

EVALUACION EXPERIMENTAL SOBRE LA ACTIVIDAD SECRETOMOTORA DEL CLORURO DE N-CICLOHEXIL -N-METIL-(2-AMINO-3,5-DIBROMOBENZIL) AMONIO (BISOLVON)

MARIO RUIZ MEDINA, D. V. M., M. S. C. *

FRANCISCO PINZÓN, M. V. **

SUMARIO

El presente estudio fue efectuado en perros clínicamente sanos y tuvo el propósito de determinar la actividad secretomotora del Bisolvón en el tracto respiratorio. En esta experiencia se emplearon siete perros, cuatro machos y tres hembras; en todos ellos se implantó una cánula endotraqueal provista de un dispositivo destinado a recoger en 24 horas los *fluidos del tracto respiratorio* ***.

Se comprobó que el Bisolvón produce un aumento del volumen de las secreciones, y de la actividad expectorante (4), la que se mantiene por varios días después de iniciado el tratamiento.

INTRODUCCION

La tráquea y bronquios mayores están recubiertos internamente por un epitelio que se aplana en dirección de los bronquios terminales; cuanto más aplana este epitelio hacia los bronquios de menor calibre, desaparecen las células mucíparas y las células ciliadas.

En condiciones fisiológicas el epitelio de las vías respiratorias, además de calentar el aire que va a los alvéolos, secreta vapor de agua, mucina (producida en gran parte por las células mucíparas), electrolitos, etc. El objeto fisiológico de esta actividad secretomotora (7) es humidificar y purificar el aire, que va a los alvéolos pulmonares. En la purificación del aire intervienen las propiedades aglutinantes de la mucina que lo limpia de impurezas las cuales son desintegradas por las enzimas líticas o lisozimas (actividad secretolítica). Los productos finales de esta digestión son luego eliminados por la acción fagocitaria de los leucocitos procedentes de la sangre y presentes en los fluidos del tracto respiratorio. En condi-

* Profesor Asociado y Jefe Sección Fisiología. Facultad de Medicina, Univ. Nacional.

** Médico Veterinario Asistente. (I.C.A.).

*** Nombre dado por Eldon M. Boyd a las secreciones, discretas algunas veces, llamadas "secreciones - traqueobronquiales".

ciones normales la eliminación de secreciones, de células de descamación epitelial y productos finales de digestión corresponde a los mecanismos de absorción y a la acción ciliar del epitelio en las vías respiratorias.

Las propiedades fisicoquímicas de los fluidos del tracto respiratorio dependen de la humedad ambiental, del grado de descamación celular, de la cantidad y naturaleza de la mucina, (6-7) de la actividad lítica de las enzimas anteriormente citadas y del grado de absorción. En condiciones anormales: bronquitis, asma, cirugía torácica (3), etc., las propiedades fisicoquímicas de los fluidos del tracto respiratorio se alteran (1-2-3) en muy diversas formas por modificación de los mecanismos arriba descritos.

Engelhorn y Puschmann (4) estipulan que un aumento en la producción de los fluidos traqueobronquiales debe considerarse como actividad expectorante. La capacidad para aumentar el volumen de los fluidos del tracto respiratorio por fármacos como la emetina, cefalina y dehidroometina es ampliamente conocida y ha sido descrita por Boyd y Knight (8). Entre el arsenal terapéutico actual figuran analépticos respiratorios tales como la lobelina, la niketamida y la cafeína. El yoduro de potasio que incrementa la acción ciliar es conocido desde hace mucho tiempo en farmacología pero tiene el inconveniente de producir yodismo (reacciones hiperérgicas, abscesos yódicos de la piel) y bocio yódico. El cloruro de amonio es quizás el expectorante más eficaz conocido hasta el presente debido a su acción combinada que incrementa sensiblemente las actividades secretolítica y secretomotriz del epitelio de la tráquea y bronquios, pero presenta el inconveniente de aumentar la acidosis respiratoria, trastorno frecuente en las bronquitis y

otras condiciones que interfieren con la ventilación alveolar (9). La emetina, suministrada comúnmente en forma de ipeca, presenta efectos secundarios importantes.

El presente estudio tuvo como objetivo la evaluación del volumen y fluidez (reología) de las secreciones traqueobronquiales en perros clínicamente sanos, y el efecto que sobre esas secreciones posee el cloruro de N-Ciclohexil - N-metil (2-amino-3,5 - dibromobencil) - amonio, Bisolvón (R).

El Bisolvón es un polvo blanco soluble al 0.4% en agua destilada; es un compuesto químico de amonio cuaternario, sintetizado por los laboratorios C. H. Boehringer Sohn Ingelheim am Rhein, identificación de fábrica NA - 274, cuyo principio activo está relacionado químicamente al de la Adathoda vasina, medicamento vegetal proveniente de la India, y que ha sido usado extensamente como expectorante, antitusígeno y broncodilatador (4).

