



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

**EFFECTOS TOXICOS DE LOS MEDICAMENTOS
PARASIMPATICOLITICOS**

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

JULIAN SALVADOR VALERO ARRIOLA

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I N T R O D U C C I O N	1
M A T E R I A L Y E Q U I P O	12
T E C N I C A S	15
M E T O D O L O G I A	17
R E S U L T A D O S	23
D I S C U S I O N	39
C O N C L U S I O N E S	43
B I B L I O G R A F I A	46

INTRODUCCION

Desde el tiempo de los antiguos hindúes, preparados de los alcaloides de la Belladona han sido utilizados en la práctica médica. En la Edad Media, usaban la "mortífera belladona" para causar envenenamientos. De ahí que Linneo llamara Atropa Belladona a la hierba, según el nombre de Atropos, la mas vieja de las Tres Parcas, la que corta el hilo de la vida (1, 2, 3).

Los alcaloides de la belladona también llamados fármacos parasimpaticolíticos, inhiben las acciones de la acetilcolina en partes inervadas por nervios colinérgicos postganglionares y en la musculatura lisa que responde a la acetilcolina.

Estos fármacos se clasifican en dos grupos:

a) Alcaloides naturales de las Solanáceas. -

Entre los que se encuentran la atropina, hiosciamina y la escopolina.

polamina, siendo la primera de éstas el principal agente parasimpaticolítico.

b) Anticolinérgicos sintéticos. Es el caso del metilbromuro de pⁱpenzolato (Piptal) y metilbromuro de homatropina (Homatropil compuesto), que son compuestos cuya estructura química es de sales cuaternarias de amonio y tienen acción antagonista con la acetilcolina en los nervios colinérgicos postganglionares, así -- como, en musculatura lisa, actuando como agentes antiespasmódicos, siendo este su principal aplicación (1, 4, - 5, 6, 7, 8).

Las uniones neuroefectoras parasimpáticas no son igualmente sensibles a los fármacos parasimpaticolíticos. En pequeñas dosis deprimen las secreciones (salival, bronquial y sudorípara). En grandes dosis la pupila se dilata, se inhibe la acomodación del ojo y se bloquean los efectos del vago en el corazón, de modo que aumenta la frecuencia cardíaca, se suprime el control parasimpático de la vejiga urinaria y del conducto digestivo, inhibiéndose de este modo la micción, observando depresión del tono y la motilidad del intestino. Dosis aún mas elevadas son necesarias para suprimir la secreción gástrica.

La acción principal de los parasimpaticolíticos es el antagonismo competitivo con la acetilcolina y otras sustancias muscarínicas. Los receptores afectados son elementos anatómicos periféricos que estimulan o inhiben la acción muscarínica, es decir, receptores específicos del músculo liso, glándulas exócrinas y miocardio.

La diferencia en la capacidad de los parasimpaticolíticos para bloquear los efectos de los ésteres exógenos de la colina liberada por los nervios parasimpáticos postganglionares puede deberse a la cantidad del mediador químico liberado por el nervio en sitio tan próximo a los receptores que la difusión limita la concentración del antagonista (1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13).

La acción local de drogas sobre músculo liso están limitadas especialmente a la región celular -- afectada, y se le conoce como de ACCION DIRECTA, que es el resultado de la reacción entre la droga y receptores -- específicos del músculo liso.

El efecto de las drogas sobre músculo liso puede ser de estimulación directa, inhibición, esti-

mulación indirecta o bien de inhibición de estructuras -
afectadas en el músculo liso.

Se ha demostrado en el músculo liso que la contractura es inducida por estimulación con drogas y está asociado con el decremento de substancias en el potencial de membrana y la relajación es inducida por drogas inhibitorias en asociación con el incremento en el potencial de membrana (14, 15, 16, 17, 23, 24, 25, 26, - 27, 34).

En la actualidad el uso de medicamentos que contienen metilbromuro de homatropina y metilbromuro de pipenzolato (agentes parasimpaticolíticos) con fenobarbital es muy frecuente y empírico en Dispepsia Transitoria del Recien Nacido (Cólico) y Gastroenteritis, esto se demuestra en los datos clínicos y estadísticos (Cuadros Nos. 1 y 2), obtenidos en el Centro Médico La Raza, Clínica número 20 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospitales del Departamento del Distrito Federal, - así como, en clínicas particulares. además de algunos recopilados de historias clínicas.

CUADRO No. 1

Casos de intoxicación por homatropínicos en el año de
1979 presentados en niños de 0 - 14 meses

MES	No. DE CASOS
Enero	20
Febrero	25
Marzo	27
Abril	13
Mayo	22
Junio	24
Julio	0
Agosto	17
Septiembre	16
Octubre	15
Noviembre	0
Diciembre	26
T O T A L	205

CUADRO No. 2

Casos reportados de intoxicación por homatropínicos en
1980 presentados en niños de 0 - 14 meses.

MES	No. de CASOS
Enero	15
Febrero	19
Marzo	16
Abril	26
Mayo	26
Junio	24
T O T A L	126

En trabajos realizados con compuestos como el metilbromuro de homatropina y metilbromuro de pipenzolato, se ha observado una disminución de la motilidad gástrica (12, 15), causada por efecto directo sobre ileón, siendo éste relativamente bajo en adultos (21, 11, 24), y a dosis recomendadas.

La acción atropínica sugiere un efecto directo sobre músculo liso, midriasis, distensión abdominal y fiebre (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8), como se demuestra en cuadro No. 3.

Los datos anteriores nos dan una idea mas clara y firme de la importancia del problema de intoxicación por fármacos parasimpaticolíticos en niños.

En base a esto se propone que esos fármacos tienen un efecto directo sobre musculatura lisa, provocando parálisis a nivel de ileón en niños infantes cuando a éstos se les administra en forma indiscriminada pudiendo provocar serias intoxicaciones.

CUADRO No. 3

Sintomatología en casos de intoxicación por homotropínicos
representada en porcentaje

SINTOMAS	PORCENTAJE
Midriasis	100
Fiebre	98
Vómito	100
Rechazo al alimento	100
Deshidratación	100
Irritabilidad	100
Distensión del ileón	80
Baja del peristaltismo	100
Ileón paralítico	48
Anemia	95
Eritemas faciales	15
Edemas	5
Muerte	30
Paro cardiorespiratorio	60
Anemia aguda	40

El objetivo de este trabajo consiste en determinar en forma comparativa los efectos tóxicos que producen los medicamentos con actividad parasimpaticolítica que contienen como principios activos metilbromuro de homatropina y metilbromuro de pipenzolato encontrándose ambos combinados con fenobarbital. Determinando la disminución de la motilidad del músculo liso a nivel de ileón, hasta observar parálisis total, así como, la sintomatología presente en -- estos casos.

