estudiado también esta otra serie de derivados amfínicos, cuyo radical común es el siguiente:



En él,  $R_1$  representa un alquil y  $R_2$  representa un cloroalquil. LOEW y MICETICH<sup>64</sup> son también los autores que han estudiado mejor estos derivados, entre los cuales los más importantes son el SY.30, el SY.8 y el SY.74. Tienen todos ellos acción bloqueante adrenérgica moderada, en ratones y perros, y tienen además una curiosa acción antagonista de la histamina, disminuyendo en perros la acción presora de dicha sustancia. Respecto de otras actividades farmacológicas, hemos de citar cómo en perros la acción depresora de la respiración causada por la acetilcolina no está inhibida por esta serie de aminas.

c) Las bezhidrilaminas.—De constitución parecida a la de la dibenamina, razón por la cual han sido investigadas sus propiedades bloqueantes adrenérgicas, según indican LOEW, ACHEMBACH y MICETICH<sup>65</sup>, siendo el radical básico de esta serie el N-alkil,N(2 cloroetil) bezhidrilamina. El etil y el isopropil homólogos se han visto que tienen moderada acción bloqueante. El etil homólogo, llamado SY.2, se ha visto que tiene acción bloqueante adrenérgica, similar a la de la dibenamina en potencia, duración, especificidad y acción. Este cuerpo se ha visto que tiene poca toxicidad aguda en ratón y que administrado a dosis relativamente pequeñas reduce la toxicidad de la epinefrina. A dichas dosis no se muestra capaz de disminuir el bronquioespasmo provocado por la histamina en cobayas.

La administración intravenosa de dosis de 5-20 miligramos por kilogramo de peso produce la inversión del efecto de la epinefrina, previene la respuesta presora a la anoxia axónica y disminuye definitivamente la respuesta presora al estimulo esplácnico en perros. En gatos, dosis de 20 mg./Kg. de peso causan inversión de la acción adrenalínica y disminución o aún bloqueo total de la respuesta de la membrana nictitante a la inyección de adrenalina y al estimulo de los nervios simpáticos.

d) Las fenoxietilaminas.—Cuya acción inversora de la epinefrina es conocida desde antiguo, constituyen un grupo de sustancias bloqueantes adrenérgicas que pueden aportar datos de interés. Algunas de ellas se incluyeron entre las series probadas por FOURNEAU, que citábamos más atrás al hacer referencia a las benzoíxanas, como por ejemplo el 929F y el 1081F. Su importancia como bloqueantes no es excesiva, puesto que el bloqueo a que dan lugar es relativamente débil. La amina más activa de este grupo es la 2 (metiloxifenil) amina, pudiendo decirse, por lo que respecta a su actividad en este sentido, que las fenoxietilaminas, con una sustitución en la posición 4, 3 ó 2 del anillo fenil, tienen una mayor actividad bloqueante adrenérgica. A pequeñas dosis todas estas sustancias potencian la acción de la adrenalina en lugar de bloquearla.

Las fenoxietilaminas con radicales fenoles bisustituidos tienen acción bloqueante adrenérgica de intensidad media, pero hay que tener en cuenta que los compuestos en los cuales se ha hecho una doble sustitución en el anillo aromático suelen ser inactivos.

También se han probado dentro de esta serie los mercapto homólogos de varias fenoxietilaminas, habiendo visto varios autores, entre ellos BUCHEL y TCHON-BAR<sup>66</sup>, cómo tienen también acción bloqueante adrenérgica.

Con el fin de potenciar la acción bloqueante débil que poseen esta serie de aminas, se ha ensayado la combinación de radicales con algunos de la dibenamina, cuerpo que según veremos más adelante se puede considerar

como el prototipo de los bloqueantes adrenérgicos, y así se ha visto cómo la sustitución del radical 2-metiloxifenil por uno o dos grupos benzil de la dibenamina da cuerpos provistos de una gran acción bloqueante, y cómo las fenoxietil sustituciones en la serie de las haloalkilaminas, a las que pertenece la dibenamina, potencian enormemente las acciones aisladas del radical fenoxietil.<sup>118, 119</sup>

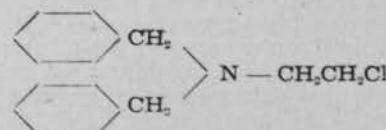
e) Otras aminas simpaticomiméticas.—Otra de las series de aminas que interesa estudiar por lo que hace referencia al bloqueo adrenérgico son las aminas simpaticomiméticas. Se ha visto que existen algunas aminas que al mismo tiempo tienen acción simpaticomimética y propiedades bloqueantes adrenérgicas evidentes, y así se ha podido demostrar cómo la  $\beta$ (p-hidroxifenil) isopropiletilamina tiene acción inversora del efecto presor de la  $\beta$ -fenil N propil metilamina, y asimismo se ha visto que la propiedad bloqueante era común a varias feniletilendiaminas. En este mismo orden de cosas ya es clásico citar cómo la d-epinefrina protege al ratón contra la acción letal de la l-epinefrina, lo cual lleva envuelto indudablemente un efecto antagonístico bloqueante. Con todo, estas acciones son débiles en lo que a su potencia respecta y sin importancia clínica en lo que se refiere a su posible aplicación terapéutica.

f) Las  $\beta$ -haloalkilaminas.—Constituye esta serie, la más interesante dentro de las aminas bloqueantes, y dentro quizás de todos los bloqueantes adrenérgicos, pues en ellas se encuentran algunos cuerpos, como la dibenamina, que pueden considerarse como los más completos dentro de los bloqueantes que tenemos hoy en día.

No es la dibenamina el único fármaco interesante bajo el punto de vista que aquí nos ocupa, y en este sentido HUNT<sup>67</sup> hace un estudio comparativo de varias de las drogas de esta serie, y NYMAN y PLANTIN<sup>118</sup> y NYMAN y OSTLUND<sup>119</sup> describen otros derivados del grupo de la dibenamina, alguno de los cuales, por ejemplo el dibenzil  $\beta$  cloroetil-etilamino bromuro, tiene bastante menor toxicidad que la dibenamina, y además presenta la interesante propiedad de establecer el bloqueo adrenérgico muy rápidamente, hasta el extremo de bastar dos minutos cuando se administra por vía intravenosa.

Con todo, a pesar de ser varios los cuerpos de la serie provistos de acción bloqueante adrenérgica, estudiaremos de preferencia la N,N,dibencil- $\beta$ -cloroetilamina o dibenamina, pues es la más importante de todas y parece reunir en sí las propiedades de todas las demás. Con todo, si alguna amina de la serie tuviera alguna acción de que carezca la dibenamina la intercalaremos a lo largo de la descripción de este cuerpo, para así conseguir una mayor unidad y claridad expositiva.

Ya dijimos líneas atrás cuál era la fórmula de la dibenamina. La representación de la misma es la siguiente:



Las propiedades físicas de la misma son muy interesantes de estudiar, y entre ellas es la solubilidad una de las más necesarias de conocer. Es escasamente soluble en agua, y en soluciones acuosas neutras o alcalinas se descompone muy rápidamente; por ello, para que la disolución resulte estable, se acostumbra a seguir el proceder que recomiendan NICKERSON y GOODMAN<sup>68</sup>, que consiste en aprovechar su mayor estabilidad en presencia de acidez alta y su mejor solubilidad en alcohol.