En múltiples experiencias con animales, Engelhora y Püsehmaun (4) demostraron que el Bisolvón posee propiedades expectorantes cuando se suministra por vía oral en dosis de 0.5 a 2 mg. por kilo de peso, y demuestra acción antitusígena, broncodilatadora y emética en dosis más elevadas. El suministro de una dosis de 3 g/kg produjo sedación, sin presentar efecto tóxico alguno (4).

En experiencias con conejos, Boyd (5) encontró que con dosis de 1.0 a 100.0 mg/kg (perros), el promedio de secreción se aumenta del 50 al 100%, siendo este aumento más notorio de la segunda a la cuarta horas después de la administración. Las anteriores observaciones demuestran igualmente que los resultados máximos se obtuvieron con una dosis de 0.5 mg/kg.

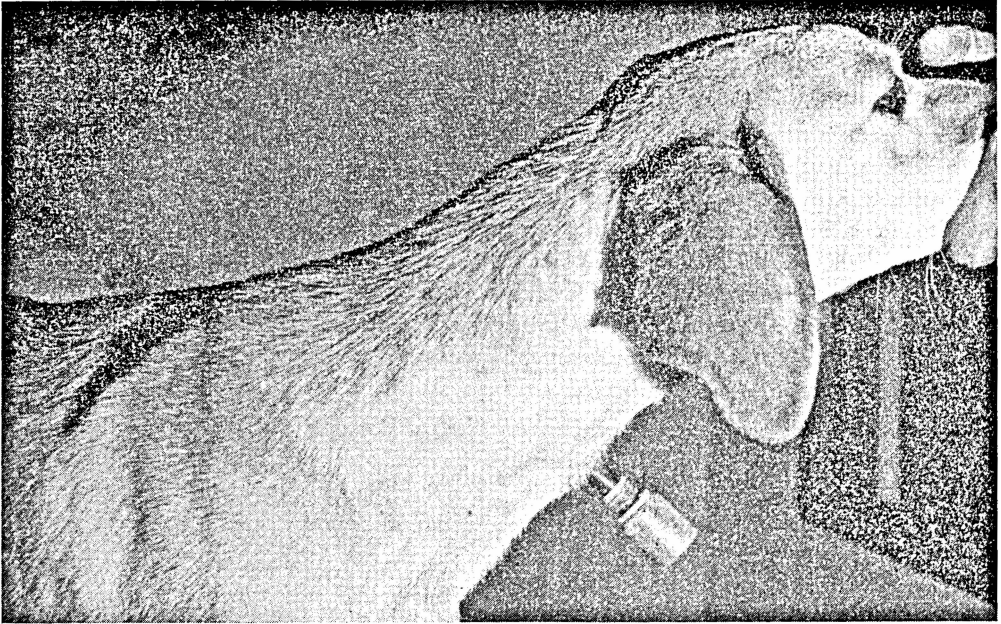


Figura 1

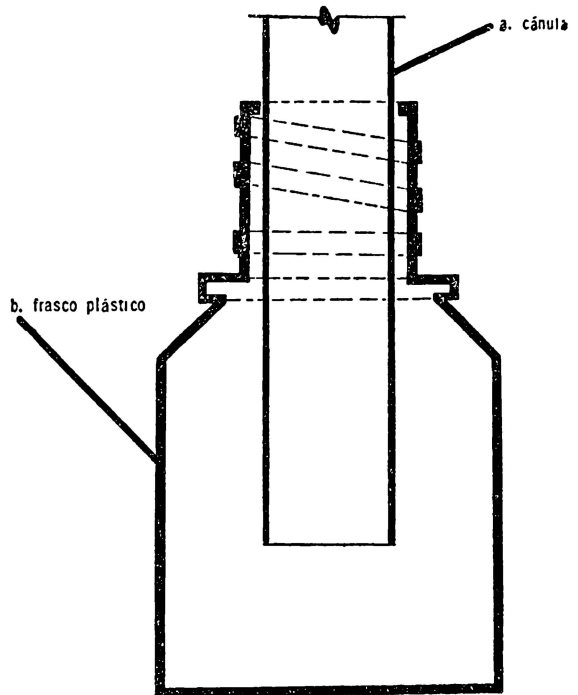


Figura 2. Corte longitudinal: cánula y su frasco colector; se aprecia la disposición de válvula que impide el flujo retrógrado de las secreciones recolectadas cuando el animal cambia de posición.