Los medicamentos estudiados son el Homatropil compuesto que tiene como formulación 2.0 miligramos de metilbromuro de homatropina y 6.0 miligramos de fenobarbital. Este producto se emplea como antiespasmódico y antiemético en dosis de 0.04 mg/kg de peso diariamente a lactantes y - preescolares. El metilbromuro de homatropina es una sal cuaternaria de amonio sintética, obtenida por primera vez por Issectuz y sus propiedades farmacológicas fueron probadas por Landenberg.

El otro producto es el medicamento denominado Piptal, el cual contiene como principios activos el metilbromuro de pipenzolato en concentración de 4.0 miligramos y el fenobarbital en 6.0 miligramos. El metilbromuro de

pipenzolato (anticolinérgico sintético) es una sal cuaternaria de amonio que fue sintetizada por Biel, teniendo -- como principal uso el de antiespasmódico reflejándose su - efecto a nivel de motilidad gástrica. Es administrado en dosis de 2 a 4 miligramos antes de cada alimento en lactantes, en niños preescolares es de 4 miligramos tres veces - al día y en escolares es de 6 a 8 miligramos por dosis.

El principio activo comun en ambos medicamentos es el fenobarbital que es un barbitúrico de acción -- prolongada que se utiliza como inductor al sueño, antídoto de drogas estimulantes y convulsivantes. Se usa combinado con agentes parasimpaticolíticos con el fin de eliminar la irritación e insomnio que son síntomas característicos de los pacientes con enfermedades del tipo de Gas--troenteritis y Dispepsia Transitoria del Recien Nacido.

El empleo de los medicamentos Homatropil - compuesto y Piptal en este estudio, se debió al resultado de la encuesta realizada a médicos, madres de familia y - dependientes de farmacia, quienes indicaron que estos productos eran de uso común en el tratamiento del Cólico en niños de 0 a 14 meses de edad.

M A T E R I A L
Y
E Q U I P O

A) MATERIAL BIOLÓGICO.

Ratones blancos de la cepa CP, de ambos sexos y con un peso de 30 a 45 gramos.

Ileón de ratón blanco,

B) SOLUCIONES.

Solución de Krebs:.

NaCl	139.9 mM
KCl	5.0 mM
NaHCO ₃	11.9 mM
NaH ₂ PO ₄	0.04mM
MgCl ₂	1.0 mM
CaCl ₂ .2H ₂ O	1.8 mM
Dextrosa	5.6 mM

C) REACTIVOS Y FARMACOS.

Solución de metilbromuro de homatropina	2 mg/ml
Solución de metilbromuro de pipenzolato	4 mg/ml
Fenobarbital	6 mg/ml

Medicamento "Homatropil compuesto"

Formulación:

Metilbromuro de homatropina	2.0 mg
Fenobarbital	6.0 mg
Excipiente c.b.p.	1.0 ml

Medicamento "Piptal"

Formulación:

Metilbromuro de pipenzolato	4.0 mg
Fenobarbital	6.0 mg
Excipiente c.b.p.	1.0 ml

D) EQUIPO.

Fisiógrafo marca NARCO BYO-SYSTEMS

Miógrafo marca NARCO BYO-SYSTEMS, clave B-13056.

Baño termoregulado

Termómetro de 0 - 100°C

Estuche de disección

Jeringas hipodérmicas desechables de 1 ml.

Agujas hipodérmicas del número 23

Cámara para el estudio de órganos aislados.

T E C N I C A S

A) TECNICA DE ADMINISTRACION ORAL.

El ratón se sujeta de orejas y cola, colocándolo en posición vertical, mientras tanto a una jeringa hipodérmica desechable con capacidad de un mililitro se le coloca una aguja hipodérmica del número 23 a la cual se le quitó el filo y la punta con el fin de evitar cualquier lesión a nivel de esófago.

Después de tener sujeto al animal se le introduce este dispositivo hasta llegar a esófago, teniendo cuidado de no lastimarlo. Posteriormente se administra la dosis dejando al ratón en posición vertical durante algunos segundos, ya que de otra forma habría un rechazo inmediato al medicamento.

B) TECNICA PARA ESTUDIO DE ORGANOS Y TEJIDOS AISLADOS.

El animal es sacrificado por contusión cerebral, procediéndose a extirpar un tramo de intestino delgado correspondiente a ileón, de 1.5 cm de longitud aproximada, el cual es colocado en una solución de Krebs, que se encuentra oxigenada y a una temperatura de 37°C, en donde cuidadosamente se disecciona para eliminar los restos de tejido adiposo, posteriormente se coloca en la cámara para su estudio.

M E T O D O L O G I A

I).- Observación de la sintomatología producida por la administración oral de los medicamentos Homatropil compuesto y Piptal a diferentes dosis.

Se utilizaron lotes de 30 ratones de las características antes mencionadas administrándoseles las siguientes dosis:

Para Homatropil compuesto se emplearon dosis de: 13.8 mg; 23.3 mg; 35.7 mg; 43.3 mg; 60.0 mg y 120.0 mg por kilogramo de peso, manteniéndose al lote de ratones bajo observación durante 48 horas ininterrumpidas. Estas dosis fueron escogidas en base al peso del ratón e intensidad del efecto.

En el caso del Piptal se utilizaron las siguientes dosis: 40.0 mg; 60.0 mg; 70.0 mg; 80.0 mg y 100.0 mg por kilogramo de peso y se mantuvieron en observación durante el mismo período de tiempo y bajo el mismo criterio se emplearon las dosis antes señaladas.

La sintomatología se determinó utilizando - un lote de ratones testigo por métodos ya establecidos, tratando de observar como síntomas generales: Irrita-- ción, ceguera, nerviosismo, respiración, midriasis, po lidipsia y somnolencia.

II).- Determinación de la Dosis Letal Me-- día de los medicamentos Homatropil compuesto y Piptal.

Para determinar la dosis letal media se -- utilizaron 12 lotes de 30 ratones distribuidos aleato-- riamente.

A estos lotes se les administró por vía -- oral las siguientes dosis:

Homatropil compuesto: 13.4 mg; 30.0 mg; 44 mg; 50.0 mg; 60.0 mg y 70 mg por kilogramo de peso.

Piptal: 40.0 mg; 50.0 mg; 60.0 mg; 70.0 mg y 100.0 mg por kilogramo de peso.

Los lotes se mantuvieron en observación du ranté 36 horas ininterru~~m~~pidas, para poder obtener un

resultado del porcentaje de mortalidad existente en cada una de las dosis antes mencionadas.

III).- Los experimentos para estudiar los efectos del Homatropil compuesto, Piptal y cada uno de sus principios activos sobre musculatura lisa, se desarrollaron en lotes de siete ratones cada uno de ellos.

