

# INTERACCIONS ENTRE DEXTRÀ I CICLONAMINA

Comunicació presentada el dia 15 de juny de 1964 pels doctors

**A. ESTEVE i SUBIRANA**

Membre de l'Institut d'Estudis Catalans

**i**

**J. LAPORTE**

Professor adjunt a la Càtedra de Farmacologia de la Facultat  
de Medicina de Barcelona

La ciclonamina o 141-E és un cos químic de fórmula dihidroxi-1,4-benzè sulfonat-3 de dietilamina que, tal com hem exposat en altres treballs, té unes marcades propietats hemostàtiques <sup>1</sup>. Des d'un punt de vista farmacològic hem estudiat aquestes propietats especialment en el conill, animal en el qual practiquem la determinació del temps de sagnia mitjà (TSM) emprant una modificació del mètode proposat per ROSKAM. En aquestes condicions els efectes de la ciclonamina sobre el TSM són, dintre certs límits, proporcionals a la dosi administrada.

Bé que aquestes propietats hemostàtiques de la ciclonamina hagin estat confirmades per diversos autors a diferents països, el mecanisme íntim d'acció del producte encara no ha estat completament escatit. En un moment determinat hom va creure que l'administració de la ciclonamina es podia explicar per una mobilització de plaquetes. Més tard, però, hom comprovà que l'augment del nombre de plaquetes circulants no era constant, a seguit de l'administració del producte, i, sobretot, que no hi havia una proporcionalitat entre la xifra de plaquetes i les variacions del TSM. Pensant en una possible activació d'algun dels factors plaquetaris, estudiàrem paral·lelament la influència que certs productes antiserotonínics podien exercir sobre els descensos del TSM provocats per la ciclonamina o per la serotonina <sup>6</sup>. La demostració que aquests productes anul·laven els efectes de la serotonina però no els de la ciclonamina ens fa creure que l'acció hemostàtica de la darrera no s'exerceix per mitjà d'un alliberament de la serotonina plaquetària.

En altres investigacions ens hem ocupat de l'antagonisme existent entre la ciclonamina i determinats productes hemorràgípars, com la isoniazida i els salicilats <sup>2</sup>. No fa gaire hom ha començat a parlar dels efectes exercits pel dextrà sobre el mecanisme hemostàtic <sup>3, 4</sup>. Atès que aquesta acció hemorràgípara del dextrà sembla que es produeixi a través de les plaquetes, ens ha semblat interessant d'estudiar experimentalment les interaccions entre aquest substitut del plasma i determinats productes hemostàtics, molt especialment la ciclonamina.

TAULA I

Efectes de l'administració de 0,6 g/kg de dextrà sobre el temps de sagnia mitjà del conill.

Conill núm.	TSM sec		Variació %
	abans	3 h. després	
1	249	392	+ 56
2	204	297	+ 46
3	195	264	+ 36
4	202	309	+ 54
5	197	320	+ 67
6	226	317	+ 42
Mitjana	212	316	+ 50 ± 4,5

TAULA II

Efectes de l'administració de 0,6 g/kg de dextrà, seguida *al cap de 2 hores* de la injecció de 5 mg/kg de *serotonina*, sobre el TSM del conill.

Conill núm.	TSM sec		Variació %
	abans	3 h. després	
1	220	316	+ 43
2	190	306	+ 61
3	194	354	+ 82
4	195	327	+ 67
5	201	366	+ 52
6	105	309	+ 58
Mitjana	199	310	+ 60 ± 5,4

## MÈTODE

Hem emprat conills albins d'uns dos kg de pes, sense distinció de sexe. La determinació del TSM ha estat portada a terme amb la tècnica que hem descrit en diverses publicacions i que consisteix, en resum, a determinar sota un raig d'aigua tèbia el temps de sagnia màxim de cada un dels quatre grups de cinc incisions practicades en una orelleta de l'animal, prenent com a TSM de l'animal la mitjana dels quatre resultats. Tal com hem demostrat, no hi ha diferències significatives, en un animal normal, entre els valors obtinguts en cada una de les dues orelles<sup>5</sup>.

