

DR. AUGUSTO FERNÁNDEZ GUARDIOLA*
DR. CARLOS M. CONTRERAS PÉREZ**
DR. JOSPE M. CALVO Y OTÁLORA***
DR. SIMÓN BRAILOWSKY KLIPSTEIN****
DR. MANUEL A. MANZANILLA JR.*****
Q.F.B. RAMÓN ULACIA*****

EFFECTOS DE LA PROPIL-HEXEDRINA CON TIROXINA SOBRE EL SUEÑO

LESSES Y MYERSON EN 1938 dieron a conocer por primera vez en un estudio clínico el efecto terapéutico de la anfetamina como depresora del apetito,¹ habiéndose popularizado dos años después su acción estimuladora del sistema nervioso central por Prinzmetal y Alles, (1940) efecto que en los últimos años ha merecido gran atención por los problemas de dependencia y alteraciones psicológicas que se producen tanto experimental² como clínicamente.⁴ Recientemente los estudios sobre el sueño en el hombre han tenido un gran desarrollo y han proporcionado un método poderoso para estudiar las anfetaminas.⁵ Las investigaciones modernas sobre sueño indican que las anfetaminas producen además

de escape de la realidad, supresión del sueño paradójico y reparación rápida del mismo, como rebote, al retirar el fármaco.⁶ Oswald. (1970) considera que los estudios electroencefalográficos sobre el sueño han demostrado la insuficiencia de métodos anteriores para definir la dependencia psíquica y física de los derivados de las anfetaminas.⁶ Por otra parte, se sabe que las características farmacológicas de las aminas simpático-miméticas dependen de su estructura química existiendo medicamentos anorexigénicos con efectos variables sobre diferentes órganos.⁷ En un estudio sobre estas relaciones, se encontró que la propil-hexedrina posee un efecto anorexigénico efectivo⁸ sin estimulación central significativa.

* Jefe del Depto. de Investigaciones cerebrales. Instituto Nacional de Neurología, S. A.

** Investigador Científico. Unidad de Investigaciones cerebrales. Instituto Nacional de Neurología, S. S. A.

*** Investigador Científico. Unidad de Investigaciones cerebrales. Instituto Nacional de Neurología, S. S. A.

**** Depto. de Farmacología. Facultad de Medicina U.N.A.M.

***** Profesor. Facultad de Medicina. U.N.A.M.

***** Profesor. Facultad de Ciencias Químicas. U.N.A.M.

Por otra parte Kaplan y José, (1970)⁹ han demostrado, mediante experimentos "doble ciegos", que el tiroideo asociado al anorexigénico anfetamínico produce mayor pérdida de peso que cuando se usa aisladamente.

Teniendo en cuenta lo anterior y con la finalidad de estudiar la magnitud de la acción sobre el sistema nervioso central de la propil-hexedrina con tiroxina, se hizo una valoración sobre el sueño en humanos utilizando un procedimiento doble ciego.

TABLA I.

Ss	1a. Noche (habitación)			
SBK	19-enero/1972	B 2-febrero/1972	C 16-febrero/1972	A 1-marzo/1972
JHR	21-enero/1972	C 4-febrero/1972	A 18-febrero/1972	B 3-marzo/1972
JMC	24-enero/1972	A 7-febrero/1972	B 21-febrero/1972	C 6-marzo/1972
AJ	26-enero/1972	B 9-febrero/1972	C 23-febrero/1972	A 8-marzo/1972
EVP	28-enero/1972	C 11-febrero/1972	A 25-febrero/1972	B 10-marzo/1972
ICC	31-enero/1972	A 14-febrero/1972	B 28-febrero/1972	C 13-marzo/1972

A: Propilhexedrina; B: Placebo; C: Control.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo, describe los resultados obtenidos por la administración de una dosis única de clorhidrato de Propil-hexedrina (25 mg.) con Tiroxina sódica (0.33 mg.), a 6 sujetos (3 de sexo femenino y 3 de masculino) voluntarios, sanos, cuyas edades fluctuaron entre 18 y 25 años, con promedio de 22.5. Fueron seleccionados del personal del Instituto Nacional de Neurología, S.S.A. (Estudiantes de medicina, enfermeras y técnicos).

Para la selección de los sujetos, se realizaron los siguientes procedimientos:

a) Historia clínica completa;

b) Electroencefalograma de rutina (tomando las derivaciones: longitudinal superior, longitudinal inferior, transversal anterior y media transversa posterior y temporal. Siguiendo la colocación de electrodos 10-20 Internacional y empleando hiperventilación como maniobra de activación).

Se descartaron aquellos sujetos que tuvieron antecedentes de: crisis convulsivas, traumatismos craneoencefálicos, enfermedades hepáticas, requerimiento de terapia psiquiátrica, así como anomalías electroencefalográficas o en el sueño, los cuales sumaron en total 3 casos.

Las sustancias utilizadas se recibieron en cápsulas rotuladas como A y B y las pruebas se realizaron siguiendo el método doble ciego "Rando-

mizado" correspondiendo A a la Propil-hexedrina con Tiroxina y B al placebo.

Todos los sujetos fueron sometidos a una primera "noche de habitación" durante la cual durmieron en la Unidad de Sueño del Instituto Nacional de Neurología, S. S. A., en las mismas condiciones que prevalecerían durante toda la serie experimental.