Este estudio se realizo en tramos de intestino delgado correspondiente a ileón con una longitud aproximada de 1.5 cm, el cual fue extirpado y colocado en solución de Krebs. Una vez limpio se anudo cada uno de sus extremos con hilo de algodón. Uno de ellos se unió a un miógrafa que va conectado a un fisiógrafo y el otro de los extremos a la parte inferior del sujetador del baño de tejidos aislados, el cual estaba sumergido en el baño termoregulado. Perfundido de manera constante con la solución de Krebs.

Una vez colocado el ileón en el baño de tejido aislado, se le sometió a una tensión de repo

so de 16 gramos y se dejó estabilizar en un tiempo promedio de 15 minutos. Una vez que la preparación mantenía una tensión estable, se procedió a llevar a cabo el experimento.

LOTE No. 1

Curva Dosis - Respuesta del Homatropil compuesto.

En esta parte del experimento se trató de observar la disminución de la motilidad del ileón en las siguientes dosis: 13.4; 30.0; 44.0; 50.0; 60.0 y 70.0 mg por kilogramo de peso, obteniéndose de esta forma la relación dosis - respuesta entre el medicamento y músculo liso del intestino.

LOTE No. 2

Curva Dosis - Respuesta del Piptal.

En esta parte del experimento se trató de observar la disminución de la motilidad del ileón en las siguientes dosis: 28.5; 75.6; 132.7; 189.8; 246.9;

304.0 y 418.2 mg por kilogramo de peso, obteniéndose de esta forma la relación dosis - respuesta entre el medicamento y músculo liso del intestino.

LOTES Nos. 3, 4 y 5.

Curva Dosis - Respuesta para los principios activos Metil bromuro de homatropina, Metil bromuro de pipenzolato y Fenobarbital.

En esta parte del experimento se trató de observar la curva dosis - respuesta para cada uno de los principios activos que componen a los medicamentos Homatropil compuesto y Piptal, utilizando las siguientes dosis:

Metilbromuro de Pipenzolato (Lote 3):
66, 132, 198, 264 y 330 mg por kilogramo de peso.

Metilbromuro de homatropina (Lote 4):
33, 99, 165 mg por kilogramo de peso.

Fenobarbital (lote 5): 150.0, 300 y 450 mg por kilogramo de peso.

RESULTADOS

I).- Sintomatología.

Los cuadros No. 4 y 5 que se muestran a continuación, nos indican los resultados en porcentaje de los diferentes lotes observados para cada una de las dosis - aplicadas respectivamente para los medicamentos Homatropil - compuesto y Piptal.

CUADRO No. 4

SINTOMAS (%)*	DOSIS (mg/Kg peso)					
	13.8	23.3	35.7	43.3	60.0	120.0
Irritación	100	100	100	100	100	100
Nerviosismo	50	98	100	100	100	100
Aumento en la frecuencia respiratoria.	100	100	100	100	100	100
Contracciones	-	95	100	100	100	100
Midriasis	100	100	100	100	100	100
Ceguera	100	100	100	100	100	100
Analgesia	-	100	100	100	100	100
Incoordinación	-	75	100	100	100	100
Somnolencia	75	100	100	100	100	100
Perdida de equilibrio	-	60	70	100	100	100
Perdida de reflejos	-	30	50	100	100	100
Relajación muscular	-	70	98	100	100	100
Sueño profundo	-	95	100	100	100	100
Piloerección	-	-	75	100	100	100
Reflejos excitados	-	-	-	50	100	100
Polidipsia	100	100	100	100	100	-
Diarrea	-	-	-	-	100	-
Estado de coma	-	-	-	50	75	100
Muerte	-	-	15	50	75	100

Sintomatología observada en la administración oral de Homatropil compuesto.

* (%) Porcentaje de ratones que presentaron el síntoma.

CUADRO No. 5

SINTOMAS (%) *	DOSIS (mg/Kg peso)				
	40.0	60.0	70.0	80.0	100.0
Irritación	100	100	100	100	100
Nerviosismo	100	100	100	100	100
Aumento en frecuencia respiratoria.	100	100	100	100	100
Contracciones	-	-	75	100	100
Midriasis	100	100	100	100	100
Ceguera	100	100	100	100	100
Analgesia	100	100	100	100	100
Incoordinación	-	50	75	100	100
Somnolencia	100	100	100	100	100
Pérdida de equilibrio	25	50	100	100	100
Pérdida de reflejos	-	50	100	100	100
Relajación muscular	-	85	100	100	100
Sueño Profundo	100	100	100	100	100
Piloerección	-	50	100	100	100
Reflejos excitados	100	100	100	100	100
Polidipsia	100	100	100	100	100
Diarrea	-	-	100	-	-
Estado de coma	-	50	80	93	100
Muerte	5	50	80	93	100

Sintomatología observada en la administración oral de Piptal.

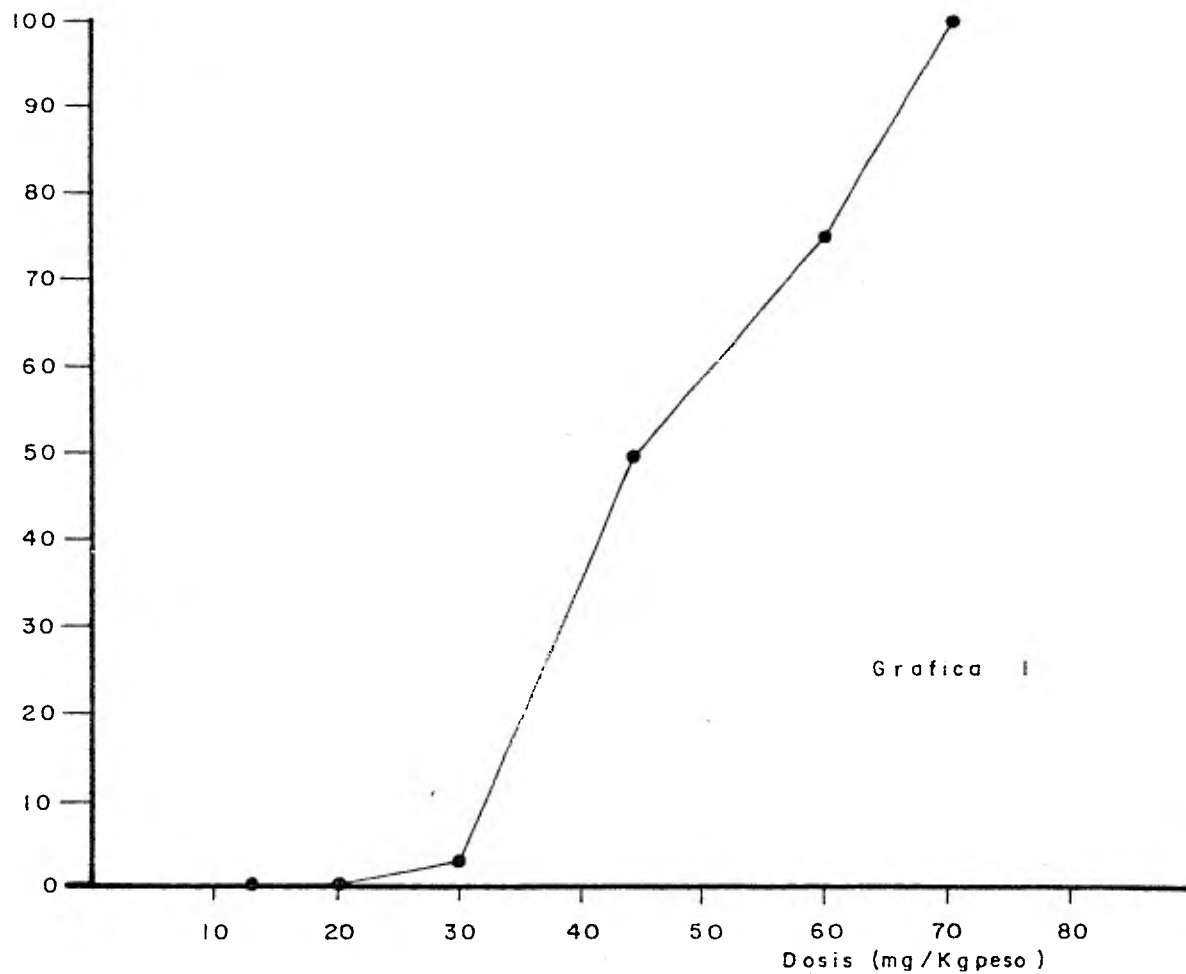
* (%) Porcentaje de ratones que presentaron el síntoma.

