

148

BIBLIOTECA C. QUIMICAS

UNIVERSIDAD LABASTIDA
Incorporada a la
Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



Acción Antialérgica de la Imipramina en
Utero de Cobaya Virgen Sensibilizada a
una Proteína con la Técnica de Schultz Dale

T. E S I S



Sara Antonia de la Garza Gutiérrez

Químico Farmacéutico Biólogo

Junio de 1963

Monterrey, N. L.

11076



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradezco al Dr. Marco Antonio Ugartechea, Director de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario, el permiso otorgado para la realización de esta tesis.

Este trabajo se efectuó en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Nuevo León bajo la dirección del Dr. Carlos Canseco Jr.

La Imipramina y los animales utilizados
en este trabajo fueron gentilmente dona-
dos por los Laboratorios Geigy.

Con amor y admiración
a Mis Padres

Con entrañable cariño
a Mis Hermanos

Con respeto y gratitud
a Mis Maestros

Mi reconocimiento y gratitud para:

UNIVERSIDAD LABASTIDA

FACULTAD DE MEDICINA DE LA U. N. L.

DOCTOR CARLOS CANSECO JR.

DOCTOR GILBERTO MOLINA

QUIMICO MANUEL RANGEL.

QUIMICO JOSE LUIS GOMEZ CAMARGO

PERSONAL DEL DEPTO. DE FARMACOLOGIA

CONTENIDO

INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS

Preparación de los Reactivos

Sensibilización

Registro de las Contracciones

Adición de Imipramina y Albúmina

RESULTADOS

Tabla No. 1

Gráficas

DISCUSION Y CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

En las últimas tres décadas se ha dado a las reacciones antígeno anticuerpo una gran importancia. Se han colocado en un lugar prominente en los trabajos de experimentación. Han servido, a la vez, para que se formen hipótesis sobre los mecanismos fisiológicos no explicados por otras causas (1).

A la par, que las investigaciones puramente inmunológicas, han aparecido numerosas medicaciones con supuesta acción antialérgica. De éstas la que más recientemente se menciona con esta propiedad es la Imipramina*.

El objeto de nuestra tesis será estudiar la acción antialérgica de la Imipramina utilizando como método de ensayo el útero de cobaya virgen, empleando la técnica de Schultz-Dale (2).

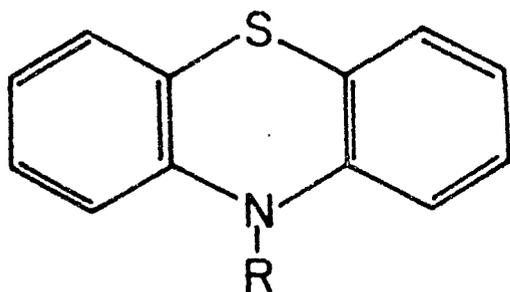
Hasta ahora la Imipramina ha sido mencionada en la bibliografía médica como potencialmente antialérgico. Domenjoz (3) fué quien hizo notoria la semejanza con los antihistamínicos del tipo de las fenotiazinas. (Ver figura No. 1). El Dr. Guillermo Zamacona (4) ha usado la Imipramina en pacientes con alergia nasal según su reporte presentado en el Primer Congreso Latino Americano de Alergología, efectuado en la Ciudad de México, en octubre de 1961.

Con anterioridad Staehelin (5) la había usado en el tratamiento de alergias respiratorias. Kuhn (6) e Izquierdo (7) han mencionado su actividad anti-

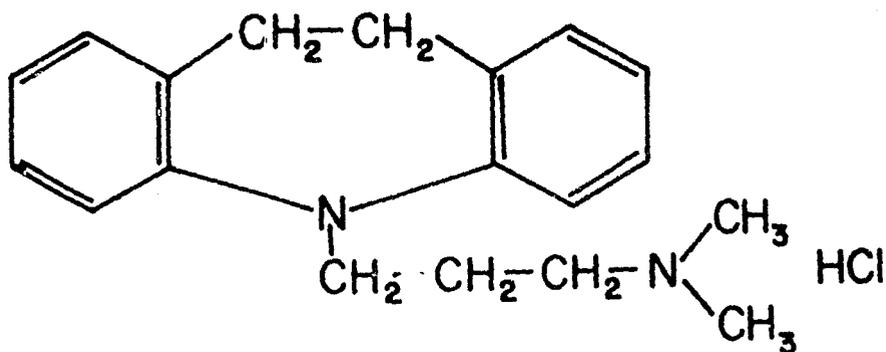
* Comercialmente conocida con el nombre de Tofranil.

colinérgica y la posibilidad de que su acción se deba a un efecto potenciador de las sinapsis adrenérgicas centrales o periféricas.