MATERIAL Y METODOS

En este estudio se utilizaron siete perros (cuatro machos y tres hembras); estos animales fueron mantenidos en las perreras de la Facultad de Medicina Veterinaria. Para asegurar un buen estado de salud, los animales fueron sometidos a controles clínicos en forma periódica.

A todos los perros se les implantó ventralmente a nivel del tercio medio del cuello una cánula endotraqueal (6) provista de un dispositivo para la recolección de secreciones (Fig. 1).

La evaluación de las propiedades físicas de los fluidos de la tráquea y bronquios se efectuó separadamente para cada animal en distintos períodos una vez comprobada la cicatrización de la herida quirúrgica luego de la implantación de la cánula. Las observaciones se efectuaron durante un lapso mínimo de tres semanas; la recolección de los fluidos se hizo durante períodos de 24 horas mediante un frasco plástico que puede insertarse en el extremo libre de la cánula (Fig. 2). La temperatura y humedad ambiental del lugar donde se mantuvieron los perros durante esta experiencia fue cuidadosamente controlada por medio de un higrotermógrafo Freiz modelo 594.

El grado de fluidez de las secreciones fue evaluado de conformidad a la velocidad del flujo de un volumen dado a través de un orificio de dimensiones conocidas. La condición anterior fue satisfecha por jeringas certificadas de insulina de 1 ml, calibradas en 1/100 de ml, con un orificio de salida de un diámetro de 0.8 mm. Antes de cada determinación reológica, las muestras de los fluidos recolectados se agitaron suavemente mediante un agitador eléctrico Vortex-Gene modelo K 550-6 (6).

La administración de Bisolvón se hizo mediante una dosis única de 0.5 mg/kg cada 24 horas durante siete días. La dosis anterior fue inyectada al disminuir esponáneamente el volumen y aumentar la viscosidad de las secreciones traqueobronquiales. La fecha en que se anotó la anterior observación fue tomada como día cero para el comienzo del tratamiento.

DISCUSION Y RESULTADOS

La figura 3 expresa objetivamente los siguientes resultados:

El volumen promedio normal de los fluidos del tracto respiratorio en los perros estudiados fue de 1.8 ml en 24 horas.

Se encontró que al disminuir el volumen, se disminuye también la velocidad del flujo de las secreciones traqueobronquiales; por tal motivo esta condición reológica se expresa en relación al volumen (velocidad de flujo/volumen). Consecuentemente a la administración de Bisolvón (0.5 mg/kg), se observó un aumento en el volumen. Este aumento en el volumen fue evidente hasta 48 horas después de iniciado el tratamiento. A partir de este tiempo el volumen disminuye pero sobre los niveles considerados como normales antes del tratamiento.

La fluidez mejoró después de 24 horas de iniciado el tratamiento con Bisolvón, y se mantuvo baja en relación al volumen durante todo el tiempo en que se suministró este fármaco.

CONCLUSIONES

El aumento del volumen en los fluidos del tracto respiratorio después del suministro de Bisolvón, va acompañado de