II).- Determinación de la Dosis Letal
Media.

Después de la administración oral de cada uno de los medicamentos, se obtuvieron las gráficas No. 1 y No. 2, en las que se relacionan -- las dosis administradas de Homatropil compuesto y - Piptal, con el porcentaje de mortalidad de cada uno de los lotes trabajados.

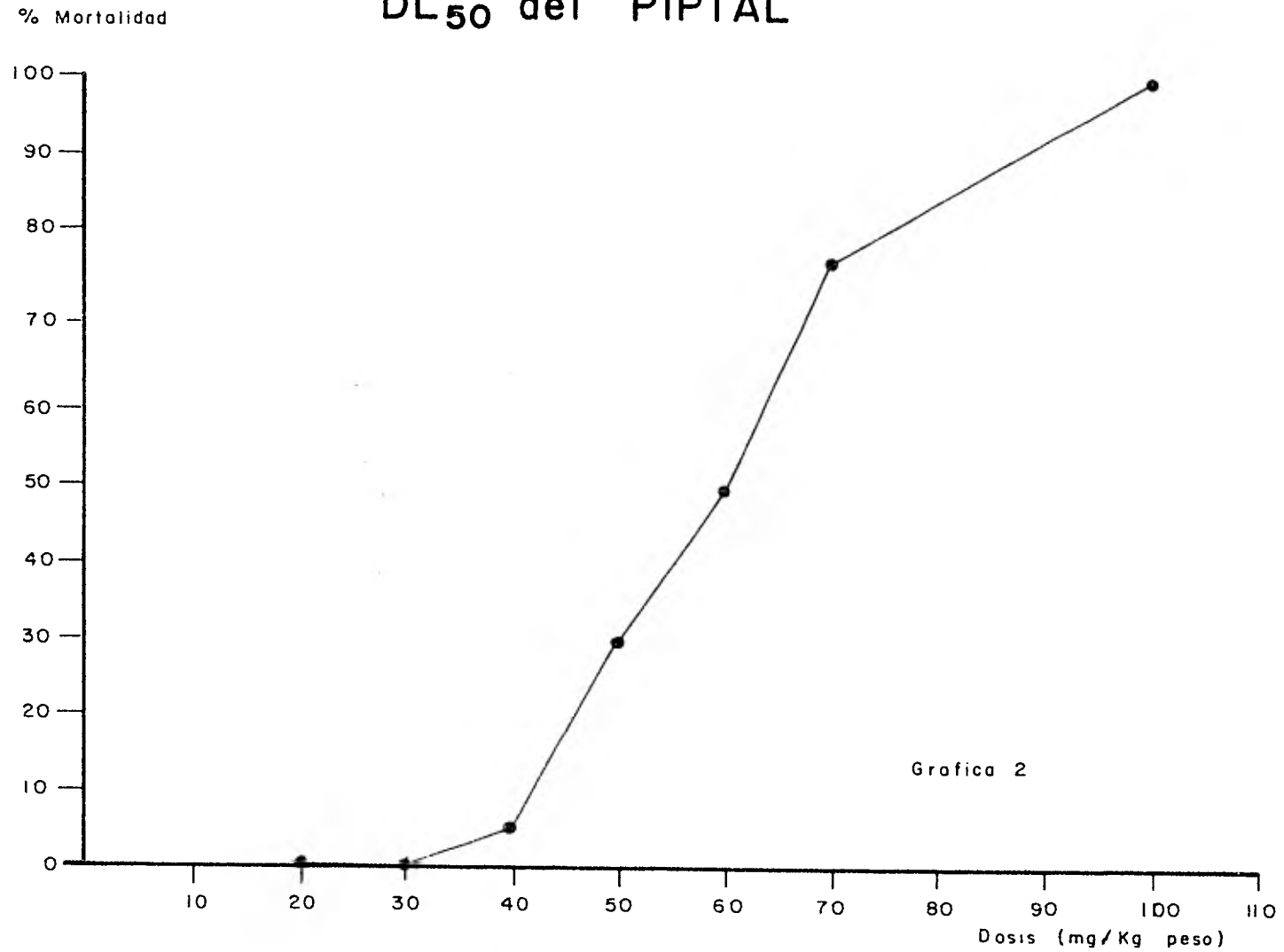
DL₅₀ DEL "HOMATROPIL COMPUESTO "

% Mortalidad



Grafica I

DL₅₀ del "PIPTAL"



III).- Curva Dosis - Respuesta.

A continuación se presentan los datos promedio obtenidos del fisiógrafo, después de la administración de las diferentes dosis de los medicamentos Homatropil compuesto y Piptal, así como, de sus principios activos sobre ileón. De estos datos se procedió a elaborar las gráficas No. 3, 4, 5 y 6.