En les experiències descrites en aquest treball hem emprat una solució de dextrà (de pes molecular de 75 000) al 6 per cent, i solucions comercials de ciclonamina (*Hemo-141 Esteve*), sulfat d'hidroxitriptamina i creatinina (*Anthemovister*) i estrògens equins conjugats (*Premarin*) que han estat sempre administrades per via intravenosa a les dosis i als terminis indicats en cada cas.

## RESULTATS

Tres hores després de l'administració de 0,6 g/kg de dextrà hom pot comprovar, en el conill, un allargament remarcable del TSM. A la Taula I s'observa com aquest valor passa de 212 sec a 316 sec al cap de tres hores, cosa que representa un augment mitjà del  $50 \pm 4,5$  per cent.

Aquests efectes del dextrà sobre el TSM no són modificats quan, al cap de dues hores de la seva administració, hom injecta a l'animal qualsevol dels productes hemostàtics assajats. Així, hom pot comprovar, a la Taula II, que l'augment del TSM és del  $60 \pm 5,4$  per cent quan el producte administrat ha estat la serotonina a raó de 5 mg/kg, a la Taula III, que és del  $59 \pm 8,4$  per cent quan han estat administrats 4 mg/kg d'estrògens, i a la Taula IV, que tampoc 10 mg/kg de ciclonamina no han exercit cap influència significativa sobre l'allargament del TSM —que, de tota manera, ha quedat reduït a un  $43 \pm 2,6$  per cent.

TAULA III

Efectes de l'administració de 0,6 g/kg de dextrà seguida *al cap de 2 hores* de la injecció de 4 mg/kg d'estrògens conjugats, sobre el TSM del conill.

Conill núm.	TSM sec		Variació %
	abans	3 h. després	
1	234	379	+ 62
2	202	319	+ 57
3	206	377	+ 84
4	227	276	+ 21
5	212	349	+ 64
6	209	347	+ 66
Mitjana	215	341	+ 59 ± 8,4

TAULA IV

Efectes de l'administració de 0,6 g/kg de dextrà sobre el temps de sagnia mitjà del conill tractat amb 10 mg/kg de ciclonamina *dues hores després*.

Conill núm.	TSM sec		Variació %
	abans	3 h. després	
1	225	334	+ 48
2	199	281	+ 41
3	193	297	+ 55
4	215	305	+ 41
5	202	279	+ 38
6	242	324	+ 34
Mitjana	212	303	+ 43 ± 2,6

TAULA V

Efectes de l'administració de 0,6 g/kg de dextrà sobre el temps de sagnia mitjà del conill tractat amb 5 mg/kg de serotonina *una hora abans*.

Conill núm.	TSM sec		Variació %
	abans	3 h. després	
1	272	390	+ 43
2	305	450	+ 47
3	212	360	+ 68
4	255	315	+ 23
5	224	324	+ 40
6	232	370	+ 58
Mitjana	250	368	+ 46 ± 6

TAULA VI

Efectes de l'administració de 0,6 g/kg de dextrà sobre el temps de sagnia mitjà del conill tractat amb 4 mg/kg d'estrògens conjugats *una hora abans*.

Conill núm.	TSM sec		Variació %
	abans	3 h. després	
1	227	349	+ 53
2	276	389	+ 41
3	212	331	+ 56
4	234	291	+ 24
5	180	288	+ 59
6	191	311	+ 64
Mitjana	220	326	+ 49 ± 6

TAULA VII

Efectes de l'administració de 0,6 g/kg de dextrà sobre el temps de sagnia mitjà del conill tractat amb 10 mg/kg de ciclonamina una hora abans.

