

LA TRANSMISION NERVIOSA EN LA SINAPISIS
GANGLIONAR

V

ALGUNOS ASPECTOS DE LA FARMACOLOGIA DE LOS GANGLIOS
DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO*

DR. EFRAÍN G. PARDO**

EL descubrimiento de los ganglios del sistema nervioso autónomo y de su función como sitios obligados de relevo en la transmisión de los estímulos eferentes que regulan muchas funciones esenciales del organismo, apuntó a esas estructuras como blancos de acción farmacológica. La confirmación de que estas neuronas desplazadas del sistema nervioso central eran de hecho susceptibles al efecto de sustancias químicas, hecha inicialmente por Burn y Dale (1914) y posteriormente por Moe y colaboradores (Moe y Freyburger, 1950), dio origen a la esperanza de que la acción de drogas sobre los ganglios pudiera usarse con fines terapéuticos.

La magnitud del esfuerzo llevado a cabo para hacer que esta esperanza fructificara puede estimarse al ver una lista de las sustancias con actividad ganglionar que han sido propuestas para uso terapéutico. Una lista parcial de este tipo se presenta en la Tabla 1.

No es la intención del presente trabajo tratar acerca de estas diversas sustancias. Cabe, sin embargo, señalar que los bloqueadores de la transmisión ganglionar, estudiados por su posible interés terapéutico, han sido bastante más numerosos que los estimulantes de ganglio. De los primeros, los 9 de la porción izquierda de la lista, el tetratilamonio, el fenactropinio, el pentacinio, el trimetidinio y la clorisondamina, son sustancias cuaternarias sintetizadas siguiendo los modelos inicialmente descubiertos para esta actividad (Paton y Zaimis, 1952); los 3 de la parte superior de la columna derecha, la mecamilamina, la pempidina y el trimetafano, son sustancias de nitrógeno secundario o terciario resultantes de un esfuerzo largo hecho para suprimir algunas de las caracte-

* Trabajo leído por su autor en la sesión ordinaria del 30 de octubre de 1963.

** Instituto Miles de Terapéutica Experimental, México, D. F.

TABLA 1
BLOQUEADORES GANGLIONARES

Tetraetilamonio (Etamon)	Mecamilamina (Inversina)
Hidroxitrimetonio (Endoyodina)	Pempidina (Perolysen)
Hexametonio (Bristrium)	Trimetafano (Arfonad)
Pentolinio (Ansolsen)	Atropínicos cuaternarios
Azametonio (Pendiomide)	Inhibidores mono-amino-oxidasa
Fenactropino (Trophenium)	Fenotiazinas psicosedantes
Pentacinio (Persidol)	Aminas adrenérgicas
Trimetidino (Ostensin)	
Clorisondamina (Ecolid)	
<i>Estimulantes de ganglio</i>	
Nicotina	Tetrametilamonio (TMA)
Dimetilfenilpiperazinio (DMPP)	Esteres de colina

terísticas inadecuadas de los compuestos cuaternarios (Stone y col., 1956): por fin, la tabla señala que otras sustancias cuyas acciones principales no son sobre la transmisión ganglionar, tienen, sin embargo, acción bloqueadora en este sitio. En este último grupo deben incluirse las sustancias atropínicas cuaternarias usadas en el tratamiento de la úlcera péptica, los inhibidores de la mono-amino-oxidasa, las sustancias psicosedantes derivadas de la fenotiazina y las aminas simpaticomiméticas.

Entre los estimulantes de ganglio se deben mencionar, además de la nicotina que dio su nombre a los efectos ganglionares de la acetilcolina, los diversos esteres sintéticos de la colina y sustancias como el tetrametilamonio y el dimetilfenil piperazinium.

Las exploraciones farmacológicas iniciales demostraron que los estimulantes ganglionares activaban simultáneamente la totalidad de las estructuras del simpático y del parasimpático, lo cual precluía toda posibilidad de utilización terapéutica. Afortunadamente, en tratándose de los bloqueadores, se encontró que éstos solo afectaban importantemente aquellas funciones mantenidas por actividad nerviosa eferente tónica, como en el caso de la actividad vasoconstrictora y de la actividad motora y secretora del tubo digestivo.