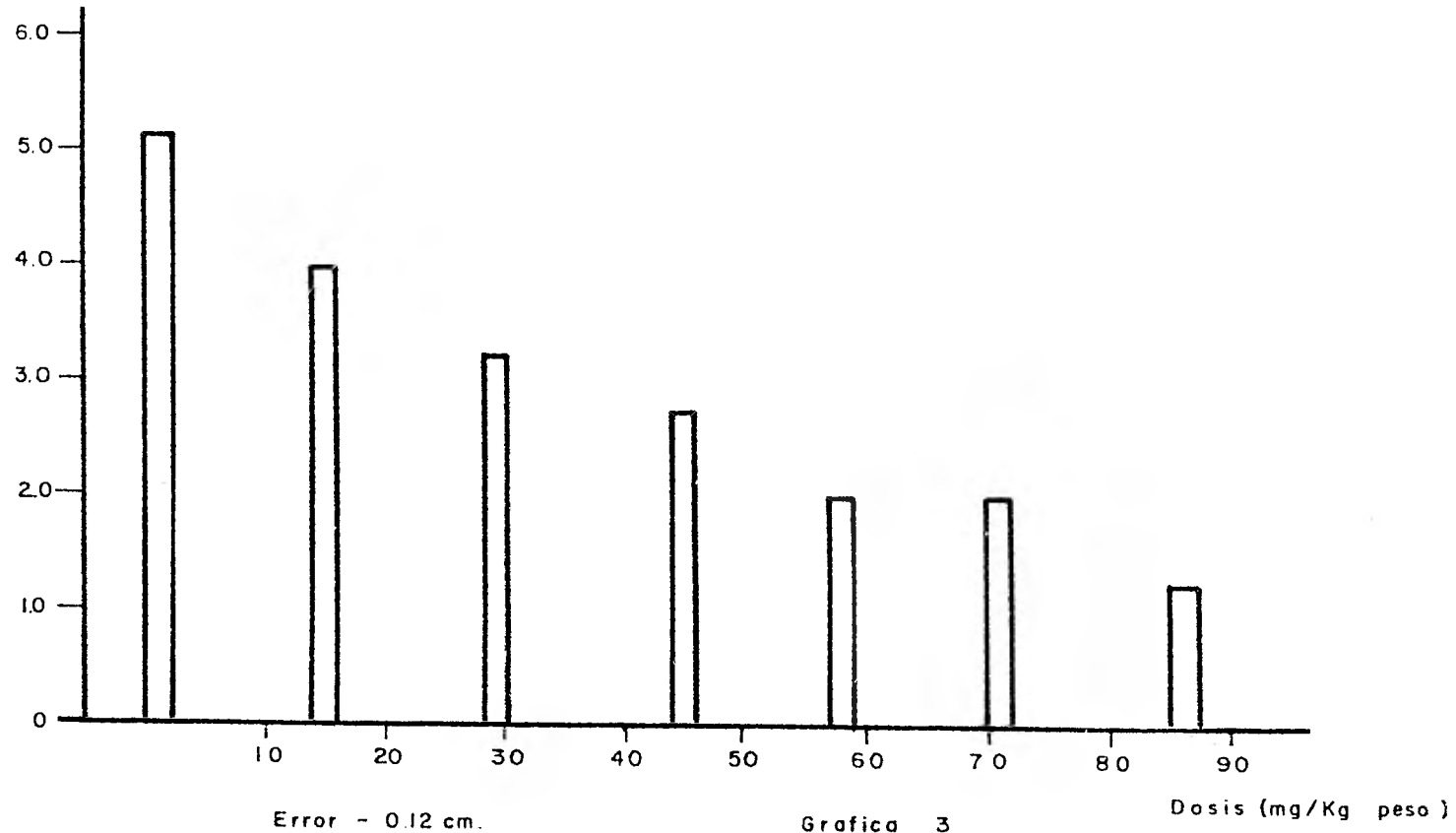
CUADRO No. 6

Resultados de la relación Dosis - Respuesta para el
medicamento Homatropil compuesto

DOSIS (mg/Kg peso)	TENSION PROMEDIO	CONTRACCIONES POR DOSIS
0	6.00	27
14.28	3.84	26
28.56	3.20	26
42.84	2.68	26
57.12	1.92	25
71.40	1.92	24
85.68	1.28	22
85.68	0	0

CURVA DOSIS- RESPUESTA DEL MEDICAMENTO
"HOMATROPIL COMPUESTO"

Tensión
16 g. - 2 5 cm.