El autor que mejor ha estudiado las propiedades,

farmacología y bloqueo de la dibenamina es NICKERSON, aunque este autor no fuera el primero que la describió, según se dice a veces, pues ya EISLEB<sup>69</sup> la había dado a conocer en 1934. La acción más importante de esta droga es el bloqueo adrenérgico que causa, y este bloqueo tiene algunas características que son necesarias conocer. En primer término por lo que respecta a sus condiciones de aparición, como asimismo por lo que a su duración, potencia, especificidad, etc., respecta. En relación con su aparición diremos que, al contrario de lo que ocurre en algunas otras sustancias bloqueantes, tiene un tiempo de latencia bastante dilatado, durante el cual no tiene acción inversora de la adrenalina inyectada ni ninguna otra de sus características peculiares, tiempo de latencia, que aparece aun cuando la droga se administre por la vía más rápida, es decir inyección intravenosa. Naturalmente esta lentitud de aparición del bloqueo tiene que ir ligada a algo que ocurre en el organismo en el tiempo que transcurre desde que se inyecta la droga hasta que aparece su actividad bloqueante, y ese algo se identifica hoy como la necesidad de formación en el organismo de un intermediario que fuera el activo. La lentitud de la aparición del bloqueo viene con todo compensada por la gran duración del mismo, y así se han descrito por casi todos los autores que se han ocupado del asunto duraciones de tres y cuatro días en la acción bloqueante adrenérgica, y asimismo se han descrito efectos residuales de mayor tiempo aún de duración, según indican WILBURNE, KATZ, etc.<sup>70</sup>. También se encuentran registrados en la literatura cómo el bloqueo que causa la dibenamina no se altera por los anestésicos ni es influído por la cocaína, en lo cual se diferencia de otros muchos bloqueantes. Respecto a otros cuerpos que pudieran influir en la intensidad del bloqueo tenemos cómo la heparina disminuye de manera notable las dosis pequeñas de dibenamina, efecto que se ha atribuido por algunos a una acción directa similar a la que tiene lugar entre las  $\beta$ -haloalkilaminas y el tiosulfato. Todos estos resultados se han observado asimismo en animales no anestesiados y también en animales descerebrados o anestesiados con barbitúricos, uretano, éter o ciclopropano, con lo cual vemos que no influye en el bloqueo obtenido ni el tipo de anestesia ni las otras acciones apuntadas, lo cual contrasta con la gran influencia que el tipo de anestesia tiene en la acción de otros bloqueantes adrenérgicos, por ejemplo la inhibición de la acción ergotamínica que tiene lugar por la anestesia con barbitúricos.

Todavía tiene el bloqueo dibenamínico otros caracteres que le son peculiares, y así vemos cómo en él la "efectividad" y la "potencia" no son la misma cosa, a diferencia de lo que ocurre con otras series de excitantes y sus bloqueantes correspondientes, como por ejemplo acetilcolina-atropina, ergotamina-epinefrina, etc., en los cuales vemos que el antagonismo que existe en cada grupo guarda una determinada proporción entre ellos, lo que indica la existencia de un equilibrio dinámico o efecto similar entre ambos cuerpos. En estos tipos de bloqueo, la "efectividad" y la "potencia" son la misma cosa, pero no sucede así en la dibenamina, pues en ésta, una vez establecido el bloqueo, si éste ha sido completo, no es posible sobrepasarlo, a pesar de que se empleen dosis altísimas de epinefrina, según se demuestra por el trabajo de NICKERSON y NOMAGUCHI<sup>71</sup>, con la acción bloqueante de la dibenamina sobre la respuesta de la membrana nictitante del gato a la administración de epinefrina, e incluso estos autores usan la nor-epinefrina y el estímulo simpático, viéndose cómo cantidades realmente altas de estos estímulos no logran superponerse al bloqueo de la dibenamina si éste se estableció completamente.

Respecto al mecanismo por el cual se produce la acción bloqueante en el organismo existen todavía algunos puntos oscuros. Se sabe, eso sí, que para la aparición de actividad bloqueante es necesaria la formación de sustancias intermedias, según decíamos anteriormente, que son las realmente eficaces. Esto daría además la explicación del período de latencia necesario en todos los casos. Ahora bien las dudas comienzan ya a partir de este momento. Se ha podido demostrar que estos cuerpos intermedios reaccionan competitivamente con el tiosulfato, y así se ha visto cómo si mantenemos niveles altos de tiosulfato antes de la aparición del bloqueo adrenérgico éste no se efectúa, si bien se ha observado cómo si la concentración disminuye hacia el fin de la reacción aparece el bloqueo. Esta reacción además permite medir el tiempo de persistencia de la acción de la droga en el organismo, habiéndose visto cómo éste es de doce a dieciocho horas. Con todo, hay un hecho curioso en relación con la duración, y es que después que se ha demostrado la eliminación de la concentración efectiva de sustancia en el organismo aún continúa existiendo acción bloqueante. La explicación que se ha dado a estos dos hechos ha sido: primero, la posibilidad de que la droga persista almacenada en el tejido graso, dada su solubilidad en lipoides, lo que explicaría su dilatado tiempo de duración en el organismo, y la existencia de una inactivación prolongada en la célula de algo que es esencial para la respuesta adrenérgica, lo cual explicaría el segundo hecho, es decir el de la prolongación del bloqueo más allá del tiempo de permanencia de la droga.

La aparición del bloqueo adrenérgico causado por la dibenamina tiene lugar por dos estadios. En el primero se produce una aproximación de la dibenamina a su sitio de acción, mientras que en el segundo se produce la ligazón química que causa inmediata del bloqueo. Que esto es así y que la existencia de los dos estadios está fuera de dudas parece deducirse de los trabajos de NICKERSON, el cual ha visto cómo en el primer estadio la administración de epinefrina produce una disminución de la acción bloqueante adrenérgica de la dibenamina, lo cual parece indicar que existe una fase previa al bloqueo definitivo, y que en esta primera fase hay un cierto equilibrio entre la dibenamina y la epinefrina. Confirmación de las fases antes descritas es el fenómeno que se registra en la literatura de que en ocasiones en útero aislado de conejo sólo ocurre la primera de ambas fases, por lo que el bloqueo máximo puede ser disminuido si se emplean concentraciones altas de epinefrina.

Las acciones farmacológicas de la dibenamina dependientes de su propiedad bloqueante adrenérgica son en extremo interesantes. Las estudiaremos agrupando aquellas que tengan similar estímulo o similar órgano de aplicación, para así ordenar más la exposición, y así comenzaremos por exponer las acciones bloqueantes adrenérgicas que ocurren en el aparato cardiovascular, comenzando dentro de él por las acciones sobre corazón.