Fue pronto aparente que las posibles aplicaciones médicas de las sustancias de acción ganglionar se reducían a las enumeradas en la tabla 2.

TABLA 2
USOS DE BLOQUEADORES GANGLIONARES

Tratamiento de la hipertensión arterial
Hipotensión controlada
Diagnóstico del feocromocitoma
Predicción de los resultados de la simpatectomía
Tratamiento de enfermedades vasculares periféricas
Tratamiento de la úlcera péptica

La interrupción de la actividad tónica del simpático podía utilizarse para tratar la hipertensión arterial, para producir hipotensión controlada durante algunas intervenciones quirúrgicas, como auxiliar en el diagnóstico de los feocromocitomas, aprovechando el hecho de que los sujetos con este tipo de tumor responden con hipertensión y no con hipotensión a la administración de ganglioplégicos, para predecir los resultados de la simpatectomía quirúrgica y para el tratamiento de algunas enfermedades vasculares periféricas. De este número ya reducido de posibles usos, la única aplicación frecuente es el tratamiento de la hipertensión arterial. La posibilidad de que los ganglioplégicos pudieran usarse para disminuir la secreción gástrica en sujetos con úlcera péptica fue considerada cuando se sintetizaron algunos derivados cuaternarios de la atropina y de sus análogos sintéticos, que producen bloqueo ganglionar moderado a la vez que interrumpen la transmisión colinérgica a nivel de los efectores mismos. Estudios posteriores indican que estas sustancias ejercen su efecto principal como resultado de su acción atropínica y no como consecuencia de su acción ganglionar.

Es posible abordar algunos hechos interesantes de la farmacología del ganglio a través de señalar los factores que han limitado el uso clínico de las sustancias bloqueadoras. Algunos de éstos se enumeran en la tabla 3, a saber: la brevedad del efecto de muchos de los compuestos, la absorción deficiente de los miembros cuaternarios del grupo, el desarrollo de tolerancia en el uso prolongado, la exageración ocasional no predecible de las acciones vasculares, la falta de selectividad para el simpático o para el parasimpático y la participación en la respuesta total de acciones extraganglionares.

TABLA 3

FACTORES LIMITANTES EN EL USO DE LOS GANGLIOPLEGICOS

Brevedad de efecto
Absorción intestinal deficiente
Desarrollo de tolerancia
Exageración de los efectos vasculares
Falta de selectividad en el bloqueo ganglionar
Acciones extraganglionares

Atendiendo a los dos primeros factores, es pertinente señalar que los compuestos iniciales que se introdujeron a uso clínico eran sustancias mal absorbidas a través del intestino que necesariamente debían administrarse por vía intravenosa y cuyos efectos eran extraordinariamente transitorios. Esto hacía muy molesta su aplicación y muy pasajera su utilidad. Este patrón es característico de compuestos como el tetraetilamonio, el ganglioplégico más sencillo de los probados en la clínica. No se absorbe a través del intestino y la vida media

de su efecto, incluso a dosis altas, es de minutos. La duración de acción de los compuestos biscuaternarios que después se introdujeron, como el pentolinio, resultó ser mayor que el de las aminas cuaternarias sencillas, pero, igual que éstas, se absorbe mal e impredeciblemente a través del intestino, de manera que la dosis activa por esta vía tiene que ser como 10 veces mayor que por vía parenteral. Un progreso mayor resultó de la introducción de sustancias como la clorisondamina que, siendo mal absorbida a través de la pared intestinal, producía

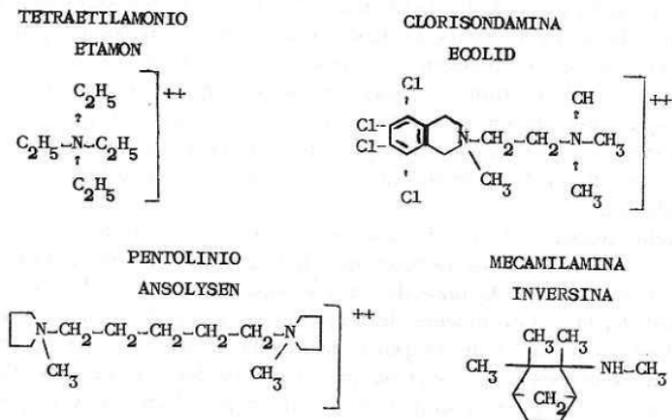


Fig. 1. Estructura química de algunos ganglioplégicos representativos.

acciones de varias horas de duración. Sólo fue la introducción de sustancias no cuaternarias, como la mecamilamina, lo que resolvió éstos problemas. Esta droga se absorbe completa y predeciblemente a través de la pared intestinal y produce efectos prolongados, de manera que sólo se tiene que administrar una o dos veces al día.