Las sesiones experimentales se iniciaban a las 22 hrs., momento en que se administraba la sustancia y se procedía a la colocación de los electrodos. A las 23 hrs., los sujetos eran colocados en una cámara sonoamortiguada y se comenzaba el registro, terminando éste a las 7:00 A.M. Para la administración de las sustancias se siguió el orden que muestra la Tabla I.

Los parámetros a medir en el trazo, fueron: registro EEG bipolar de las zonas parieto-occipital derechas, occipital bilateral y occipito-parietal izquierdas. Electroculograma bilateral con un electrodo de referencia colocado en la mastoides del lado derecho. Electromiograma de los músculos mentonianos. Electrocardiograma y respuesta psicogalvánica.

Las diversas fases de sueño se valoraron siguiendo el criterio de Rechtschaffen, A. y Kales, A., Eds. "A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects". (U.S. department of Health, Education,

EFFECTOS DE LA PROPIL-HEXEDRINA CON TIROXINA SOBRE EL SUEÑO

TABLA II

TIEMPO TOTAL DE SUEÑO
Y VALORACION SUBJETIVA

Ss	PROFILHEXEDRINA CON TIROXINA (A)	PLACEBO (B)	CONTROL
SBK	5:13 ++	5:15 +	6:42 ++
AJ	6:14 ++	5:49 ++	7:06 +++
ICC	4:44 ++	6:23 ++	6:19 +++
JHR	5:40 +	5:42 ++	4:40 ++
EVP	6:33 +++	4:19 +++	4:04 ++
JMC	6:52 ++	6:01 ++	6:25 +++
Tiempos totales	6:06	32:49	34:36 hrs.
X	34:36	5:41	6:12 hrs.
		CALIDAD DE SUEÑO	
		BUENO + + +	
		REGULAR + +	
		MALO +	

and Welfare Public Health Service-National Institutes of Health. Washington. 1968).

RESULTADOS

Ningún sujeto, en el curso de las 24 pruebas, presentó, insomnio. La calidad del sueño fue valorada por los sujetos como buena, regular o mala. Los resultados se muestran en la Tabla II que contiene además los tiempos totales de sueño para cada prueba.

No se encontraron diferencias estadísticas significativas, ni en la valoración subjetiva, ni el tiempo total del sueño, para ninguna de las situaciones experimentales.

Las fases del sueño consideradas, fueron las siguientes: (Figs. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8): W, que incluye el tiempo que el sujeto permanece despierto, antes de dormir y aquel en que despierta durante la sesión. Fases 1, 2, 3 y 4 que corresponden a la paulatina lentificación y aumento en la amplitud del registro electroencefalográfico. Fase REM o paradójica que comprende la activación electroencefalográfica, hipo o atonía muscular y la posible aparición de movimientos conjugados de los ojos. Mt (fase de

movimientos) que corresponde a los cambios de posición que ocurren durante el registro.

El Cuadro III, muestra la duración en minutos de cada fase y para cada sujeto, bajo la acción de la Propil-hexedrina con Tiroxina, placebo y en la situación control. Los promedios de la duración en cada fase, de cada situación experimental, se muestran en el cuadro IV, en el que puede observarse una disminución del 28.87% de la fase REM bajo la acción de la Propil-hexedrina con Tiroxina, y del 10.58% por administración de placebo, al ser comparados con el control (100%). Las diferencias resultan significativas a $P < 0.1$ para la sustancia en estudio.

En la figura 1, se muestra el histograma de distribución con su correspondiente desviación estándar para la duración de las diversas fases de sueño en las tres situaciones experimentales.

El resultado más significativo de esta serie fue el tiempo de aparición de la primera fase paradójica, que en el caso de la Propil-hexedrina con Tiroxina fue, en promedio, de 2 hrs. 53 min., en el placebo de 1 hr. 54 min. y en el control de 1 hr. 38 min. (ver Cuadro V) en el que se muestra también la valoración estadística de los resultados.