Varios han sido los autores que han estudiado la acción de la dibenamina sobre el efecto cardíaco de la epinefrina, y entre ellos se cuenta VLEESCHHOEVER, que ha visto cómo la dibenamina no bloquea la acción cronotrópica e inotrópica de la epinefrina, observaciones que han sido confirmadas por YOUNMANS y RANKIN en estudios en animales anestesiados, por las observaciones vistas "in vitro", y por HAIMOVICI, que hace el estudio en el hombre. Con todo, el mismo VLEESCHHOEVER indica, como asimismo RAAB, que la dibenamina y su 1-nafilmelil y 2-bioxifenil congéneres inhiben, el primero, la acción cronotrópica del estímulo del es-

trellado, y el segundo la de la epinefrina. Por otra parte, RAAB ha visto que la nitroglicerina causa un bloqueo casi similar al de la dibenamina. Este fallo de bloqueo de la respuesta crontrópica no se extiende a toda la escala animal, y así se ha visto que aunque en los mamíferos el bloqueo no se produzca, la acción crontrópica e inotrópica de la epinefrina son bloqueadas por la dibenamina en los anfibios. Por otra parte, además de estos fallos bloqueantes, la dibenamina tiene acción directa sobre el corazón, según han estudiado ACHESON, FARACH y FRENCH<sup>73</sup>, viendo cómo a dosis altas disminuye progresivamente el volumen de contracción en la aurícula de corazón aislado de conejo. Dichos autores ven que tampoco se bloquea el efecto inotrópico positivo de la epinefrina. Las arritmias causadas por la administración de ciclopropano-epinefrina se previenen por la administración de dibenamina, según ha indicado NOMAGUCHI<sup>74</sup>, el cual opina que dicha protección es debida a dos factores, de una parte una acción cardíaca directa que requiere mayores dosis de agente bloqueante que para proteger contra la acción de la epinefrina inyectada, y de otra parte por su acción protectora contra el aumento de presión arterial durante el período de acción de la epinefrina, pues se ha visto según estos autores que el aumento de presión de la aorta torácica actúa como un estímulo capaz de dar irregularidades en el sentido que nos ocupa. MOE y FREYBURGER<sup>75</sup>, por su parte, también se muestran partidarios de dicha acción. Se ha descrito también cómo la dibenamina bloquea la arritmia causada por inyección de epinefrina sola, y GARB y CHENOWETH<sup>76</sup> han visto cómo la dibenamina inhibe la fibrilación ventricular después de sensibilización del miocardio por hidrocarburos volátiles. La fibrilación causada por el D.D.T. se ha visto que es más difícil de inhibir que las anteriormente descritas. Con todo, existen algunas acciones de la dibenamina, que no son del todo superponibles a las hasta aquí descritas, y así se ha visto cómo la dibenamina sensitiviza al corazón de gato para las arritmias por epinefrina y como sensitiviza el corazón de perro para la fibrilación que aparece tras oclusión coronaria. Respecto a otras acciones de la dibenamina sobre el corazón, SMITH y HUGGINS<sup>77</sup> han descrito los efectos sobre el flujo sanguíneo y el volumen de expulsión, viendo como disminuye el flujo sanguíneo de cabeza y pierna sin haber demostrado cambio en el volumen de expulsión cardíaco. Estos autores trabajan con riñón excluido y dicen que quizás esta disminución de flujo sea debida a vasodilatación esplácnica. Sobre coronarias, según indican LEROY y NALEFSKY<sup>78</sup>, no alteran el flujo de sangre ni inhiben el aumento de flujo causado por la epinefrina.

De interés son también los bloqueos que la dibenamina hace sobre diversos estímulos nerviosos. Así, según indican MARSCH y VAN LIERE<sup>79</sup>, la respuesta nerviosa refleja al estímulo del receptor carotídeo está invertida. Según VLEESCHHOUVER<sup>80</sup>, la respuesta presora debida al pinzamiento de la carótida y al estímulo del cabo central del vago están inhibidos, pero no invertidos. Con respecto a este último problema hemos podido ver cómo la dibenamina a dosis de 15-20 mg.<sup>116</sup> no bastan para anular el reflejo hipertensor por estímulo vagal, si bien posteriormente hemos visto que dosis mayores de dibenamina pueden llegar a anularlo, aunque nunca se observa su inversión.

FOLKÖW y UVNAES<sup>81</sup> han visto que la respuesta al estímulo de la cadena simpática abdominal resiste bastante bien a la acción de la dibenamina, pero al

final acaba siendo abolida también. Son necesarias unas dosis de 10-20 mg./Kg. de peso para lograr la inversión, la cual es máxima a los treinta-sesenta minutos y persiste durante todo el tiempo de duración de la experiencia, que fué corrientemente de seis horas como mínimo. En otro trabajo más reciente ven dichos autores<sup>82</sup> cómo el estímulo eléctrico simpático, que antes de la inyección de la dibenamina causaba una reducción en el flujo sanguíneo de la cava, da origen después de la inyección de la misma a un gran aumento del flujo de dicha vena. WILBURNE y KATZ ven cómo en perros no anestesiados la excitación causa una caída de presión arterial tras la administración de dibenamina.

Respecto a las midriasis causada en gatos por estímulo del simpático cervical se encuentra muy abolida por la dibenamina. KONZETT<sup>83</sup> ha estudiado la acción de varios simpaticolíticos en perfusiones aisladas del ganglio cervical superior del gato, y por lo que hace referencia a la dibenamina indica haber visto cómo a dosis altas está disminuida la respuesta a la acetilcolina, y se muestra partidario de que esta disminución sería debida a daño tisular local, indicando además cómo la dibenamina no influye en el aumento de la respuesta a la acetilcolina causada por la adrenalina en dicha perfusión.

También es interesante, por lo que hace referencia a la acción bloqueante adrenérgica de la dibenamina, su influjo en el efecto presor adrenérgico desencadenado por medios químicos, el cual se ve que está invertido por regla general. Así, VLEESCHHOUVER indica cómo están inhibidas las respuestas presoras nicotínicas de la acetilcolina y carbachol en animales atropinizados, si bien la respuesta a la nicotina no está invertida, sino sólo anulada, hecho que se interpreta por una acción periférica de esta droga sobre los vasos, en el sentir de HAIMOVICI<sup>84</sup> y<sup>85</sup>, o bien porque sólo las células ganglionares que intervienen en la función vasoconstrictora serían las inhibidas por la nicotina, mientras que las influídas por la acetilcolina serían las que tienen efectos vasoconstrictores y vasodilatadores. Por lo que hace referencia al reflejo cardíaco de compensación que aparece por la acetilcolina o por la hipotensión ortostática, no se altera en animales ni en hombres por la dibenamina, aun a pesar de que la respuesta a los reflejos compensadores vasomotores está alterada, según lo que han observado YOUNMANS y RANKIN. La respuesta presora al estímulo esplácnico está bloqueada e incluso invertida en muchas especies animales. Asimismo se ha visto, de modo similar a lo observado con la ergotoxina, cómo la respuesta depresora al estímulo del esplácnico en animales adrenalectomizados es muy pequeña si se inyecta dibenamina.