ACCION DEL BISOLVON® SOBRE LOS FLUIDOS NORMALES DEL TRACTO RESPIRATORIO EN PERROS

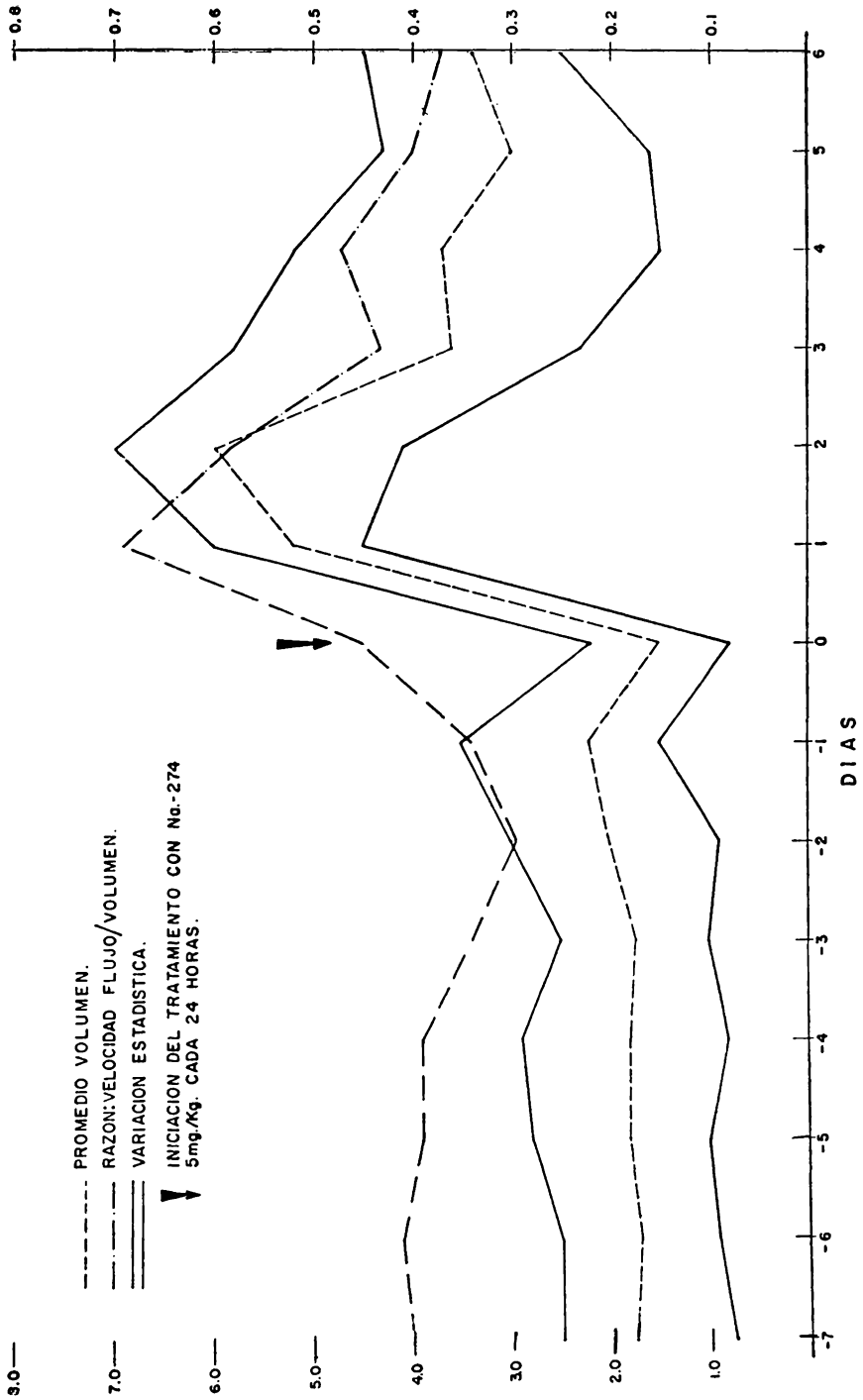


Figura 3

un aumento concomitante en la cantidad de células de descamación e incremento en la cantidad de mucina.

La estabilización de un mayor volumen de viscosidad menor en las secreciones del

tracto respiratorio hacia el cuarto día del tratamiento, indica un ajuste en las actividades secretomotora y secretolítica del epitelio traqueobronquial después del impacto estimulante del Bisolvón.

BIBLIOGRAFIA

1. BURGI, H. — *Die Viskosität des purulenten und sterilen Sputums bei chronischer Asthmanbronchitis*. Med. Torac. 21, 156-167, 1964.
2. LIEBRICH, K. G. y RENOVANZ, H. D. — *Estudios clínicos estadísticos acerca de la eficacia del Cloruro de N-Ciclohexil-N-Metil-(2-amino-3, 5-dibromobencil)-amonio*. Separata de Arznein. Frosh. (Drug Res.) 15, 305-322, 1965.
3. NAGORNY VON S. — *Die brochiale Sekretüberflutung nach Thoraxoperation, ihre Vorbeugung und Behandlung*. Sonderdruck, Praxis der Pneumologie 19. Jhrgeg Heft S., 487-494, 1965.
4. ENGELHORN, R. und PÜSCHMANN, S. — *Pharmakologische Untersuchungen über eine Substanz mit Sekretolytischer Wirkung*. Arzneimitt. - Frosh 13, 474-480, 1963.
5. BOYD, E. M. — *The Effect of Bisolvon upon Respiratory Tract Fluid*. Paper Department of Pharmacology Queen's University Kingston, Ontario, Canadá.
6. PINZÓN, F. J. — *Obtención y estudio fisiológico de las secreciones traqueobronquiales en el perro*. Tesis de grado 1967. Facultad de Medicina Veterinaria, Bogotá, Colombia.
7. GÜRTLER, J. — *Erfahrungen mit den Mukolytikum Bisolvon: Wirkung auf die Sputumproduktion*. Separatdruck Praxis 54, N° 32, 948-953, 1965.
8. BOYD, E. M. and KNIGHT, L. M. — *The Expectorant Action of Cephaeline Emetine and 2-dehidroemetine*. Journal of Pharmacy and Pharmacologie, 16, 118-124, 1964.
9. C. H. Boehringer Sohn Ingelheim am Rhein. *Kurzes Exposé Bronchopulmonales Sekutlytikum NA-274*.