La siguiente limitación consiste en el hecho de que el uso prolongado de los ganglioplégicos resulta en tolerancia al efecto clínico, de manera que es frecuente tener que aumentar la dosis o suspender la administración.

El desarrollo de tolerancia se ha explicado como resultado de la aparición de un estado refractario a las acciones de los ganglioplégicos en la rama eferente del simpático o como consecuencia de un aumento de sensibilidad de los vasos a las catecolaminas, análoga a la que se observa después de la simpactomía quirúrgica. Es posible, sin embargo, que la tolerancia pueda explicar-

se por modificaciones en la sensibilidad de los basorreceptores arteriales y que ella sea solo una fase de un proceso que puede terminar en el aumento a largo plazo de la presión. Así, experimentos recientes han mostrado que se puede producir hipertensión sostenida por la administración crónica de ganglioplégicos (Pardo y col., 1963).

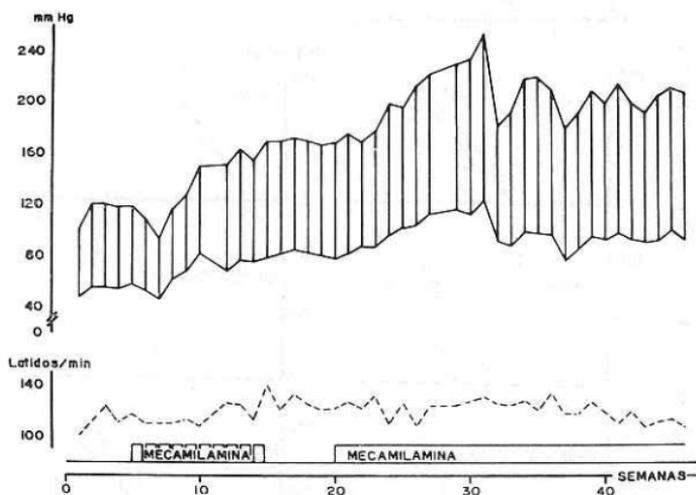


FIG. 2. Desarrollo de hipertensión sistólica y diastólica como consecuencia de la administración crónica oral de mecamilamina en un perro. Las abscisas representan tiempo después del principio de observación y las ordenadas presión arterial en mm Hg (escala superior) o frecuencia cardíaca en latidos por minuto (escala inferior). En la parte baja de la gráfica, se indican los periodos durante los que el animal recibió mecamilamina a dosis diaria de 10 mg. (Gráfica tomada de Pardo y col., 1964.)

En el experimento mostrado, la administración crónica de mecamilamina se sigue de una fase de hipotensión y, después, del desarrollo de presiones sistólicas y diastólicas significativamente elevadas. Esta hipertensión ha sido interpretada en términos de la acción del ganglioplégico sobre la sensibilidad de los basorreceptores.

Quizá el problema más serio es la falta de selectividad de los ganglioplégicos disponibles por los ganglios del simpático o del parasimpático. Si bien algunos estudios histoquímicos recientes indican que hay diferencias en concentración de colinesterasa entre diversas porciones de la población celular de un ganglio, hasta la fecha no ha sido posible encontrar sustancias que obren preferentemente sobre unos u otros ganglios. Esta falta de selectividad se muestra en la figura 3 (Alonso-de Florida y col., 1959), que presenta el bloqueo pro-