Conill núm.	TSM sec		Variació %
	abans	3 h. després	
1	267	194	-27
2	236	181	-23
3	296	215	-27
4	279	200	-28
5	256	205	-20
6	239	189	-21
Mitjana	262	197	-24 ± 1,3

Tampoc no s'observen diferències significatives quan les mateixes dosis de serotonina (Taula V) o d'estrògens (Taula VI) són administrades una hora abans que el dextrà. Però, en canvi, quan hom injecta 10 mg/kg de ciclonamina una hora abans de donar 0,6 g/kg de dextrà, els resultats són completament diferents: en lloc d'un allargament del TSM hom comprova com aquesta constant ha sofert una disminució del  $24 \pm 1,3$  per cent (Taula VII).

## COMENTARI

El dextrà d'un pes molecular de l'ordre de 75 000, a la dosi de 0,6 g/kg, administrat en forma d'una solució al 6 per cent, per via intravenosa, provoca en el conill un allargament del TSM de l'ordre del 50 per cent. Tal com acabem de veure, ni la serotonina ni els estrògens conjugats no són capaços de modificar aquests efectes a les dosis assajades, tant si hom els administra abans com si són injectats després del dextrà.

Ara: és cert que la ciclonamina no té tampoc cap acció quan ha estat administrada després del dextrà, però quan hom la injecta una hora abans que aquest substitut del plasma, es produeix una inversió d'efectes i, en lloc d'un allargament del TSM, hom constata un escurçament d'aquesta constant perfectament comparable al que es produiria per l'administració d'una dosi igual de ciclonamina sense injecció prèvia de dextrà<sup>7</sup>.

Sembla, doncs, que hi hagi una mena d'antagonisme entre dextrà i ciclonamina des del punt de vista de llurs efectes sobre el TSM, puix que sempre hom pot observar modificacions en el sentit determinat pel primer dels dos productes administrats sense que la injecció ulterior de l'altre pugui influir sobre els efectes del precedent (Fig. 1).

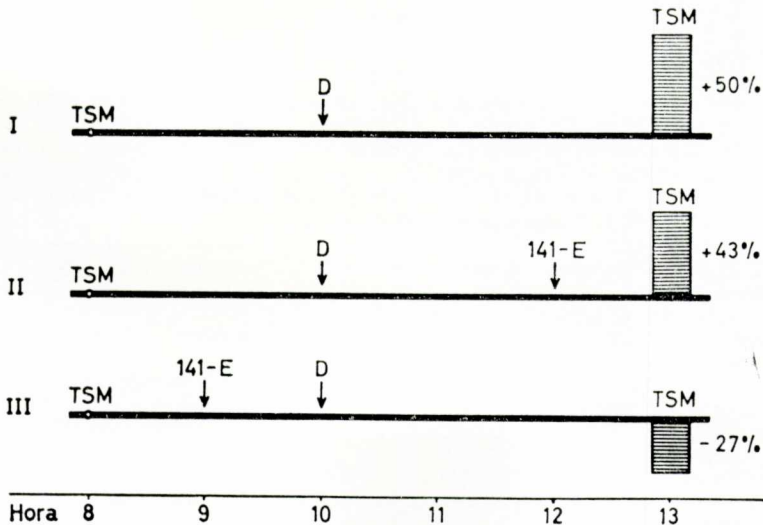


FIG. 1. — Variacions del TSM del conill després de l'administració de dextrà (D) i 141-E

Són molt difícils d'explicar les causes d'aquest fenomen, atès que no hi ha unanimitat entre els diferents autors pel que fa referència al mecanisme d'acció del dextrà sobre el temps de sagnia i els factors de la coagulació. Bé que alguns autors (NILSSON i EIKEN)<sup>8</sup> han pogut demostrar que, a dosis molt altes, el dextrà ocasiona una disminució de diversos factors de la coagulació, d'altres (JACOBÆUS<sup>3</sup>; ROTHMAN i col.<sup>9</sup>) creuen haver demostrat que el dextrà exerceix el seu efecte sobre el temps de sagnia formant una capa monomolecular sobre la superfície de les plaquetes. Si acceptem aquesta darrera hipòtesi, hom pot suposar que quan la ciclonamina és administrada després del dextrà, les plaquetes han estat ja recobertes, i això fa que el producte no tingui cap efecte. Al contrari, quan hom injecta la ciclonamina abans que el dextrà, aquella pot exercir lliurement els seus efectes —potser provocant l'alliberament d'algun factor plaquetari. L'administració del dextrà després d'una injecció de ciclonamina ja no podria evitar l'acció del factor o factors plaquetaris ja alliberats.