Entre los efectos bloqueantes adrenérgicos ocupan, como es natural, un lugar muy destacado los que se refieren a la anulación de las respuestas que la inyección de epinefrina causa en el organismo. Así se observa cómo la respuesta presora de la epinefrina está no sólo bloqueada, sino invertida por la dibenamina. Esta inhibición tiene con todo algunas lagunas en los diversos animales, y así se ha visto cómo la dibenamina no causa inversión en pollos e incluso que a veces no bloquea la acción presora de la epinefrina, y cómo en el conejo y gato descerebrado la inversión deja de tener lugar en ocasiones. BARGER y DALE habían notado hechos similares con la ergotamina. Con respecto a su acción sobre la epinefrina inyectada es también interesante el observar el efecto de la administración de la dibenamina sobre la acción tóxica de esta epinefrina. En este sentido son varios los trabajos

que se han ocupado del asunto, y así esta acción protectora ha sido vista, entre otros, por RAAB y HUMPHREYS y por LOEW y MICETICH. Con todo, en la protección contra la letalidad de la epinefrina hay que valorar varios datos, y entre ellos el que otras sustancias que no son bloqueantes adrenérgicos, como por ejemplo es la papaverina, también tienen acción protectora contra la letalidad por epinefrina, y cómo en la variación de los efectos cuantitativos existen grandes discrepancias individuales. RAAB y HUMPHREYS<sup>86</sup> habían relacionado la toxicidad de la epinefrina con una acumulación de la misma en el miocardio; pero, más modernamente, NICKERSON afirma que dicho mecanismo no es el causante de la toxicidad de la epinefrina. FOLKÖW y UVNÄS han visto cómo la inyección de adrenalina intraarterialmente a dosis de 1 γ causa, después de una reducción inicial moderada de flujo, un aumento del mismo en la cava y una disminución en la safena, como asimismo una disminución del flujo sanguíneo de la piel. Después de la inyección de 20 mg. de dibenamina por kilogramo de peso la cosa cambia totalmente, y así la adrenalina tiene marcado efecto vasodilatador vascular y la acción constrictora en los vasos cutáneos está disminuida. La noradrenalina, en cambio, aún continúa produciendo respuesta en los vasos cutáneos, aunque su efecto constrictor está enormemente reducido, pudiendo evaluarse éste en 1/10 de su valor anterior. No solamente está inhibida la acción de la adrenalina, también lo están la de la noradrenalina y asimismo la de las llamadas simpatinas E. LAST, RODRÍGUEZ y PITESKI han observado la acción de la dibenamina sobre la acción cutánea de la epinefrina, habiendo podido demostrar cómo la dibenamina bloquea el efecto constrictor de la adrenalina inyectada intracutáneamente, si bien el S. Y. 28 tiene en este sentido una acción cinco veces mayor. La dibenamina también bloquea las respuestas presoras de otros fármacos distintos de la epinefrina, y así SHAW, PAPER y ROVENSTINE<sup>88</sup> han visto cómo la inyección de dosis muy moderadas de dibenamina (4-5 mg./Kg.), en infusión de 300-500 c.c. de solución isotónica de cloruro sódico previene la acción vasodilatadora de la efedrina y la neosinéfrina.

Sobre el ojo causa directamente una miosis que parece estar en relación con sus propiedades bloqueantes adrenérgicas, y además bloquea la acción de la adrenalina sobre la membrana nictitante del gato, aunque este bloqueo se desarrolla muy lentamente y necesita dosis de alguna consideración.

Sobre la acción adrenérgica en aparato genital también tiene efectos bloqueantes la dibenamina, y así bloquea la contracción de la vesícula seminal aislada de cobaya a la epinefrina, y la contracción del útero de coneja a la epinefrina.

Sobre aparato digestivo no impide la relajación del ileon aislado de diversas especies, como cobaya, conejo y rata, en concentraciones a las cuales es activa frente a la respuesta del músculo liso, si bien no es activa frente al intestino de perro no anestesiado.

Sobre diversas secreciones que pueden afectarse por la acción adrenérgica también tiene la dibenamina efectos curiosos, y así, por ejemplo, UVNÄS<sup>95</sup> ha visto cómo inhibe la secreción salivar en el gato, y JANOWITZ y GROSSMAN<sup>89</sup> y HAIMOVICI y MEDINETS han visto cómo se bloquea la respuesta sudoral.

Finalmente, entre las acciones bloqueantes adrenérgicas hemos de citar cómo la dibenamina reduce poco la hiperglucemia provocada por la epinefrina,

si bien otros compuestos de la serie se muestran activos en relación a esta acción bloqueante.

La inyección simple de dibenamina tiene algunas consecuencias interesantes, y entre ellas las de ligeros cambios de presión, que tienen el sentido de una clara disminución si se aplica a grandes dosis, aunque existen algunos casos en la literatura, como por ejemplo los registrados por MEDINETS y KLINE<sup>90</sup> en sus experiencias sobre enfermos esquizofrénicos y catatónicos, que les permitió observar en uno de ellos un aumento de presión arterial con la inyección de la droga. WANG, por su parte, ha visto efectos hipotensores similares por su inyección a perros anestesiados, efecto también observado por nosotros. Además de las hasta ahora reseñadas, la dibenamina tiene otras propiedades y acciones que no están relacionadas con su poder bloqueante adrenérgico, y entre ellas tenemos, además de la posibilidad de alteraciones locales, estimulo del sistema nervioso central y acción sobre el riñón, acción esta última que ha sido muy bien estudiada por CHUAN-YEN-WANG<sup>91</sup>, el cual ve cómo con seis inyecciones con intervalos de una semana a dosis de 20 mg. por kilogramo de peso no se aprecia alteración renal en la creatinuria, si bien el flujo de plasma renal disminuye el 21 por 100 durante el máximo bloqueo simpático. La filtración glomerular por su parte no se alteró debido al aumento del factor de filtración, que nunca persiste más allá del bloqueo adrenérgico. Por otra parte se ha demostrado cómo su administración prolongada causa una disminución de crecimiento en las ratas jóvenes, aun cuando en ellas no puede objetivarse ningún hallazgo anatómopatológico.

La dibenamina tiene mayor especificidad que los bloqueantes hasta aquí expuestos, y así es inactiva frente a los estimulantes no simpaticomiméticos del músculo liso, lo cual la hace un test muy apreciable y valioso para poder determinar frente a una acción si ésta tiene lugar mediante el desarrollo de un mecanismo adrenérgico o no. Por lo que respecta al lugar en que tiene su aplicación este bloqueo tan selectivo y específico, diremos con NICKERSON<sup>92</sup> que hoy día es obligado concluir que bloquea algún escalón en el proceso de estimulación por simpaticomiméticos que no es necesario para el estímulo por otras sustancias, y que está situado entre la penetración de la célula por los agentes excitantes y el proceso de contracción, pues se ha podido demostrar cómo la dibenamina no altera ni destruye la epinefrina inyectada, no inhibe la liberación de la simpatina E y no altera significativamente la respuesta al estímulo eléctrico simpático. Asimismo se ha podido demostrar cómo la dibenamina no altera la permeabilidad del músculo liso a la simpatina y cómo tampoco bloquea el mecanismo contráctil del músculo. GUMP y NICKERSON<sup>93</sup>, en un estudio muy completo, indican las bases químicas de la acción bloqueante adrenérgica en los cuerpos relacionados con la dibenamina. Estudian una larga serie de 113 similares y concluyen que para que éstos, y por consiguiente la dibenamina, tengan acción bloqueante se requiere:

1.º Que sean una amina terciaria o el derivado cuaternario de una amina activa.