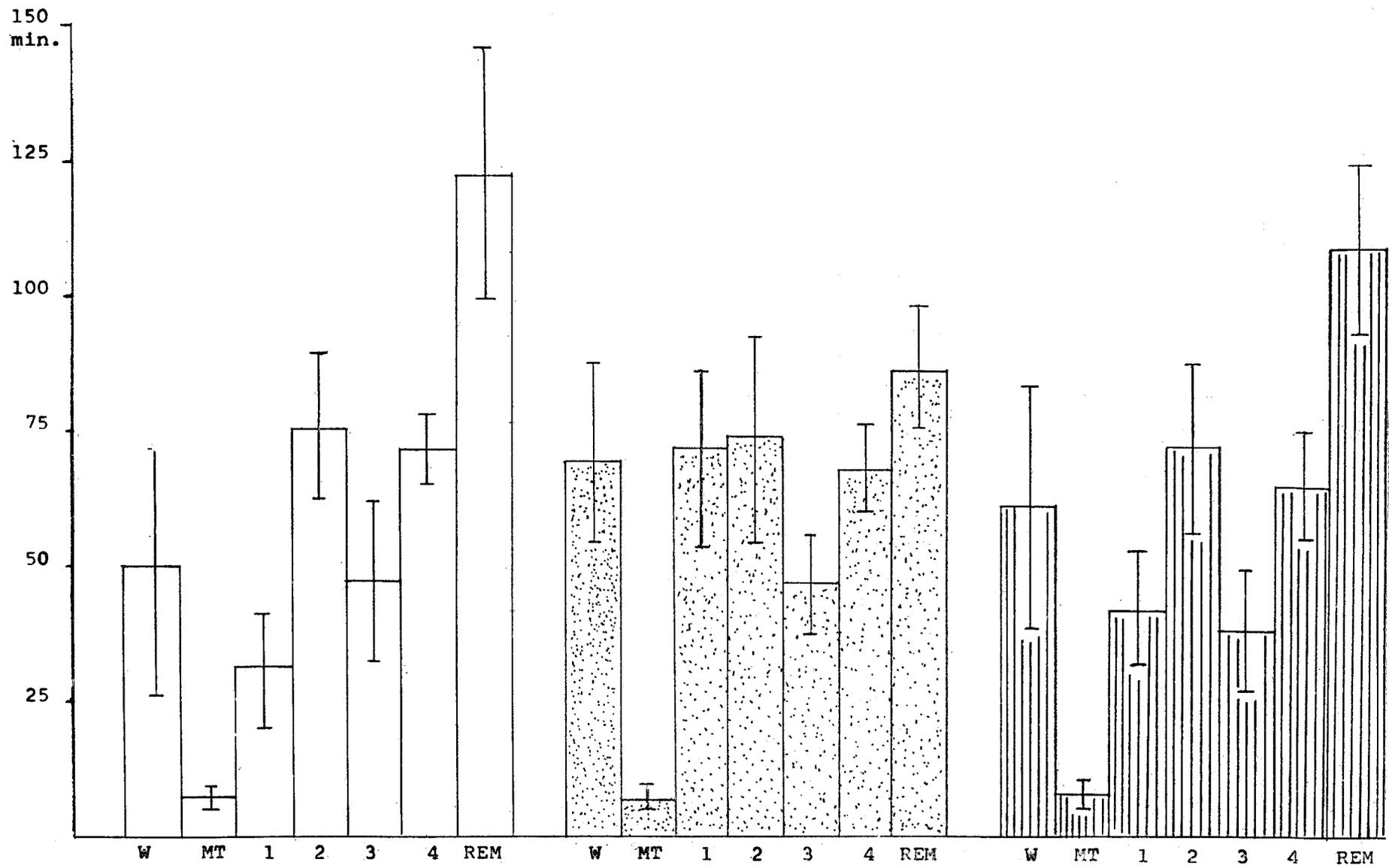


Figura 1

CONTROL

PROPILHEXEDRINA CON TIROXINA

PLACEBO

243245

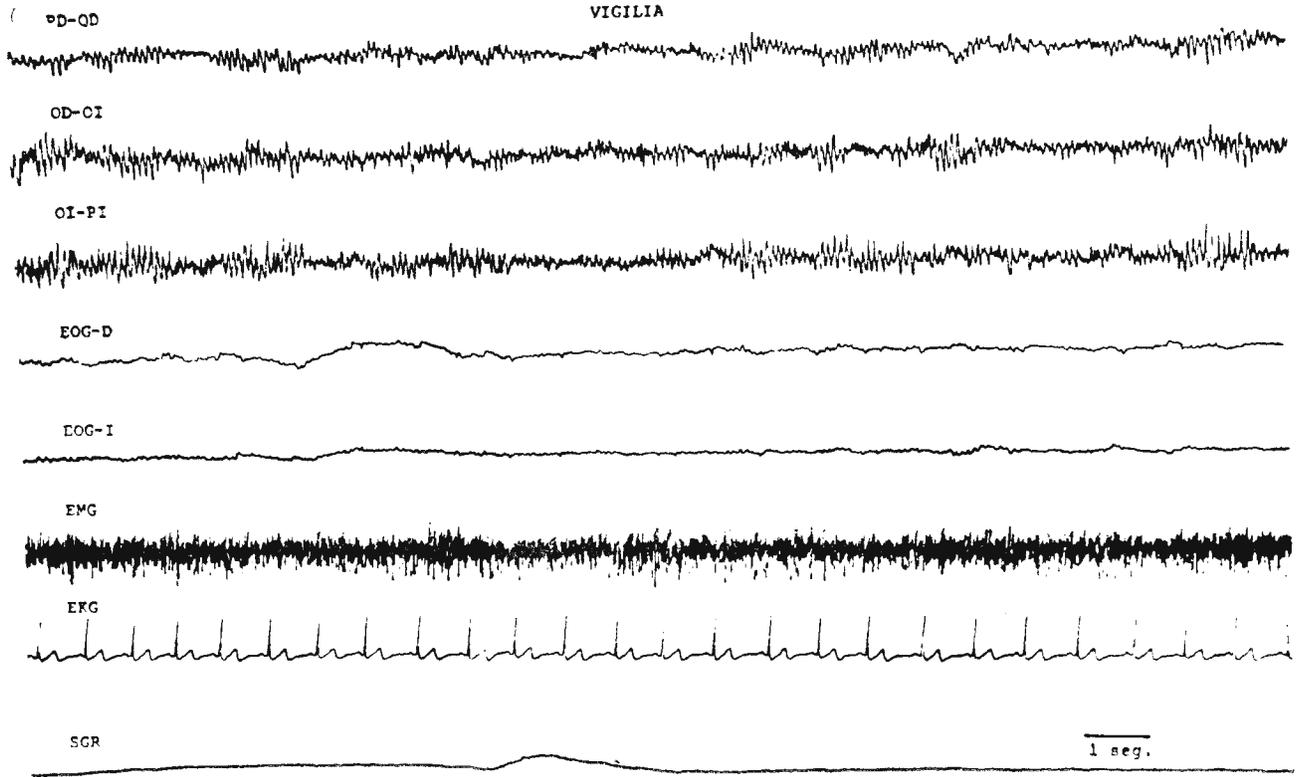


Figura 2

243258

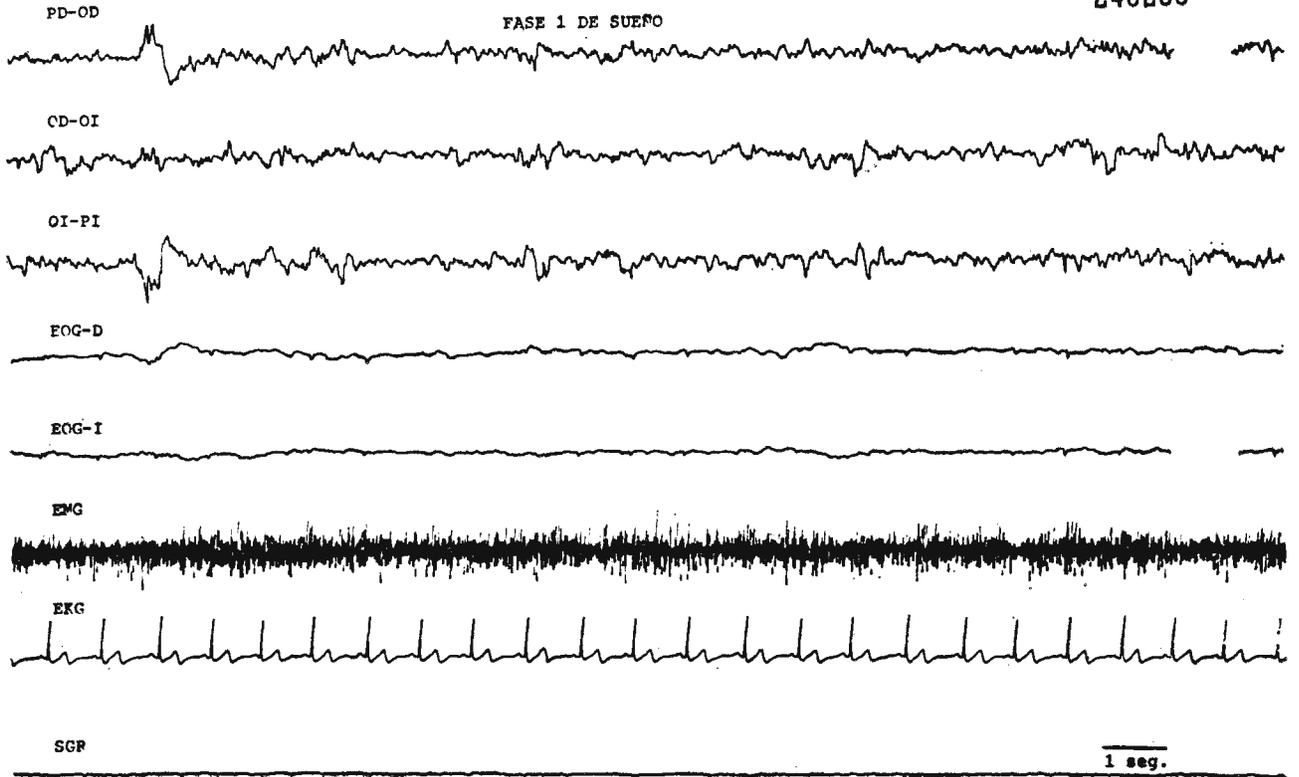


Figura 3

243257

FASE 2 DE SUEÑO

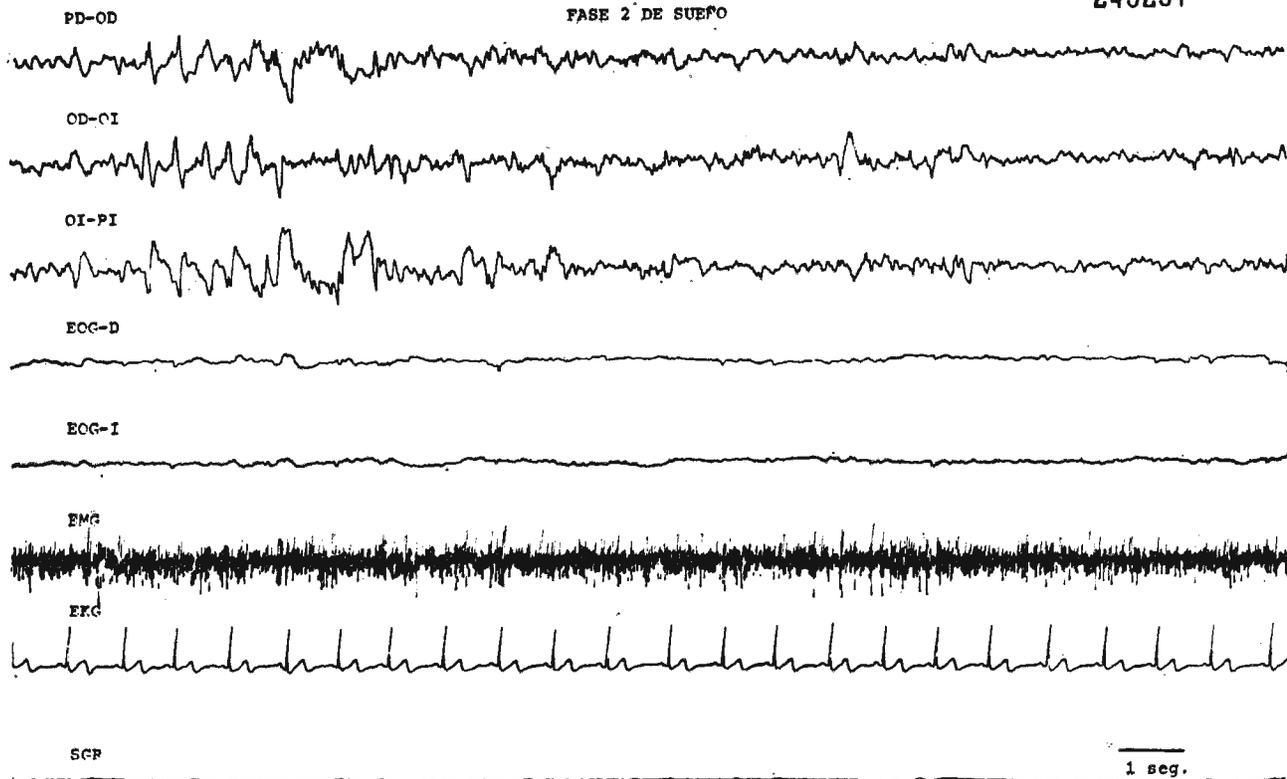


Figura 4

243296

FASE 3 DE SUEÑO

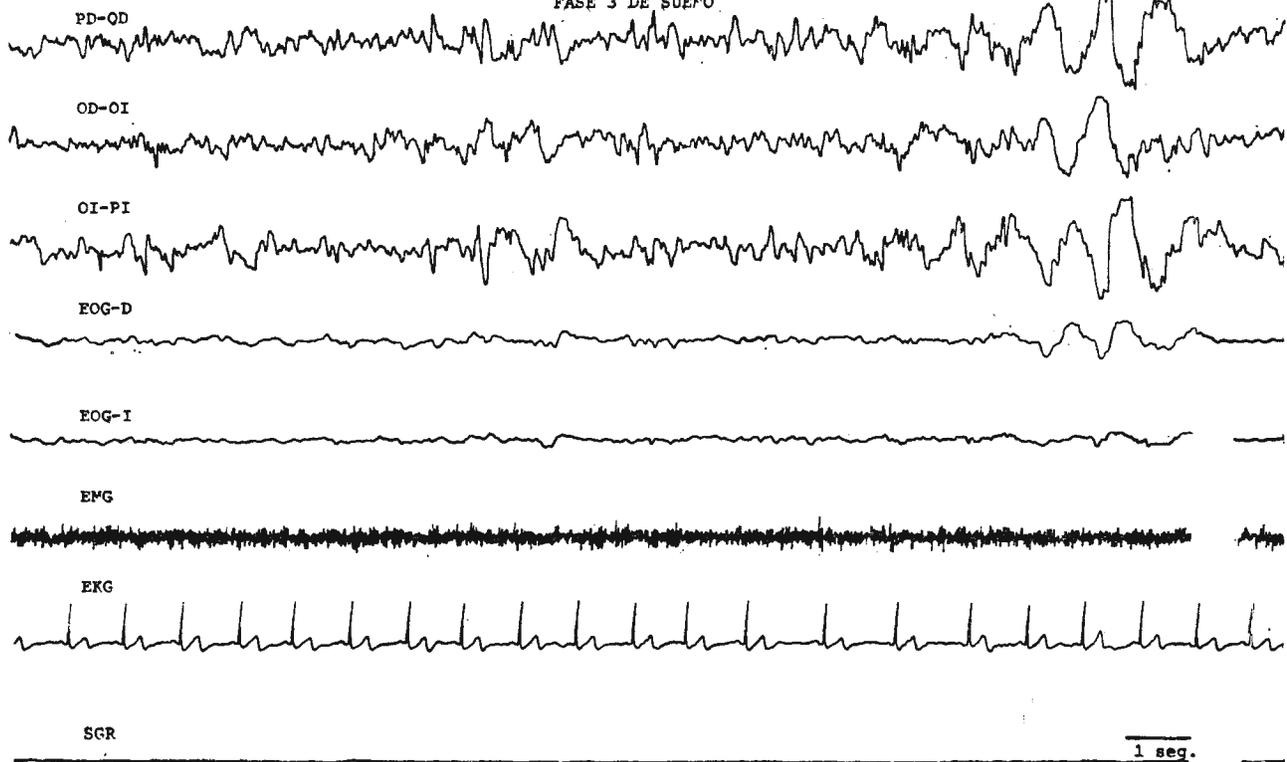


Figura 5



Figura 6

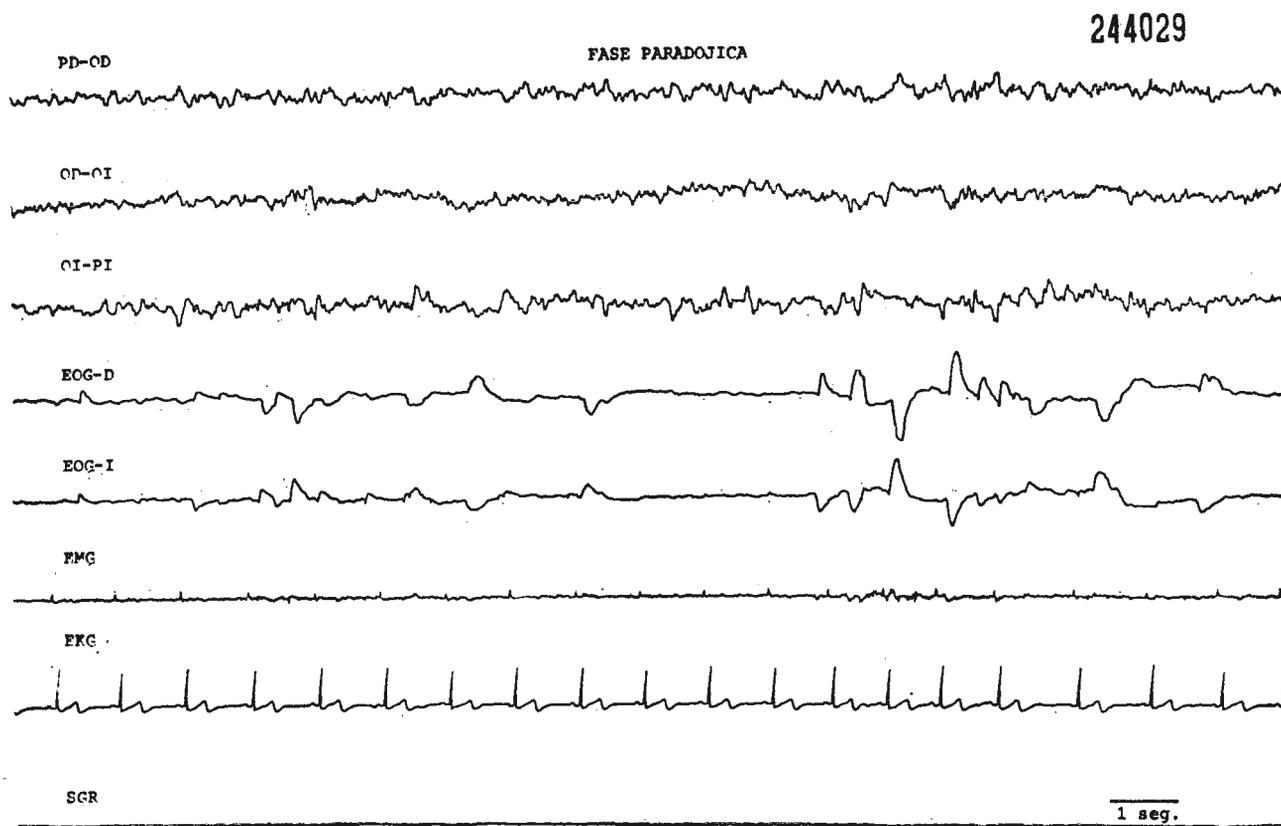


Figura 7

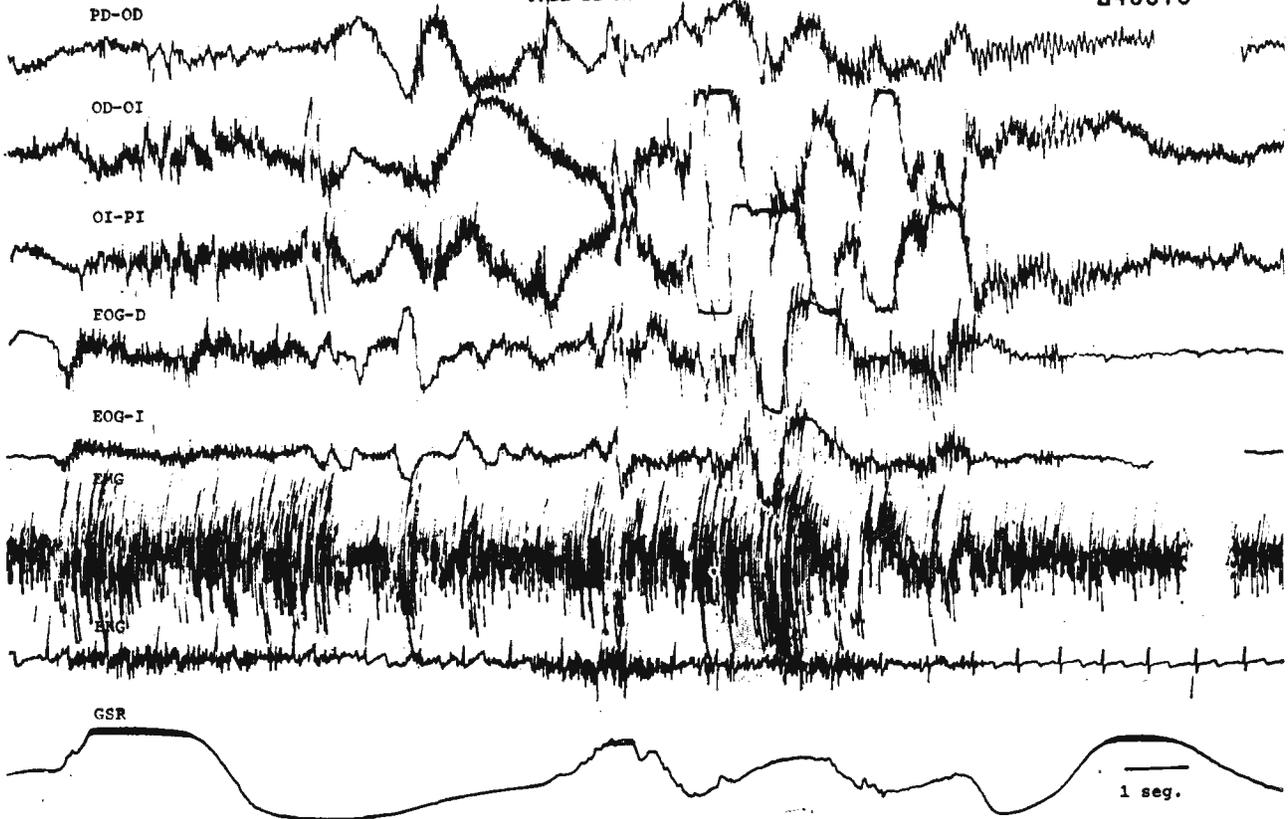


Figura 8

TABLA III.

TIEMPOS TOTALES. (minutos)

Ss	P	W	MT	1	2	3	4	REM
SBK	A	92.66	10.33	83.33	39.33	26.66	84.33	68.66