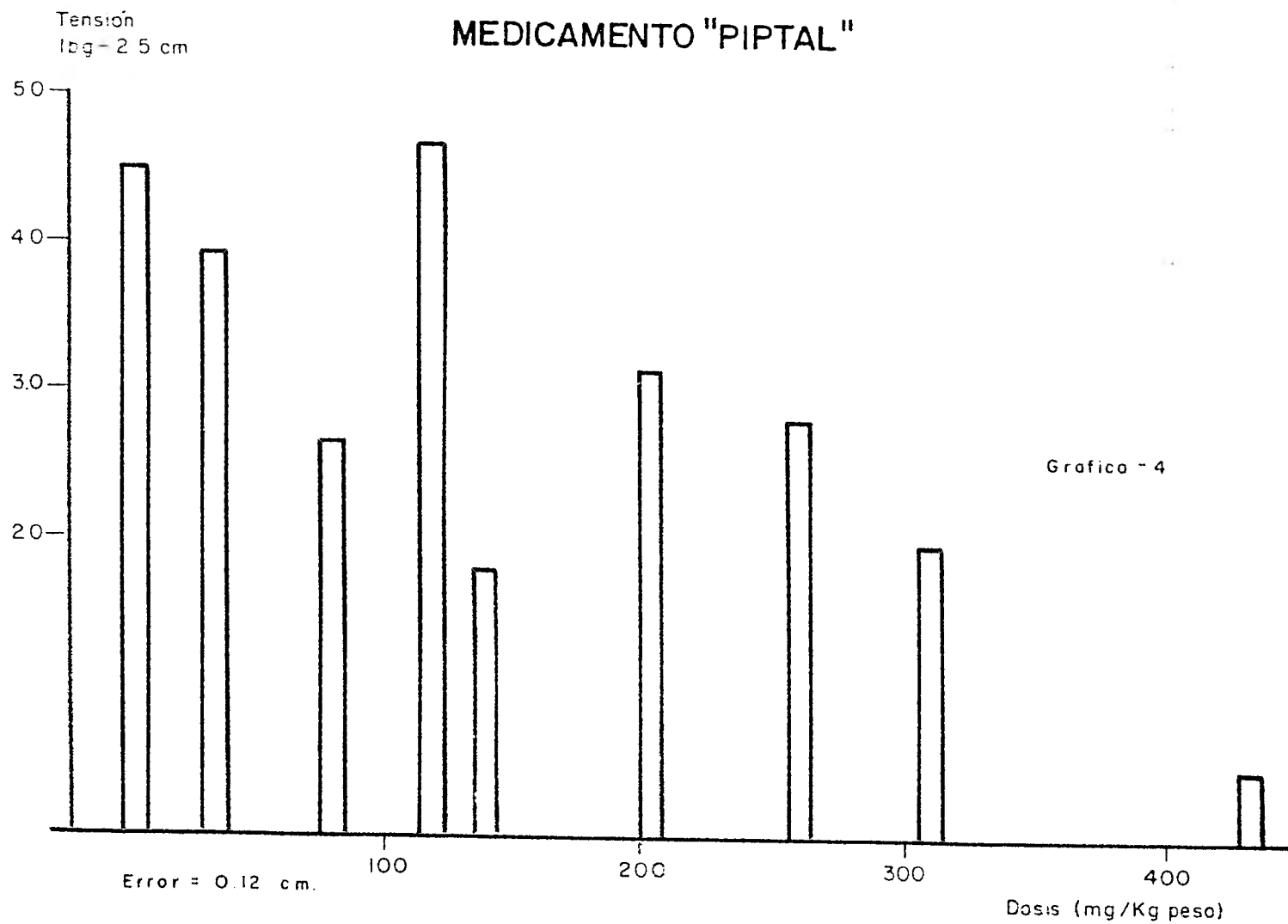


CUADRO No. 7

Resultados de la relación Dosis - Respuesta para el
medicamento Piptal

DOSIS (mg/Kg peso)	TENSION PROMEDIO	CONTRACCIONES POR DOSIS
0	5.00	27
28.55	3.80	27
75.60	2.68	25
132.70	1.92	22
189.80	3.20	23
246.90	2.68	20
304.00	1.92	22
418.20	0.64	19
418.20	0	0

CURVA DOSIS - RESPUESTA DEL MEDICAMENTO "PIPTAL"



CUADRO No. 8

Resultados de la relación Dosis - Respuesta para el
Metilbromuro de Pipenzolato

DOSIS (mg/kg peso)	TENSION PROMEDIO	CONTRACCIONES POR DOSIS
0	6.4	33
66	3.8	33
132	3.2	33
198	5.1	27
264	3.8	25
330	3.2	23

CUADRO No. 9

Resultados de la relación Dosis - Respuesta para
metilbromuro de Homatropina

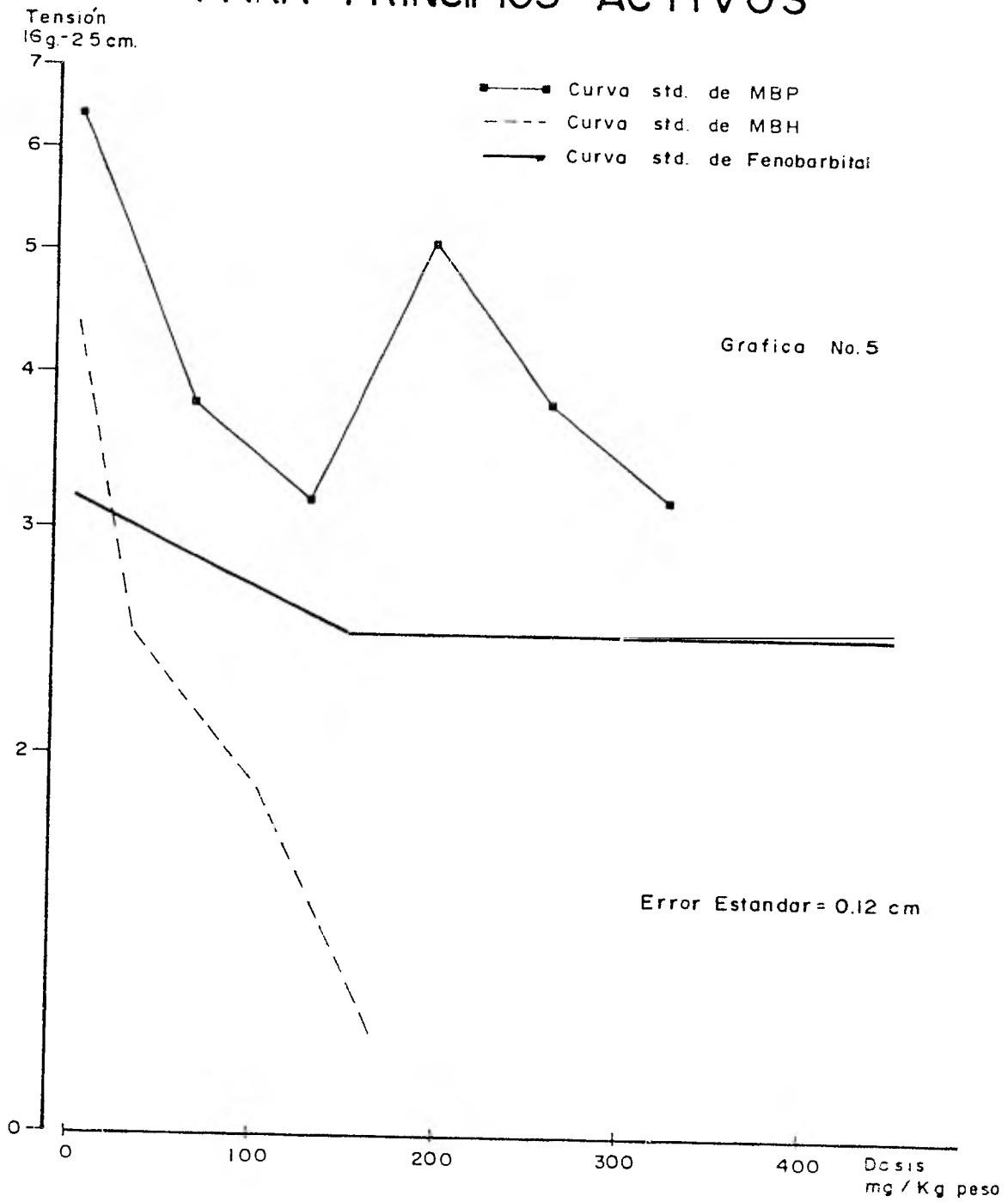
DOSIS (mg/kg peso)	TENSION PROMEDIO	CONTRACCIONES POR DOSIS
0	4.4	31
33	2.5	29
99	1.9	30
165	1.2	30