2.º Que esté incluido en su molécula, al menos, un grupo haloalkil capaz de formar un derivado intermedio etilenilamonio o vinyl.

3.º Tener un anillo no saturado unido a la amina de tal manera que permita la estabilidad del intermedio inactivo.

4.º Si es un benzil o derivado no debe haber

sustitución en el anillo fenil que tiende a estar situado fuera del plano del anillo.

Este mismo autor indica cómo la baja toxicidad de la dibenamina en relación con otros compuestos de la serie es debida a tener un solo haloalkil, una muy baja solubilidad acuosa y escasa reactividad de su intermedio etilenilamonio.

CORET y VAN DIKE<sup>94</sup> han visto alguna acción interesante en lo que respecta al bloqueo adrenérgico. Ven estos autores una respuesta presora alterada tras la administración de un simpaticolítico y grandes dosis de aminas simpaticomiméticas, demostrando cómo en ocasiones tras la administración de un simpaticolítico la respuesta a la epinefrina inyectada puede ser presora si se da una dosis grande de una amina simpaticomimética depresora, como es el isopropil homólogo a la epinefrina (Isuprel) o el etilnorepinefrina (Butanefrina). Simultáneamente ven que no hay respuesta vascular a la dosis anteriormente depresora de la amina simpaticomimética. Este bloqueo de la respuesta depresora lo llaman tapenolisis o simpatotapenolisis, denominación que consideran más justificada que la de tapenolisis.

#### PARTE TERCERA.—Aplicaciones del bloqueo adrenérgico.

Iremos estudiando sucesivamente la acción de cada uno de los bloqueantes expuestos, no pretendiendo enumerar todas las aplicaciones en las cuales se ha pretendido que estos compuestos son útiles, pues ello haría la relación interminable, sino limitándonos a aquéllas en que parece que tienen efecto positivo, y así veremos:

Acción del pentametonio.—Ha sido muy empleado últimamente, y así tenemos los trabajos de ARNOLD y ROSENHEIM<sup>95</sup>, los de SAVILLE<sup>97</sup>, etc. Sus principales aplicaciones son en los estados de hipertensión, en las enfermedades vasculares periféricas y en la úlcera péptica. Este último uso es el aconsejado por KAY<sup>98</sup>, vista su acción sobre la secreción y motilidad del estómago que describíamos páginas atrás. Respecto a su influencia en los procesos circulatorios periféricos, ARNOLD y GOETZ han visto la utilidad del yoduro de pentametonio, del cual inyectan por vía intravenosa de 40-50 miligramos en un tiempo de treinta segundos, usando para ver los efectos un plethysmógrafo digital. Con todo, a pesar de tener acción evidente vasodilatadora periférica, esta acción no tiene lugar en los enfermos hipertensos, lo cual restringe en gran medida su posible empleo terapéutico. Las dosis dadas por BURT y GRAHAM son de 30-40 mg. en cinco individuos sanos y en 15 enfermos con alteraciones vasculares periféricas del tipo de la acrocianosis Raynaud, etc., obtuvieron un evidente aumento de flujo sanguíneo en las extremidades inferiores, que fué mayor que el obtenido en las superiores, razón por la cual indican que sería una buena medicación en las alteraciones circulatorias periféricas de piernas. Con respecto a la hipertensión, lo han probado en siete enfermos, obteniendo una disminución de la presión sistólica y diastólica, si bien la disminución que se consigue no es mayor que la obtenida con otros medios. TURNER<sup>12</sup> tiene un trabajo muy completo sobre la acción de los compuestos de metonio en la hipertensión arterial. Ha observado dicho autor cómo se produce una rápida caída de la presión arterial, pero que tiene el inconveniente de ser pasajera, en su administración intravenosa, siendo bien tolerada por esta vía incluso dosis de 100 mg. sin efectos colaterales desagradables. Por vía intramuscular la disminución de la tensión tiene

lugar a los quince minutos y es igual en profundidad a la conseguida por vía intravenosa, teniendo sobre ella la ventaja de que la vuelta a la presión anterior se realiza mucho más lentamente, tardando dos y tres horas en recuperar la cifra primitiva de tensión. Con el fin de mantener baja la tensión durante todo el día recurren a la inyección de 100 miligramos tres veces al día, administrándolos de manera que ponen una inyección cuando la presión empieza a elevarse de nuevo.

El efecto colateral que se obtiene con mayor frecuencia es la afectación de la presión por la postura, debiendo darse la inyección observando al mismo tiempo al paciente, para evitar una hipotensión excesiva. Si se hace pasear al paciente se evita el riesgo de desmayarse. Estos síntomas desagradables también pueden evitarse por compresión abdominal, por lo cual es útil aconsejar al enfermo que a la primera señal de desvanecimiento contraiga los músculos abdominales o si le es posible que se acueste.

Con todo, a pesar de las afirmaciones de SMIRK<sup>124</sup>, la droga no deja de tener sus peligros, y así HIRSON y KELLSALL<sup>121</sup> citan un caso seguido de muerte por caída brusca de la presión arterial, y BOURNE y HOSFORD<sup>122</sup> le achacan la presentación en uno de sus casos de un cuadro de ileo paralítico, por todo lo cual TURNER<sup>123</sup> aconseja que el tratamiento debe hacerse estando el enfermo internado en una clínica, para poder ser asistido de estos accidentes. Con todo, la presentación de estas complicaciones es rara, y los efectos colaterales más corrientes son los de alteraciones gastrointestinales y una sensación de malestar general, si bien poco marcada.

Ultimamente se ha usado por HUGHES<sup>120</sup> para disminuir la presión arterial, como fase conveniente en las operaciones de fenestración.