	B	16.33	20.00	61.0	85.0	14.66	37.33	111.66
	C	12.66	12.9	22.66	97.0	54.33	68.66	147.0
AJ	A	26.33	5.66	38.66	94.66	47.33	63.0	126.33
	B	43.0	6.33	14.0	96.0	81.0	92.66	60.33
	C	5.66	7.33	3.66	100.0	109.0	75.33	135.0
ICC	A	132.66	4.33	53.66	78.33	16.0	55.66	57.66
	B	26.66	8.66	38.33	120.33	40.33	83.33	92.0
	C	32.33	2.33	16.66	88.0	26.66	75.66	170.66
JHR	A	76.33	6.0	78.0	43.66	20.33	90.33	89.33
	B	65.66	4.66	42.3	43.66	32.0	65.0	145.33
	C	71.0	7.33	34.33	37.66	28.0	93.33	67.66
EVP	A	57.0	6.33	157.33	38.66	20.66	72.33	79.66
	B	140.33	2.66	33.33	40.33	23.66	63.33	108.66
	C	148.0	5.33	60.66	40.66	23.66	68.0	49.66
JMC	A	33.0	11.33	23.33	146.0	89.33	40.33	97.33
	B	76.0	12.33	71.33	62.66	35.0	48.33	133.66
	C	31.66	8.0	50.66	89.33	34.0	44.0	159.66

EFFECTOS DE LA PROPIL-HEXEDRINA CON TIROXINA SOBRE EL SUEÑO

TABLA IV

TIEMPOS TOTALES PROMEDIO (minutos)

		W	MT	1	2	3	4	FASE PARADOJICA	
PROPILHEXEDRINA	\bar{x}	69.663	7.330	72.385	73.440	36.718	67.653	86.495	-28.87%
CON TIROXINA	$s\bar{d}$	36.342	2.567	47.458	38.727	25.617	16.963	24.118	
(A)									
PLACEBO	\bar{x}	61.336	9.106	43.381	72.996	37.765	64.996	108.606	-10.58%
(B)	$s\bar{d}$	44.801	6.297	20.408	33.570	23.019	20.723	30.305	
CONTROL	\bar{x}	50.218	7.203	31.438	75.441	46.775	70.830	121.606	100%