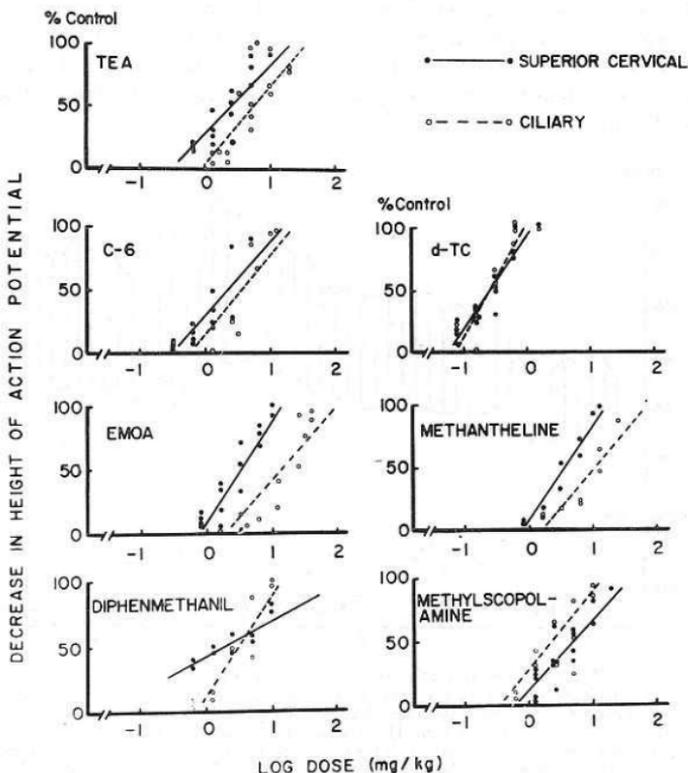


FIG. 3. Interrupción de la transmisión en el ganglio cervical superior y en el ganglio ciliar durante la infusión continua de diversos agentes bloqueadores. Las abscisas representan dosis acumulada de cada sustancia y las ordenadas porcentaje de bloqueo. Nótese la semejanza en sensibilidad entre ambas estructuras. (Gráfica tomada de Alonso-de Florida y col., 1960.)

ducido en el ganglio cervical superior y en el ganglio ciliar por diversos compuestos de este grupo. Nótese que la diferencia en sensibilidad entre una y otra estructura es mínima.

La impredecibilidad de bloqueo logrado después de cada dosis y la acción importante de los ganglioplégicos sobre el sistema parasimpático dan el patrón de riesgos y molestias en el uso clínico de este grupo de drogas. En la tabla 4 se enumeran algunos de estos efectos colaterales a la aplicación terapéutica de los ganglioplégicos. La hipotensión ortostática, el colapso circulatorio y la

TABLA 4

RIESGOS Y MOLESTIAS EN EL USO DE LOS GANGLIOPLEGICOS

Hipotensión ortostática	Resequedad de boca
Colapso circulatorio	Dificultades para la micción
Disminución de flujo a órganos	Disminución de potencia
Ileo paralítico	Visión borrosa
Constipación	Molestias menores

disminución del flujo a algunos órganos vitales suele resultar de la exageración de los efectos vasculares. El íleo paralítico, la constipación, la resequedad de boca, las dificultades para la micción, la disminución de la potencia y la visión borrosa, son el resultado del bloqueo de los ganglios del parasimpático.

Diversas sustancias producen otros tipos de molestia por sus acciones extra-ganglionares. Como ejemplo, se puede mencionar la estimulación central que en ocasiones sigue al uso de la mecamilamina.

Actualmente se llevan a cabo estudios sobre las influencias de diversas sustancias en las fibras presinápticas de los ganglios y sobre la modulación de la transmisión ganglionar por las sustancias adrenérgicas. Es posible que de estos estudios surja la posibilidad de dar solución futura más adecuada a las limitaciones en el uso terapéutico de los ganglioplégicos.

REFERENCIAS

- Alonso-de Florida, F., Cato, J., Ramírez, L. & Pardo, E. G.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 129:433, 1960.
 Burn, J. H. & Dale, H. H.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 6:417, 1914.
 Moe, G. K. & Freyburger, W. A.: *Pharmacol. Rev.* 2:61, 1950.
 Pardo, E. G., Vidrio, H. y Vargas, R.: *Gac. Méd. Mex.* En prensa.
 Paton, W. D. M. & Zaimis, E. J.: *Pharmacol. Rev.* 4:219, 1952.
 Stone, C. A., Torchiana, M. L., Navarro, A. & Beyer, K. H.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 117:169, 1956.