CUADRO No. 10

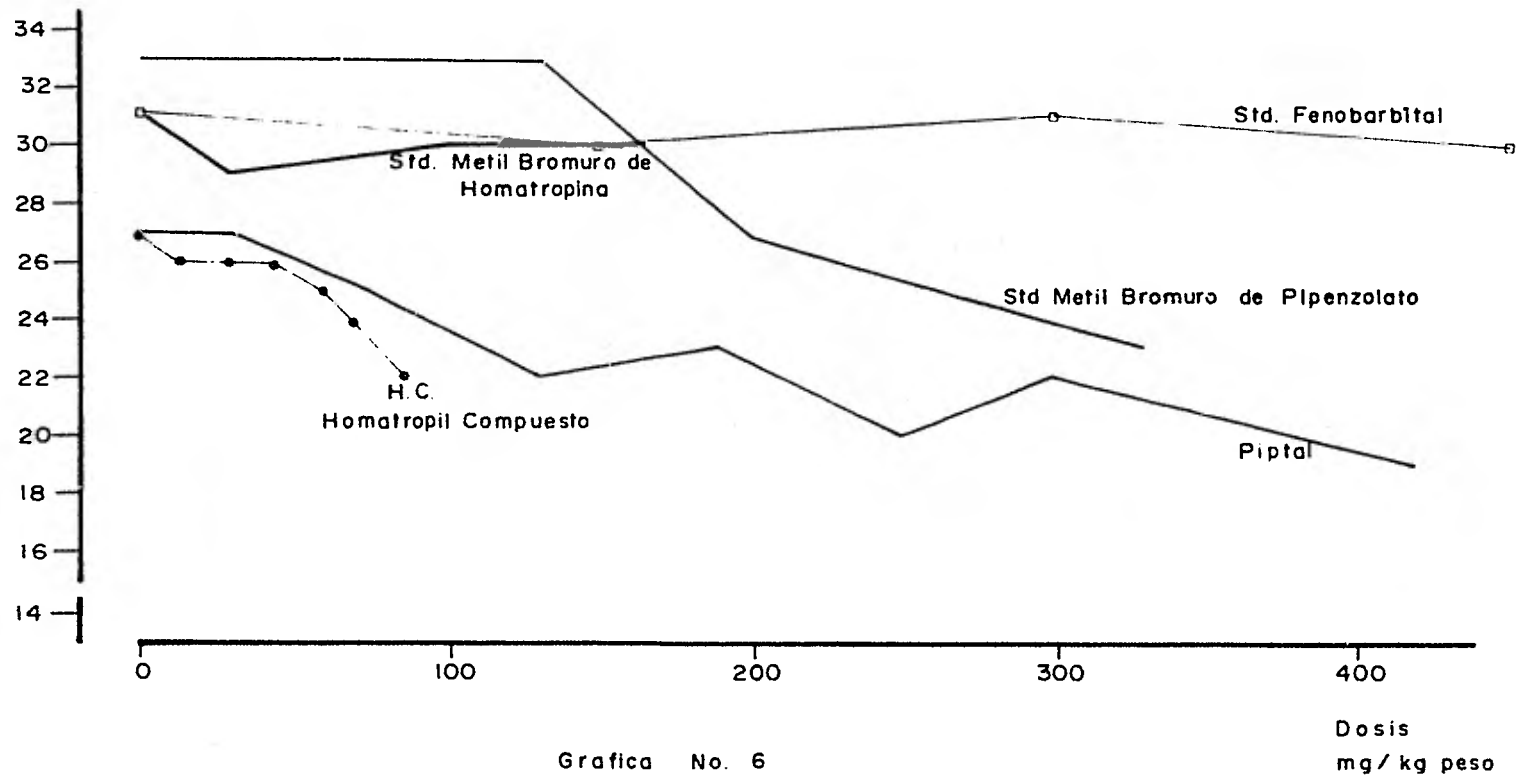
Resultados de la relación Dosis - Respuesta para
Fenobarbital

DOSIS (mg/kg peso)	TENSION PROMEDIO	CONTRACCIONES POR DOSIS
0	2.5	31
150.0	2.5	30
300.0	2.5	31
450.0	2.5	30

CURVA DOSIS-RESPUESTA PARA PRINCIPIOS ACTIVOS



EFFECTO COMPARATIVO ENTRE LOS MEDICAMENTOS
 "HOMATROPIL COMPUESTO" "PIPTAL" Y SUS PRIN-
 CIPIOS ACTIVOS A NIVEL DE CONTRACCIONES



D I S C U S I O N

De los resultados obtenidos en este trabajo, la literatura médica (1, 2, 3 y 4), y los recopilados en las Instituciones antes mencionadas, observamos -- que se presenta la misma sintomatología en los tres casos de intoxicación: por la administración de agentes parasimpaticolíticos (Metilbromuro de homatropina y Metilbromuro de pipenzolato), barbitúricos (Fenobarbital) y la combinación de estos dos fármacos (Homatropil compuesto y Piptal). Los síntomas comunes en este tipo de intoxicaciones son - midriasis, aumento en la frecuencia respiratoria y lesiones cutáneas, por lo que podemos mencionar la posible existencia de un enmascaramiento de la sintomatología en los - casos en los que se administran medicamentos como el Homatropil compuesto y Piptal a las dosis estudiadas.

Las DL_{50} reportadas en la literatura (4 y 7) para cada uno de los principios activos que componen a los medicamentos Homatropil compuesto y Piptal son las siguientes: Metilbromuro de homatropina 1400 mg; metilbromuro de Pipenzolato 100 - 110 mg y la del Fenobarbital es de 660 mg por kilogramo de peso. Las dosis letales media de

los medicamentos trabajos son de: 44.0 mg por kilogramo de peso para el Homatropil compuesto, constituido por metilbromuro de homatropina y fenobarbital, y de 60 mg por kilogramo de peso para Piptal que contiene en su fórmula metilbromuro de pipenzolato con fenobarbital (Gráficas 1 y 2). Al confrontar los datos teóricos de los principios activos y los experimentales para cada uno de los medicamentos, observamos que no hay coincidencia entre estos, notándose un decremento en los rangos de seguridad de los medicamentos con respecto a los principios activos.

La combinación del agente parasimpático (metilbromuro de homatropina y metilbromuro de pipenzolato) con fenobarbital pudiera ser una de las razones por las cuales se obtiene un decremento en el rango de seguridad, notándose en forma no justificada o empírica un efecto sinérgico entre éstos.

Observando las gráficas 3, 4 y 5 que nos indican los resultados de la curva dosis - respuesta para cada uno de los medicamentos, así como. para sus princi--

pios activos, podemos explicar que el producto denominado Piptal presenta un rango de seguridad muy elevado respecto al del Homatropil compuesto, donde la dosis para causar parálisis intestinal es de 85.68 mg por kilogramo de peso, mientras que la del Piptal es de 418 mg por kilogramo de peso. El efecto ejercido por los medicamentos es a nivel intestinal, en donde se ve reflejado en la fuerza de contracción, es decir, en la amplitud de la gráfica, observándose además que la frecuencia (Gráfica No. 6), se ve afectada a nivel de medicamentos y no así por principios activos.

Analizando la gráfica No. 4, notamos - que al aplicar una dosis de 189.0 mg del medicamento -- Piptal ó una de 198.0 mg de metilbromuro de pipenzolato, se observa una recuperación momentánea del ileón ya que la fuerza de contracción resultante es aproximadamente la misma que la obtenida en estado basal.

CONCLUSIONES

La sintomatología presente en los pacientes con intoxicación por agentes parasimpaticolíticos -- es la misma a la obtenida en el trabajo con los medicamentos Homatropil compuesto y Piptal y la recopilada en la literatura.