(C)	$s\bar{d}$	48.200	3.173	21.442	26.000	30.232	14.619	50.527	
VALORACION ESTADISTICA ⁺	A/B							P<0.2	
	A/C							P<0.1	
	B/C							NS	

+ Prueba de "t" de Student.

COMENTARIOS

Lewis, (1970) realizó estudios comparativos sobre los efectos de algunos derivados de la anfetamina sobre el sueño del hombre, seleccionando dosis equivalentes en su efecto anorexigénico. Se observaron efectos sobre la fase paradójica con la clorfentermina, anfetamina, dietilpropión y la fenfluramina,¹⁰ compuestos comúnmente usados en el tratamiento de la obesidad.¹¹

Según datos previos a los nuestros, la Propil-dex-

drina ha mostrado tener efectos anorexigénicos con poca acción estimulante sobre el sistema nervioso central, lo cual hemos atribuido a las características de su estructura química. Las modificaciones de la estructura de la anfetamina favorecen el desarrollo de fármacos con propiedades más idóneas y en particular con acción selectiva en áreas anorexigénicas, con menor estímulo central y sin acción sinérgica, evitándose los inconvenientes de la acción estimulante sobre el sistema nervioso. Se sabe que la anfetamina administrada crónicamente puede producir

TABLA V

LATENCIA PARA LA FASE PARADOJICA.