El Dr. Canseco (8) y sus colaboradores han hecho un estudio farmacológico y clínico de la Imipramina sacando en conclusión que tiene acción espasmolítica, anticolinérgica, antibistamínica y adrenérgica.



FENOTIAZINA



IMIPRAMINA

Fig. 1. — Estructuras de la Fenotiazina y de la Imipramina.

MATERIAL Y METODOS

Para realizar este trabajo se hizo uso de un lote de 20 cobayas vírgenes, de 250 a 400 gramos y aproximadamente de tres meses. Fueron sensibilizadas con una solución de albumina de huevo por vía intraperitoneal. En tres o cuatro semanas cuando habían elaborado los anticuerpos específicos, se sacrificaban y extraían los cuernos uterinos que se sumergían en baños de perfusión con solución de Locke, a la temperatura de 38 C, con oxigenación constante y a un pH de 7.4 ± 0.2 . Se fijaban a un transductor que tiene la propiedad de transformar la tensión muscular en energía eléctrica que puede registrarse en un polígrafo.

Cuando los cuernos uterinos se contraían regularmente se añadían a los baños albumina o Impramina, según el caso.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS:

Solución de Locke

Esta solución contiene por litro las siguientes sustancias:

NaCl	9.200 gramos	
KCl	0.480 gramos	
CaCl ₂	0.240 gramos	
Dextrosa	1.000 gramos	
NaHCO ₃	0.150 gramos	pH = 7.4 ± 0.2 .

Para evitar cambios en el pH de esta solución se le pasaba una corriente de oxígeno por espacio de 15 a 20 minutos. Ya saturada, se medía el pH en un potenciómetro y en caso de no ser el indicado se ajustaba con una solución de NaOH (0.1 N) o con HCl al 1%, dependiendo de la variación.

Si durante la experiencia el pH cambiaba se procedía de igual forma para mantener constante el medio.

Solución de Albúmina de Huevo al 1%.

Se toma un centímetro cúbico de clara de huevo y se lleva a 100 centímetros cúbicos con solución de Locke.

Con esta solución se prepararon diluciones logarítmicas en la forma siguiente: Se tomaron 10 vasos de precipitado de 50 centímetros cúbicos y se numeraron del 1 al 10. Se pusieron 9 centímetros cúbicos de solución de Locke en cada uno. Luego se tomó un centímetro cúbico de la solución al 1% y se puso en el vaso número 10, se mezcló hasta obtener una solución homogénea. Se trasladó un centímetro cúbico al vaso número 9 y se continuó así sucesivamente. Las diluciones finales de albúmina fueron:

$$10.- 1 \times 10^{-12}$$

$$20.- 1 \times 10^{-11}$$

$$30.- 1 \times 10^{-10}$$

$$40.- 1 \times 10^{-9}$$

$$50.- 1 \times 10^{-8}$$

$$60.- 1 \times 10^{-7}$$

$$70.- 1 \times 10^{-6}$$

$$80.- 1 \times 10^{-5}$$

$$90.- 1 \times 10^{-4}$$

$$100.- 1 \times 10^{-3}$$

Solución de Imipramina

Cinco miligramos de Imipramina se llevan a 100 centímetros cúbicos con solución de Locke. En cada centímetro cúbico de esta solución están contenidas 50 gamas de Imipramina.

SENSIBILIZACION

Se separan las cobayas y por vía intraperitoneal se les inyecta un centímetro cúbico de la solución de albúmina de huevo al 1%.

REGISTRO DE LAS CONTRACCIONES

Al cabo de tres semanas, cuando las cobayas han elaborado los anticuerpos específicos, se sacrifican con un golpe seco en la nuca.

Se practica una incision en la pared anterior del vientre, se abre el peritoneo, se localiza la vejiga urinaria, se reclina lateralmente y se localizan los cuernos uterinos que se prolongan en forma de V. Se ligan ambos cuernos con hilo delgado y resistente en secciones de 1 a 1.5 centimetros, se cortan los segmentos y se suspenden en sendos baños de perfusión con solucion de Locke, a una temperatura de 38 C, con oxigenacion constante y moderada.