La utilidad del TEA ha sido también ampliamente experimentada, y así ATKINSON<sup>100</sup>, en 28 enfermos de angor tratados con esta droga, observa en 25 una mejoría consistente en el aumento de la tolerancia al ejercicio y una disminución del número de ataques junto con mejoría subjetiva. El 65 por 100 de estos enfermos son seguidos de uno a veinte meses, pudiendo demostrarse que los efectos son mucho mejores en el status anginosus persistente. ALBRECHT<sup>101</sup>, nor su parte, indica cómo el TEA es de gran utilidad en las congelaciones, habiéndose observado una recuperación notable en algunos casos graves. También indica que es útil en el tratamiento de las lesiones traumáticas agudas, fundamentalmente en enfermos aplastados. Por lo que hace referencia a su utilidad en el diagnóstico del feocromocitoma, WILKINS y GREER<sup>102</sup> indican cómo puede en algunos casos ser un excelente auxiliar, y asimismo SWAN<sup>126</sup> lo indica entre los agentes útiles. En enfermedades vasculares periféricas se ha usado en varios casos de enfermedad de Raynaud como comprobante de la intensidad del vasoespasmo, poniendo en claro la necesidad de la simpatectomía. En ocasiones se ha notado un alivio permanente, lo que permite ensayar esta terapéutica. En la enfermedad de Leo-Buerger, ALBRECHT la ha usado en ocho casos, obteniendo respuestas evidentes ya con la primera inyección, apreciando una elevación de temperatura de 2-5° C. y desaparición del dolor en tres enfermos con ocho semanas de tratamiento, y aumentando la tolerancia al ejercicio. El TEA se ha usado en otros múltiples procesos, y así, entre los procesos neurológicos en los cuales se ha probado su acción terapéutica, tenemos el herpes zóster y la neuralgia intercostal, según indican FISCHER, ZUCKERMANN y SWEENEY<sup>103</sup>,

los cuales en tres herpes y una neuralgia intercostal postherpética han visto resultados muy alentadores con una dosis de 50-150 mg. tres veces al día, obteniendo una curación de dos de ellos en un plazo de unos meses. Asimismo ARKIN, SHERMAN y WEIMBERG<sup>104</sup> vieron cómo en un enfermo con una causalgia, al cual administraron TEA, le mejoró una esclerosis en placas que padecía. Instauraron este tratamiento en 42 casos de esclerosis en placas, dando primero una dosis de prueba de 100-350 miligramos diarios y luego, intramuscularmente, una inyección diaria de 300-1.800 miligramos durante tres semanas. Siguieron la observación de 23 de estos enfermos a largo plazo, habiendo podido observar cómo ocho mejoraron, cinco empeoraron y en diez no se pudo observar variación alguna. Concluyen los autores que no es un tratamiento adecuado, a pesar de las esperanzas que primeramente se pusieron en él. También se ha ensayado el TEA en otra serie de procesos, como por ejemplo en la sedación del dolor en la artritis reumatoidea, habiendo observado HOWELL<sup>105</sup> en 55 casos una mejoría en 45 de ellos e incluso desaparición de toda la sintomatología a la hora de la inyección, que administra intramuscularmente, durando esta mejoría de cinco días a siete meses aproximadamente. El dolor torácico también ha sido otro proceso en el cual se ha intentado buscar aplicación al TEA, y así ISRAEL y KEETER<sup>106</sup> han injectado dicho fármaco en casos de dolor torácico producido por neumonías, alteraciones pleurales e infarto de miocardio, habiendo observado buenos resultados. El mecanismo de acción en estos casos reconocen que es desconocido. Finalmente, en la causalgia ha sido administrado por CONLEY y SCHURMN con buenos resultados. SOLOFF<sup>107</sup> lo ha usado como test para la selección de hipertensos susceptibles de tratamiento quirúrgico.

Las benzodioxanas han sido otro de los fármacos que más aplicaciones han tenido, y así nos encontramos con que en el diagnóstico del feocromocitoma la han usado GOLDEMBERG<sup>108</sup> y más recientemente CALKINS y DANA<sup>109</sup>; pero por lo que a terapéutica de este proceso se refiere, vemos cómo el bloqueo que causa es de una duración relativamente fugaz, razón por la cual no sirve para la terapéutica. Los datos más interesantes sobre el valor de esta droga como diagnóstico del feocromocitoma son los aportados por GOLDEMBERG y ARANOW, los cuales han experimentado en 59 enfermos, observando que en caso de ser positivo el test se obtenía un feocromocitoma en la intervención quirúrgica. El uso de este test da en ocasiones efectos colaterales desagradables, y así vemos cómo DRILL<sup>110</sup> indica que en dos enfermos tratados con 933 F para el diagnóstico de feocromocitoma, con 10 mg. por metro cuadrado de superficie, se produjo, a pesar de inyectarse muy lentamente una gran alteración de la presión arterial, con gran taquicardia y en uno de ellos fuerte opresión precordial.

El priscol también ha tenido varias aplicaciones clínicas, y entre ellas podemos citar el diagnóstico del feocromocitoma, útil en algunos casos. Respecto a su acción en la hipertensión no es de los más favorables, pues según indican GRIMSON y READON su administración, aun a grandes dosis, no suele causar disminuciones de la presión, y el efecto que se logra no es suficiente para justificar su aplicación terapéutica. El principal campo de aplicación del priscol continúa siendo, pues, el de las afecciones vasculares periféricas, en las cuales el efecto de este fármaco es evidente. M. P. ROGER<sup>125</sup> indica su acción beneficiosa en enfermos de tromboangitis,

Buerger y otros trastornos circulatorios, indicando además cómo la droga tiene la gran ventaja de su utilización por vía bucal.

Los derivados del cornezuelo del centeno también se han utilizado en clínica por sus propiedades bloqueantes adrenérgicas. Dejando a un lado su utilidad en otros campos de la terapéutica cuya enumeración no es de este tema, vemos cómo se ha intentado usar en alteraciones vasculares periféricas. Con todo, su uso en este sentido se encuentra muy restringido por el hecho del gran factor vasoconstrictor directo que poseen, por lo cual tan sólo podrían ser utilizables los derivados de la ergotoxina, por su menor poder vasoespástico y su mayor actividad bloqueante. Se ha podido demostrar cómo la dihidroergocornina no beneficia las alteraciones vasculares periféricas, aunque sobre la acción de estos fármacos en las enfermedades vasculares los datos existentes en la literatura son muchas veces contradictorios. En la hipertensión arterial también se han ensayado estos productos, y así se ha visto, por FREIS y STANTON<sup>113</sup>, cómo derivados del tipo de la dihidroergotoxina causan parenteralmente disminución de la presión arterial, pero la respuesta varía con el sujeto, razón por la cual son difícilmente valorables sus efectos para un correcto uso en la clínica humana. La dihidroergocornina se ha visto que en ocasiones tiene acción presora más bien que depresora, lo cual aumenta aún más sus objeciones para su uso terapéutico. Se han usado estos alcaloides en algunos otros procesos, por ejemplo en ciertas psicosis, pero su utilidad se encuentra aún en período de prueba.

La dibenamina decíamos que era el mejor bloqueante adrenérgico, por su más selecta especificidad y su más completo bloqueo. En este sentido es el fármaco más usado en el diagnóstico del feocromocitoma, según indican CAHILL y ARANOW<sup>114</sup>, CROWTHER<sup>127</sup> y PANTRIDGE<sup>128</sup>, entre otros. En la hipertensión esencial se ha visto cómo la droga causa un descenso de la presión, razón por la cual se ha sugerido que se podría usar como test previo para seleccionar los pacientes en los que la simpatectomía pudiera tener efecto provechoso. Respecto a otros usos clínicos tenemos el expuesto por MEDNETS y KLINE sobre la acción en determinados procesos psicopáticos, si bien su intervención es difícil de valorar en estos procesos. También ha sido usada la dibenamina por SULLIVAN<sup>115</sup> como útil en los estados de ansiedad que se acompañan de manifestaciones gastrointestinales. Los efectos colaterales desagradables de vómitos, miosis, hipotensión ortostática, náuseas, etc., se pueden evitar con relativa facilidad inyectando la droga muy lentamente.