Ss	PROPILHEXEDRINA CON TIROXINA (A)	PLACEBO (B)	CONTROL (C)
SBK	3:39	1:01	1:22
AJ	2:40	1:13	1:16
ICC	1:44	1:52	0:54
JHR	1:23	1:54	2:30
EVP	5:14	2:45	2:06
JMC	1:23	1:24	1:01

	15.23	9.29	8.29
Tiempos Totales	2.53	1.54	1.38
	1.566	0.519	0.607

VALORACION ESTADISTICA ⁺	P
A/B	< 0.2
A/C	< 0.1
B/C	NS

+ Prueba de "t" de Student.

síntomas graves de psicosis paranoide, a veces hasta dentro de los primeros cinco días de su uso.

La serie de experimentos realizados demuestra que el fármaco en estudio, la Propil-hexedrina con Tiroxina, (P.H.T.) administrada en una dosis única de 25 mg/0.33 mg., una hora antes del sueño, no modifica éste en forma significativa en cuanto a la duración del sueño total y a la distribución de las fases; la pequeña diferencia encontrada en cuanto a la fase W, estaría indicando cierto grado de activación que no impidiendo conciliar el sueño, sí retardaría su aparición, aunque las diferencias no son significativas. La fase 1 aumentó también bajo el efecto de esta sustancia y en forma significativa, comparado con el placebo y el control. Esto parece coincidir con el ligero descenso de la fase paradójica que también fue observado como efecto de la administración del fármaco. No obstante, es necesario señalar que la duración promedio de fase paradójica presentada por los sujetos (86.49 min.) bajo la acción de P.H.T. está dentro de los límites de la normalidad del sueño fisiológico.

El resultado más significativo, concierne a la latencia de la aparición del primer período de fase paradójica, que fue de 2 hrs. 53 min. para la Propil-hexedrina con Tiroxina; esta latencia aumentada está de acuerdo con el incremento descrito de la fase

W y con la prolongación de la fase 1, todo lo cual redundaría en cierta dificultad en la conciliación del sueño. Cabe señalar que se encontró un ligero efecto placebo, que no teniendo diferencias estadísticamente significativas con el control, no afecta los resultados antes mencionados.

Por todo lo anterior puede afirmarse que la Propil-hexedrina con Tiroxina en la dosis única utilizada, no modifica sustancialmente las diferentes fases de sueño normal, aunque sí retarda ligeramente el inicio del sueño, prolonga la latencia de aparición de la fase paradójica y la disminuye, sin abolirla.

RESUMEN

Se realiza una valoración sobre el sueño en humanos utilizando un procedimiento doble ciego a fin de estudiar la magnitud de la acción sobre el sistema nervioso central de la propil-hexedrina con tiroxina conociendo que el primer compuesto tiene efecto anorexigénico efectivo y el segundo produce mayor pérdida de peso que cuando se administra aisladamente el anorexigénico. Los resultados fueron satisfactorios. A las dosis utilizadas la propil-hexedrina con tiroxina no modificaron sustancialmente las diferentes fases de sueño normal.

REFERENCIAS

1. LESSES, M. F., y MEYERSON A.: *Benzedrine sulfate as an aid in treatment of obesity*. New England J. Med. 218: 119-124, 1938.
2. PRINZMETAL, M., y ALLES, G.: *The central nervous system stimulant effects of dextro-amphetamine sulfate*. Am. J. Med. Sci. 200: 665-673, 1940.
3. RANDRUP, A. y MUNKVAD, U.: *Biochemical, anatomical and psychological investigations of stereotyped behavior induced by amphetamines*. Amphetamines and Related Compounds. Raven Press. New York, 1970.
4. ELLINWOOD, E. H.: *Amphetamine psychosis: I. Description of the individuals and process*. J. Nerv. Ment. Dis 144: 273, 1967.
5. OSWALD, I.: *Drugs and sleep*. Pharmacological Reviews. 20: 273, 1968.
6. OSWALD, I.: *Effects on sleep of amphetamine and its derivatives*. Amphetamines and Related Compounds. Raven Press. New York, 1970.
7. BIOL, J. H.: *Structure activity relationships of amphetamine and derivatives*. Amphetamines and Related Compounds, Raven Press. New York, 1970.
8. STECHER, P. E.: *The Merk Index*. An Encyclopedia of chemical and drugs. 8 th Edition Rahway, N. J., U.S.A., 1968.
9. KAPLAN, N. M. y JOSE, A.: *Thyroid as an adjuvant amphetamine therapy of obesity*. Am. J. Med. Sci. 260: 105, 1970.
10. LEWIS, S. A.: *Comparative effects of some amphetamine derivatives on human sleep*. Amphetamines and related Compounds. Raven Press. New York, 1970.
11. LITTER, M.: *Farmacología*. El Ateneo. Buenos Aaires.