Los cuernos se fijan en el baño y en el extremo del transductor. El hilo debe quedar perfectamente firme para registrar las contracciones mínimas. El transductor se conecta al poligrafo.

Para medir exactamente los voltios era necesario establecer un punto de referencia o linea de base central porque la señal de voltaje variaba en posición positiva (contracción) y en posición negativa (relajación) de la línea de referencia. Esta posición representaba la señal de cero y era independiente de cambios en la sensibilidad del amplificador. El voltaje se calibraba de tal manera de producir una deflexión de la pluma de dos centímetros por cada milivoltio de entrada.

Las contracciones de los cuernos uterinos varían ligeramente de un animal a otro por lo que el poligrafo se volvía a calibrar teniendo en cuenta la amplitud y frecuencia de estas contracciones. Cuando se obtenía un trazo de contracciones más o menos uniformes, se continuaba la experiencia. La Gráfica No. 1 nos muestra un trazo de las contracciones normales uterinas.

ADICION DE IMIPRAMINA Y ALBUMINA

Los baños de perfusión se marcaban como A y B.

Al baño A se añadía 1.5 gamas de Imipramina, dosis que si bien no producía la inhibición total de las contracciones, sí protegía al músculo. Se esperaban alrededor de 5 minutos para observar el efecto producido en la intensidad y la frecuencia de las contracciones. Luego se añadían, a ambos baños, un centimetro cúbico de la dosis más pequeña de albúmina de huevo (1×10^{-12}), se esperaba la respuesta y se seguía añadiendo en igual forma las dosis siguientes hasta obtener una respuesta firme y clara.

Obtenida la respuesta, se lavaban varias veces los baños hasta obtener de nuevo las contracciones normales uterinas.

Al baño B se añadía 1.5 gamas de Imipramina, se esperaba la respuesta y se añadía albúmina de huevo, a ambos baños, en la dosis necesaria para producir una nueva respuesta.

Terminada esta experiencia, se lavaban de nuevo los baños y se administraba Imipramina a dosis de 0.5 gamas por mililitro, cada vez, hasta encontrar una abolición completa de las contracciones normales.

RESULTADOS

Las experiencias preliminares demostraron que ligeros cambios en el pH y en la temperatura disminuían considerablemente la intensidad y frecuencia de las contracciones normales uterinas hecho que tomamos en cuenta en las experiencias posteriores.

De las veinte cobayas sensibilizadas, solo doce se mostraron sensibles a esta reacción, por lo que el resto fueron desechadas.

Los cuernos uterinos utilizados procedían del mismo animal. Los segmentos que se protegían con 1.5 gamas de Imipramina presentaban una disminución de la intensidad de sus contracciones, pero no en su frecuencia.

En todos los casos, después de añadir la albúmina, los cuernos uterinos mostraban una tetanización franca y prolongada que no se presentó en los segmentos protegidos con Imipramina.

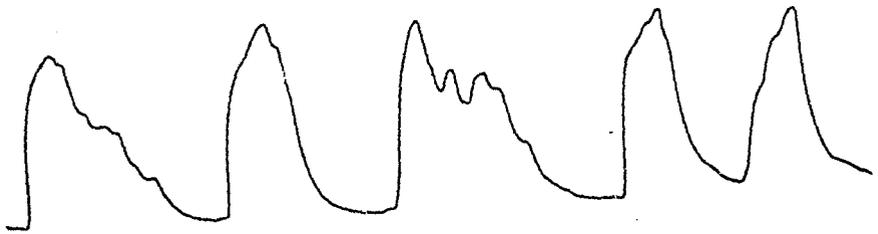
Después de lavar repetidas veces los baños se añadía Imipramina en dosis creciente hasta 6 gamas por centímetro cúbico de solución y entonces se observaba una abolición completa de las contracciones uterinas.