Per altra banda, la ineficàcia de la ciclonamina després del dextrà sembla demostrar, segons la mateixa hipòtesi, que la seva acció sobre el mecanisme de l'hemostàsia no és directa: actuaria per mitjà de les plaquetes, i la inhibició de llurs funcions pel dextrà evitaria l'acció de la ciclonamina.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ESTEVE, A.; ESTEVE, J.; LAPORTE, J., i REGNE, F.: *Activité antihémorragique d'un nouveau dérivé de la cyclohexadiénolone*. «Thérapie», 15: 110: 118, 1960.
2. ESTEVE, A.; ESTEVE, J.; REGNE, F., i LAPORTE, J.: *Ciclonamina (141-E) y fármacos hemorrágiparos*. «Quinta Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas», Madrid, 91-94, 1959.
3. JACOBÆUS, V.: *The effect of dextran on the coagulation of blood. A preliminary report*. «Acta Med. Scand.», 151: 505-507, 1955.
4. LANGDELL, R. D.; ADELSON, E.; FURTH, F. W., i CROSBY, W. H.: *Dextran and prolonged bleeding time*. «J. amer. Med. Assoc.», 166: 346-351, 1958.
5. LAPORTE, J.: *Au sujet de l'essai pharmacologique des hémostatiques*. «Chemotherapia», 3: 62-80, 1961.
6. LAPORTE, J.: *Interactions between hemostatics and antiserotoning drugs*. «Med. exp.», 10: 369-380, 1964.
7. LAPORTE, J.; ESTEVE, A., i J. REGNE, F.: *Acción de dosis elevadas del 141-E sobre el tiempo de sangría medio del conejo*. «Octava Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas», Madrid, 1964. Publicat al llibre d'actes, pàgs. 151-156.
8. NILSSON, I. M., i EIKEN, O.: *Further studies on the effect of dextran of various molecular weights on the coagulation mechanism*. «Thrombos. Diathes. haemorrh.» (Stuttg.), 11: 38-50, 1964.
9. ROTHMAN, S.; ADELSON, I.; SCHWEBEL, A., i LANGDELL, R. D.: *Adsorption of carbon-14 dextran to human blood platelets and red blood cells in vitro*. «Vox Sanguinis», 2: 104-109, 1957.

#### DISCUSSIÓ

##### DR. ALEMANY

La comunicació que acaba de presentar el doctor LAPORTE m'ha interessat especialment pel que fa referència a les accions de la serotonina i els seus antagonistes. M'agradaria de saber quins són els antiserotònics assajats.

##### DR. GABARRÓ

La inconstància que tantes vegades comprovem en clínica en fer determinacions del temps de sagnia o del temps de coagulació, potser es podria explicar pels efectes exercits sobre aquestes suposades constants per deter-

minats medicaments presos pels malalts. Almenys els marcats efectes exercits pel dextrà em sembla que ens permeten de tenir aquesta sospita.

*DR. LAPORTE*

Tal com exposem a la comunicació que presentàrem al darrer Congrés Internacional de Farmacologia, hem assajat com a antiserotònics, en les experiències fetes amb el temps de sagnia mitjà del conill, la morfina, la dihidroergotamina, la clorpromazina i la metisergida. Aquest últim és, per ara, el més específic i el més recent de tots i, evidentment, és el que ens ha proporcionat resultats més demostratius.

Pel que fa referència a la constància i al valor clínic de les determinacions del temps de sagnia i de coagulació, creiem, amb el doctor GABARRÓ, que són més que discutibles, atès que són ben nombrosos els factors de tot ordre que poden influir sobre els resultats. No cal dir que, en els treballs que hem exposat, les determinacions del temps de sagnia mitjà en el conill han estat portades a terme en unes estrictes i idèntiques condicions que difícilment poden exigir-se en la pràctica clínica diària.