#### BIBLIOGRAFIA

1. L. L. SIEMS y H. S. ROTTENSTEIN.—Am. J. Med. Sci., 220, 649, 1950.
2. DOROTHEA, LOOFBOUROW y R. S. PALMER.—New Engl. Journ. Med., 243, 295, 1950.
3. DONALD L. COOK, W. E. HAMBOURGER y R. G. BIANCHI.—Journ. Pharmac. and exp. Therap., 99, 435, 1950.
4. F. H. LONGINO, J. R. CHITTUM y K. S. GRIMSON.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 70, 467, 1949.
5. O. LOWELL, RANDALL, W. G. PETERSON y G. LEHMAN.—Journ. Pharmac. and Exp. Therap., 97, 48, 1949.
6. C. C. GRUHZIT y G. K. MOE.—Journ. Pharmac. and Exper. Therap., 96, 38, 1949.
7. F. C. BONE, M. B. CROW, D. P. WHITE y J. M. RUFFIN.—Gastroenterology, 13, 433, 1949.
8. PATON, W. D. y E. J. ZAIMIS.—Nature, 162, 810, 1948.
9. W. D. PATON y E. J. ZAIMIS.—Nature, 161, 718, 1948.
10. R. B. BARLOW y H. R. ING.—Nature, 161, 718, 1948.
11. A. W. KAY y A. N. SMITH.—Brit. Med. J., 4651, 460, 1950.
12. RICHARD TURNER.—Lancet, 259, 353, 1950.
13. P. ARNOLD y M. L. ROSENHEIM.—Lancet, 6575, 408, 1949.