La no coincidencia en los resultados obtenidos para la dosis letal media entre los medicamentos y los principios activos, se puede deber a un sinergismo entre los agentes parasimpaticolíticos (metilbromuro de homatropina y metilbromuro de pipenzolato) con algún otro tipo de agente.

El efecto directo de los medicamentos Homatropil compuesto y Piptal sobre el músculo liso puede causar parálisis del ileón de tipo irreversible.

El medicamento denominado Piptal ofrece un rango de seguridad más elevado que el medicamento llamado Homatropil compuesto.

De acuerdo a lo anterior, se sugiere que los medicamentos Homatropil compuesto y Piptal causan - severas intoxicaciones a infantes de ambos sexos, en - edad de los 0 - 14 meses, cuando se les administran - estos medicamentos en forma indiscriminada, por lo que se recomienda a las autoridades correspondientes a tener un mayor control sobre su venta y dosificación.

B I B L I O G R A F I A

- Adler, H.F., Atkinson, A.J. and Ivy, A.C.: "A study of the motility of the human Colon: An explanation of Dysynergia of the Colon, or of the Unstable Colon". Am. J. Dig. Dis., 8:197, 1941. (10)
- Batterman, R.C. and Rose, O.A.: "Absorption of Novatropine in the Presence of Colloidal Aluminum Hydroxide". Am. J. Dig. Dis., 8:20, 1941. (9)
- Berger, A.R. and Ballinger, J.: "The relative toxicity of Atropine and Novatrine in man". Am. J. Med. Sci., 214:156, 1945. (8)
- Bodin, f. and Chenisse, E.F. "Poisons". Mac. Graw - Hill Co. 3a. Ed. New York (1970). PP. 175. (7)
- Brun, R. et Hunziker, N.: "Durée d'action et activité antisécrétoire de divers parasympholytiques examinés au niveau de la glande sudoripare humaine" Dermatologica., 110:245, 1955. (34)
- Burnstock, G., and Holman, M.: "Effects of drugs on smooth muscle". Ann. Rev. Pharmacol., 6:129, 1966 (33)
- Bulbring, E.: "Physiology and Pharmacology of intestinal smooth muscle. In lectures on the scientific basis of medicine. British Postgraduate Medical Federation. Athlone Press. Vol. 7. Londres, 1957. (32)
- Cramer, M.B., Cates, L.A., and Clarke, D.E.: "Rectal absorption of homatropine methylbromide in the rat". J. Pharm. Pharmac., 30:284, 1978. (11)
- Daniel, E.F.: "Effect of drugs on contractions of vertebrate smooth muscle". Ann. Rev. Pharmacol., 4:189 1964. (31)
- Deacock, A.R. and Davies, T.D.W.: "The Influence of certain ganglionic blocking agents on neuromuscular transmission", Brit. J. Anaesth., 30:217, 1958 (12)
- De Robertis, E.D.P., Nowenski, W.W. y Saenz, J.A. - "Biología Celular". Ateneo. 8a. Ed. Buenos Aires. - (1976). pp. 428. (5)

- Friend, D.G.: "Pharmacology of muscle relaxants".
Clin. Pharmacol. Ther., 5:871, 1964. (13)
- Furchgott, R.F.: "The pharmacology of vascular --
smooth muscle". Pharmacol. Rev., 13:183, 1961(14)
- Goodman, L.S., Gilman, A.: "Bases Farmacológicas
de la Terapéutica". Interamericana. 3a. Ed. Méxi
co. (1974). pp. 434. (3)
- Goth, A.: "Farmacología Médica". Interamericana.-
6a. Ed. México. (1975). pp.29 y 122. (2)
- Hadfield, W.A.: "The effect of Homatropine methyl
bromide on human gastrointestinal motor activity".
Gast., 2:642, 1955. (15)
- Karczmar, A.G. and Long, J.P.: "Relationship --
between peripheral cholinolytic potency and tetra
ethylpyrophosphate antagonism of a series of atro
pine substitutes" J. Pharmacol. and Exper. Therap.
12:230, 1958. (17)
- Kern, F., Almy, T.P. and Stolk, N.J.: "Effects of
certain antispasmodic drugs on the intract human
color, whit special reference to Banthine (B-di
ethylaminoethyl xanthene-9-carboxylate methobro
mide)". Am. J. Med. Sci., 11:67, 1951. (18)
- Krantz, C.J.: "Pharmacology Principles of Medical
Practice". Mac Graw Hill Co. 6a. Ed. Ney York --
(1975), pp. 598. (4)
- Krainin, P., and Ney, Ch.: "Disturbances of urina
tion after administration of certain newer drugs".
New England Journal of Medicine., 253:1111, 1955.
(23)
- Helm, J.D., Kramer, P., Mac Donald, R.M. and ---
Franz, J.I.: "Chenges in motility of the human --
small intestine during sleep". Gast., 10:135, --
1948. (16)
- Litter, M. : "Farmacología". Ateneo. 5a. Ed. Bue -
nos Aires. (1977), pp. 1. (1)

- Lapides, J. and Dodson, A.I.: "Observations on -- effect of methantheline (Babthine) bromide in - urological disturbances". Archives of surgery., 66:1., 1953. (19)
- Robertson, J.D., Gillies, J. and Spencer, K.E.: - "The use of a Homatropinium derivative to produ- ce controlled hypotension". Brit. J, Anaesth., 29: 342. 1957. (25)
- Schlitt, R.J., Mc Nally, J.J. and Hinton, J.W.: - "Response of the distal colon to external stimuli" Surgery, Gynecology and Obstetrics., 92:223, 1951. (26)
- Schou, J.: "Absorption of drugs from subcutaneous - connective tissue". Pharmacol. Rev., 13:441, -- 1961. (21)
- Schriftman, H. and Kondritzer, A.A.: "Absorption - of Atropine from muscle". Am. J. Pharmacol., 191: 591, 1957. (27)
- Shideman, F.E.: "Clinical pharmacology of hypnotics and sedants". Clin. Pharmacol. Therap., 2:313, -- 1961. (22)
- Sleisenger, M.H., Eisenbud, M. and Almy, T.P.: -- "Comparative potency of newer anticholinergic -- drugs in man". Gast., 27:829, 1954. (28)
- Sund, R.B. and Schou, J.: "Absorption of Atropine: Anticholinergic agents as inhibitors of Absorption from muscles". Acta Pharmacol. et toxicol. 21:339, 1964. (20)
- Sund, R.B. and Schou, J.: "The determination of - absorption rates from rat muscles: An experimental approach to kinetic descriptions". Acta Pharmacol. et toxicol., 21:313, 1964. (29)
- Thesleff, S., and Quastel, D.M.J.: "Neuromuscular - pharmacology" Ann. Rev. Pharmacol., 5:263, 1965. (30)
- Valdecasas, F.G., Laporte, J., Salva, J.A. "Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Salvat. 1a. Ed. España (1978), pp. 65.