T A B L A No. 1

Número de Animales	Dosis necesaria para la tetanización	Con Imipramina	Incremento de la dosis en el tejido tratado con Imipramina
4	1×10^{-9}	No hubo respuesta	1×10^{-3} veces
1	1×10^{-8}	No hubo respuesta	1×10^{-4} veces
1	1×10^{-6}	No hubo respuesta	1×10^{-6} veces
6	1×10^{-3}	No hubo respuesta	1×10^{-9} veces

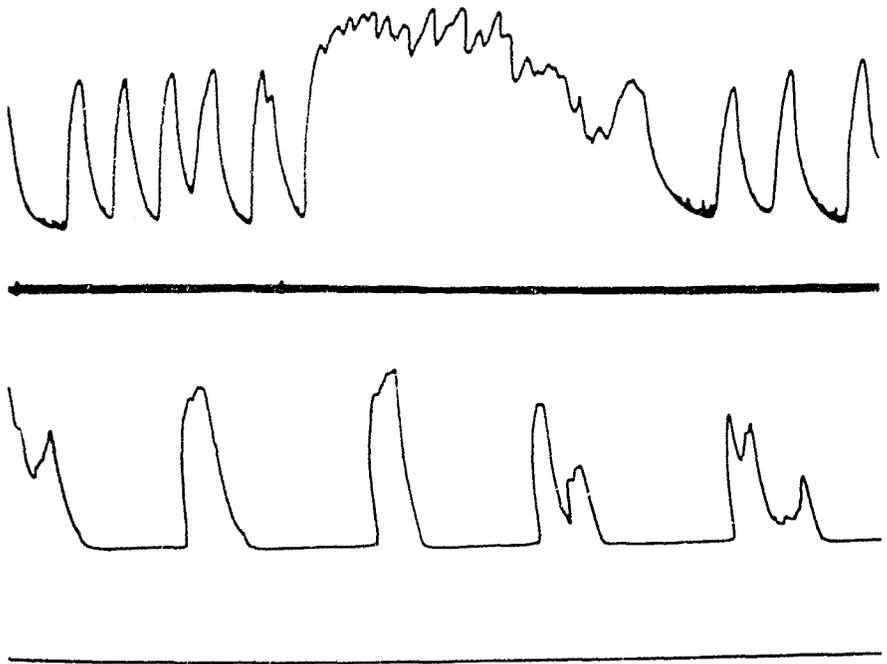
GRAFICAS

Número Uno



Contracciones Normales Uterinas

Número Dos



En esta gráfica se observan las contracciones espontáneas de los cuernos uterinos. El segmento de útero que se registra en la parte superior muestra una tetanización a una dosis de albumina de $(1 \cdot 10^{-3})$. En la parte inferior, se observa otro segmento que fue previamente tratado con 1.5 gamas de Imipramina y no muestra ningún cambio en sus contracciones al añadirsele una dosis igual de albumina $(1 \cdot 10^{-3})$.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—H. Sherwood Lawrence, M. D.: *Celular and Humoral Aspects of the Hypersensitive States*, New York (1959).
- 2.—Urbach, E., *Alergia* (1950).
- 3.—Domenjoz R., y Theobald W.: *The Pharmacology of Tofrani (N-3-Dimethylaminopropyl) - iminodibenzylhydrochloride*. *Arch. Inst. Pharmacodyn.* 120: 450-589, July 1, 1959.
- 4.—Zamacona Guillermo: *Primer Congreso Latino Americano de Alergología*, México, D. F. (Octubre de 1961).
- 5.—Stachelin, B., Naegi, P., Shuppli M. y Vogelcanger G.: *Resultado del Tratamiento con el Derivado Iminodibenzílico Tofranil en 136 Casos de Rinitis Vasomotora, Rinitis Polinosa y Asma Bronquial*. (*Extracto Pract. Oto-rhinolaryng.* 22: (1960). Switzerland.
- 6.—Kuhn, R.: *Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodizyl derivat (G22355)* *Schweiz. Med. Wschr.* 87: 1135 (1957).
- 7.—Izquierdo, Juan A.: *Experiencias farmacológicas con Tofranil*. *Acta Neuropsiquiat. Arg.* 1960, 6, 261.
- 8.—Canseco C., Molina G., Piñeyro A. y colaboradores: *Estudio Farmacológico y Clínico de la Imipramina*. *Alergia*, Vol. X No. 3, Febrero de 1963.
- 9.—Goodman y Gilman A.: *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (1957)
- 10.—Guerra, P. F.: *Métodos de Farmacología Experimental*. (1953)
- 11.—Topley, W. W.: *Elementos de Inmunidad*. (1953)