14. C. C. BURT y A. J. P. GRAHAM.—*Brit. Med. J.*, 4651, 455, 1950.  
 15. K. AAS y E. BLEGEN.—*Lancet*, 6563, 999, 1949.  
 16. R. MAC DONALD y A. N. SMITH.—*Brit. Med. J.*, 4628, 620, 1949.  
 17. D. A. COLLINS.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 94, 424, 1948.  
 18. G. E. BROWN, Jr., E. H. WOOD y E. H. LAMBERT.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 93, 10, 1948.  
 19. O. HORWITZ, H. MONTGOMERY, E. D. LONGAKER y A. SAYEN.—*Am. J. Med. Sci.*, 218, 669, 1949.  
 20. N. S. ASSALI y HARRY PRISTOWSKY.—*Journ. Clin. Invest.*, 29, 1354, 1950.  
 21. N. S. ASSALI, A. A. BRUST, S. T. GARBER y E. B. FERRIS.—*Journ. Clin. Invest.*, 29, 290, 1950.  
 22. ETHEL RONZONI y SEYMOUR REICHLIN.—*Am. J. Physiol.*, 160, 491, 1950.  
 23. H. JANOWITZ y M. I. GROSSMAN.—*Science*, 109, 2819, 1949.  
 24. G. H. ACHESON y S. A. PEREIRA.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 87, 273, 1946.  
 25. O. M. GRUHZIT, R. A. FISKEN y B. J. COOPER.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 92, 103, 1948.  
 26. I. H. PAGE.—*Am. J. Physiol.*, 148, 403, 1949.  
 27. G. K. MOE, B. R. RENNICK, L. R. CAPO y M. R. MARSHALL.—*Am. J. Physiol.*, 157, 158, 1949.  
 28. V. CUCO y J. MARCONI.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 95, 171, 1949.  
 29. GOLDBECKER.—*Ann. Int. Med.*, 31, 389, 1949.  
 30. Z. M. BACQ y H. FREDERICK.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 117, 806, 1934.  
 31. Z. M. BACQ y H. FREDERICK.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 118, 183, 1935.  
 32. T. C. R. SHEN.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 124, 274, 1936.  
 33. H. HERMAN, F. JOURDAN y V. BONNET.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 135, 1653, 1941.  
 34. L. N. KATZ y E. LINDER.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 113, 2116, 1939.  
 35. D. HAZARD y C. VAILLE.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 137, 716, 1943.  
 36. F. JOURDAN y A. COLLET.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 143, 1055, 1949.  
 37. J. PARIS y VANLERENBERGHE.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 143, 403, 1949.  
 38. R. P. AHLQUIST, R. A. HUGGINS y R. A. WOODBURY.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 89, 271, 1947.  
 39. A. LILJESTRAND.—*Acta Physiol. Scand.*, 15, 198, 1948.  
 40. K. S. GRIMSON, M. J. READON, F. A. MARZONI y J. P. HENDRIX.—*Ann. Surg.*, 127, 968, 1948.  
 41. D. CHESS y F. F. YONKMANN.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 61, 127, 1946.  
 42. H. HERMANN y J. VIAL.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 136, 803, 1942.  
 43. D. BOVET y F. BOVET-NITTITI.—Estructura y actividad farmacológica de los medicamentos del S. N. V. Ediciones S. Karger, S. A. Bale, 1948.  
 44. P. S. JONNES, H. A. WALKER y A. P. RICHARDSON.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 73, 366, 1950.  
 45. E. D. FREIS, J. R. STANTON y R. W. WILKINS.—*Am. Journ. Med. Sci.*, 216, 163, 1948.  
 46. W. D. BENNET, K. G. DHUNER y O. R. ORTH.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 95, 287, 1949.  
 47. A. P. CROSLEY, JR., A. J. CUMMINS, H. G. BARKER y J. K. CLARK.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 98, 138, 1950.  
 48. J. H. HAFKENSCHIEL, C. W. CRUMPTON y J. H. MOYER.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 98, 144, 1950.  
 49. J. H. HAFKENSCHIEL, C. W. CRUMPTON, J. H. MOYER y W. A. JEFFERS.—*Journ. Clin. Invest.*, 29, 408, 1950.  
 50. H. KONZETZ.—*Helvet. Physiol. y Pharmacol. Acta*, 8, 245, 1950.  
 51. H. YONK, D. STILWELL y R. JEREMIAS.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 81, 111, 1944.  
 52. A. TOURNADE, G. CARDON y A. CALLEJA.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 135, 544, 1941.  
 53. R. CACHERA.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 136, 363, 1942.  
 54. E. D. HIATT.—*Am. J. Physiol.*, 160, 212, 1950.  
 55. C. M. GRUBER, JR., KWANG SOO LEE y C. M. GRUBER.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 94, 312, 1950.  
 56. C. M. GRUBER, JR., KWANG SOO LEE y C. M. GRUBER.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 99, 317, 1950.  
 57. K. G. WAKIN y K. K. CHEN.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 90, 57, 1947.  
 58. HAMET RAIMOND.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 121, 431, 1946.  
 59. DELAS y STANISLAS.—*Presse Méd.*, 56, 110, 1948.  
 60. W. A. FREYBURGER, C. C. GRUHZY y G. K. MOE.—*Am. J. Physiol.*, 163, 290, 1950.  
 61. J. H. LAST, A. RODRÍGUEZ e I. PITEEKY.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 72, 114, 1949.  
 62. E. R. LOEW y A. MICETICH.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 94, 339, 1948.  
 63. V. A. DRILL y H. W. HAYS.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 101, 74, 1951.  
 64. E. R. LOEW y A. MICETICH.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 95, 448, 1949.  
 65. E. R. LOW, P. ACHEMBACH y A. MICETICH.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 97, 441, 1949.  
 66. L. BUCHEL y B. TCHOMBAR.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 141, 34, 1947.  
 67. C. C. HUNT.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 95, 177, 1949.  
 68. M. NICKERSON y L. S. GOODMAN.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 89, 167, 1947.  
 69. G. EISLER.—*Chem Abstrats.*, 28, 2850, 1934.  
 70. M. WILBURNE, L. N. KATZ, S. RODBARD y A. SURTHIM.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 90, 215, 1947.  
 71. M. NICKERSON y G. M. NOMAGUCHI.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 93, 40, 1948.  
 72. VLEESCHHOEVER.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 66, 151, 1947.  
 73. G. H. ACHESON, A. FARACH y G. N. FRENCH.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 97, 445, 1949.  
 74. M. NICKERSON y G. M. NOMAGUCHI.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 95, 1, 1949.  
 75. G. K. MOE, S. D. MALTON, B. R. DENNICK y W. D. FREYBURGER.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 94, 319, 1948.  
 76. S. GARI y M. B. CHENOWETH.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 94, 12, 1948.  
 77. E. L. SMITH y R. A. HUGGINS.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 71, 106, 1949.  
 78. G. V. LEROY, L. A. NALESKY y H. W. CHRISTY.—*Journ. Lab. and Clin. Med.*, 33, 1496, 1948.  
 79. D. F. MARSCH y E. J. VAN LIERE.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 94, 221, 1948.  
 80. G. R. VLEESCHHOEVER.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 67, 298, 1948.  
 81. B. FOLKOW y B. UVNÄS.—*Acta Physiol. Scand.*, 15, 365, 1948.  
 82. B. FOLKOW y B. UVNÄS.—*Acta Physiol. Scand.*, 17, 192, 1949.  
 83. H. KONZETZ.—*Helvetica Physiol. y Pharmac. Acta*, 8, 245, 1950.  
 84. HAIMOVICI.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 64, 486, 1947.  
 85. HAIMOVICI.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 68, 516, 1948.  
 86. W. RAAB y R. J. HUMPHREYS.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 89, 64, 1947.  
 87. E. R. LOEW y A. MICETICH.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 93, 434, 1948.  
 88. W. M. SHAW, E. M. PAPER y E. A. ROVENSTINE.—*Journ. Lab. and Clin. Med.*, 34, 669, 1949.  
 89. H. JANOWITZ y M. I. GROSSMAN.—*Science*, 109, 213, 1949.  
 90. H. E. MEDINETS, N. S. KLINE y F. A. METTLER.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 69, 238, 1948.  
 91. CHUAN YEN WANG y M. NICKERSON.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 70, 92, 1949.  
 92. M. NICKERSON.—*Pharmacological Reviews*, Part II, 27, 1949. Issue of the *Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*  
 93. M. NICKERSON y W. S. GUMP.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 97, 25, 1949.  
 94. I. A. CORET y H. B. VAN DIKE.—*Journ. Pharmac. and Exper. Therap.*, 95, 415, 1949.  
 95. B. UVNÄS.—*Acta Physiol. Scand.*, 15, 362, 1948.  
 96. P. ARNOLD y M. L. ROSENHEIM.—*Lancet*, 6573, 321, 1949.  
 97. S. SAVILLE.—*Lancet*, 259, 358, 1949.  
 98. J. A. W. KAY y A. N. SMITH.—*Brit. Med. J.*, 1, 460, 1950.  
 99. P. ARNOLD, R. H. GOETZ y M. L. ROSENHEIM.—*Lancet*, 675, 408, 1949.  
 100. J. ATKINSON, JR.—*Am. Heart. J.*, 39, 336, 1950.  
 101. F. K. ALBRECHT.—Modernas actuaciones clinicoterapéuticas en medicina interna, p. 316. Editorial Labor, 1950.  
 102. R. W. WILKINS, W. E. R. GREER, J. W. CULBERSTON.—*Arch. Int. Med.*, 86, 51, 1950.  
 103. R. L. FISCHER, M. ZUCKERMAN y D. N. SWEENEY.—*Arch. Neurol. and Psych.*, 61, 194, 1949.  
 104. ARKIN, SHERMAN y WEIMBERG.—*Arch. Neurol. and Psych.*, 64, 536, 1950.  
 105. T. H. HOWELL.—*Lancet*, 6597, 204, 1950.  
 106. H. L. ISRAEL, E. L. KEETER, F. E. URBACH y W. D. WILLIS.—*New England J. Med.*, 241, 738, 1949.  
 107. SOLOFF, L. S., F. BURNET y C. T. BELLO.—*Am. J. Med. Sci.*, 216, 1948.  
 108. M. GOLDEMBERG y H. ARANOW, JR.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 143, 1139, 1950.  
 109. E. CALKINS, G. W. DANA, J. C. SEED y J. E. HOWARD.—*Journ. Clin. Endocrinol.*, 10, 1, 1950.  
 110. V. A. DRILL.—*New England J. Med.*, 241, 777, 1949.  
 111. REID y SALM.—*Brit. Med. J.*, 4661, 116, 1949.  
 112. M. P. ROGER.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 140, 272, 1949.  
 113. E. D. FREIS, J. R. STANTON y F. C. MOISTER.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 71, 299, 1949.  
 114. G. F. CAHILL y H. A. ARANOW.—*Ann. Int. Med.*, 381, 389, 1949.  
 115. A. J. SULLIVAN.—*Gastroenterology*, 13, 564, 1949.  
 116. P. DE LA BARREDA y R. ALCALÁ.—*Rev. Clin. Esp.*, 40, 170, 1951.  
 117. H. HERMANN, F. JOURDAN y V. BONNET.—*Comptes Rendus Soc. Biol.*, 135, 1633, 1942.  
 118. E. NYMAN y L. O. PLAN.—*Acta Physiol. Scand.*, 19, 1, 1949.  
 119. E. NYMAN y E. OSTLUND.—*Acta Physiol. Scand.*, 19, 4, 1949.  
 120. G. HUGHES.—*Lancet*, 6656, 666, 1951.  
 121. C. HIRSON y A. R. KELSALL.—*Lancet*, 6654, 585, 1951.  
 122. G. BOURNE, J. HOSFORD y A. H. BANTON.—*Lancet*, 6653, 527, 1951.  
 123. R. TURNER.—*Lancet*, 6651, 408, 1951.  
 124. F. H. SMIRK.—*Lancet*, 6650, 346, 1951.  
 125. M. P. ROGER.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 140, 272, 1949.  
 126. H. J. C. SWAN.—*Brit. Med. J.*, 4704, 440, 1951.  
 127. K. V. CROWTHER.—*Brit. Med. J.*, 4704, 445, 1951.  
 128. J. F. PANTRIDGE y M. MC C. BURROWS.—*Brit. Med. J.*, 4704, 448, 1951.