

Los analépticos circulatorios

1 - Su acción farmacodinámica

POR LOS DOCTORES

B. MOIA y F. F. BATLLE

El exacto conocimiento y modo de actuar de los analépticos circulatorios corre, en realidad, parejo con la individualización y estudio de la insuficiencia circulatoria periférica. La sangre que el corazón expulsa en cada contracción no penetra, en efecto, en un sistema de tubos inertes ni circula en ellos impulsada únicamente por la vis a tergo. Bien sabemos del importante papel que desempeñan la contractilidad y la elasticidad de los distintos vasos arteriales hasta la llegada de la sangre a los capilares. El torrente venoso que se origina luego de franqueada esta barrera capilar, y cuya capital importancia se interpreta bien desde que se sabe que el corazón, prácticamente, no tiene otra misión que la de expulsar la sangre que le llega por el sistema venoso, siendo como bomba impenetrante y no aspirante-impelente, incapaz de procurarse por sí solo la sangre que expelle¹ es, como sabemos, producto de diversos factores, algunos de los cuales han sido bien estudiados últimamente.

Así, al lado de la vis a tergo, o resto de la presión arterial, está la contracción de los músculos esqueléticos, variaciones de la presión intratorácica (por movimientos respiratorios y cardíacos); funcionamiento del diafragma y movimientos propios de las venas, sincrónicos unos con la actividad cardíaca y otros con la respiratoria, y cuya importancia hemos aprendido a reconocer bien después de los estudios de Henderson². Las paredes de las venas tienen también su tono propio, regulado por el centro venomotor, siendo el CO₂ el principal excitante fisiológico de dicho tono, no sólo por acción central, sino también por acción directa sobre la pared del vaso. Hay, asimismo, regulaciones reflejas: desde Hochrein³ se sabe que al aumento de la presión arterial corresponde un descenso del tono venoso y viceversa.

Finalmente cabe señalar que, por lo menos en el reposo, una buena parte de la masa sanguínea se encuentra almacenada en de-

terminados territorios y órganos, llamados desde Barcroft ³ depósitos sanguíneos, donde circula tan lentamente que, prácticamente, queda excluida de los procesos circulatorios generales. Gracias a la existencia de estos depósitos, también regulados por el sistema nervioso, es que el organismo puede, de acuerdo con las necesidades a que se halle sometido, aumentar bruscamente el volumen de la sangre rápidamente circulante.

“La totalidad del maravilloso conjunto de fuerzas que mantienen el mecanismo de la circulación venosa en nuestro cuerpo, se resume generalmente bajo el término de periferia. Los trastornos de la periferia comprometen seriamente la circulación: su fracaso es lo que se llama colapso o shock (Eppinger ⁴).

Esta insuficiencia circulatoria vascular que puede obedecer a un determinismo central, por falla de los centros vasomotores, o periférico, por acción de la noxa sobre los vasos mismos, repercute indirectamente sobre el corazón, porque al disminuir el aporte sanguíneo a sus cavidades, reduce el rendimiento cardíaco, y éste, a su vez, da origen a un déficit de la circulación coronaria.

Existe pues, por lo menos en los casos puros y en las fases iniciales, oposición más o menos neta entre el menor rendimiento cardíaco por lesión propia del órgano central (insuficiencia cardíaca), y el originado por disminución del aporte venoso (insuficiencia vascular o periférica). En el primer caso triunfarán los tonico-cardíacos (salvo en las llamadas adiestolias), y en el segundo, los analépticos. He aquí, pues, sintéticamente esbozado la diferencia fundamental a establecer entre ambas acciones medicamentosas.

Entrando en materia, hemos dicho ya que la insuficiencia circulatoria periférica puede obedecer a distintos determinismos según que la noxa agresora actúe directamente sobre el centro vasomotor, o sobre los vasos mismos. La medicación analéptica, a nuestro alcance, varía, asimismo, según nuestros deseos de neutralizar la falla restableciendo la función de uno u otro mecanismo. De ahí que sea de práctica estudiar por separado las propiedades e indicaciones de los analépticos de acción central y periférica.

ANALÉPTICOS DE ACCIÓN CENTRAL. — *Anhidrido carbónico.* — Siendo el CO₂, el excitante fisiológico de los centros vasomotor y respiratorio, especialmente de este último, lógico es que iniciemos la lista con su estudio.

La acción del CO_2 , en el sujeto normal, varía según las distintas concentraciones de inhalación: analéptico del 7 u 8 hasta el 30 %, narcótico hasta el 50 o 60 %, y tóxico por arriba del ese por ciento (Killian ⁵). En los animales narcotizados, Dressler ⁶ demostró que la acción analéptica se desplaza hacia arriba en concentraciones del 12 al 15 %.

Su acción sobre el centro vasomotor (Gollwitzer Meier ⁷, Eppinger ⁸) se traduce por el vaciamiento de los depósitos sanguíneos, y sobre todo, por la contracción venopresora del territorio esplácnico con vasodilatación periférica, fenómenos de origen predominantemente central (el CO_2 , puede actuar aunque en grado mucho más reducido, directamente sobre los vasos), desde que no se produce si previamente se seccionan los nervios esplácnicos. Hay un verdadero desplazamiento de la sangre venosa desde la profundidad hacia la periferia.

El tono cardíaco disminuye, pero por el mayor aflujo venoso, aumentan la amplitud de las contracciones y el rendimiento cardíaco, la presión arterial y la frecuencia cardíaca se elevan. Por rápida inhalación de altas concentraciones se pueden obtener bruscos aumentos de presión arterial y extrasístoles, por acción sobre los nervios presorreceptores ⁵. Es de hacer notar, sin embargo, que en el hombre, durante la narcosis, el CO_2 no produce aumento de la presión arterial ^{7, 8}.

La acción central del CO_2 puede ser reforzada por la estriknina y el cardiazol, mientras que no se modifica por la cafeína, alcanfor y coramina ⁹.

La inhalación del CO_2 se justifica si se tiene en cuenta que, durante el colapso, narcosis, intervenciones quirúrgicas, etc., ya sea por hiperpnea o por acidosis, se originan verdaderos estados de hipocapnia. Sin embargo, por esta misma circunstancia, es necesario proceder con cuidado. Padget ¹⁰ demostró ya, y la práctica lo confirma diariamente, que aún con la dosis habitual del 5 al 7 %, existen marcadas reacciones individuales. Los animales infectados son muy sensibles al CO_2 . Igual sensibilidad acusan en la clínica los insuficientes cardíacos o aquellos con graves daños pulmonares ⁸. Estos hechos, confirmados, por otra parte, por los anestesiistas americanos, son atribuidos por Eppinger al desequilibrio del mecanismo "buffer". En las narcosis largas y prolongadas, con el agregado

de intervenciones quirúrgicas, en la fiebre y otras múltiples circunstancias clínicas, existe acidosis con hipocapnia. Cuando se trata de estados en los que la compensación de esta acidosis está en el límite, el CO_2 por su acción acidificante, exageraría el desequilibrio ácido-base, lo que explicaría, según el citado autor, estos fenómenos de hipersensibilidad.

ALCOHOL. — A dosis moderadas, el alcohol posee una verdadera acción estimulante, bien reconocida por el vulgo en los casos de colapso ligero. En esas condiciones, actúa sobre el centro vasomotor, originando vasoconstricción esplácnica y vasodilatación periférica. Esta vasoconstricción esplácnica no es suficiente para elevar la presión arterial cuando se parte de niveles tensionales normales, pero lo consigue, en cambio, cuando éstos son anormalmente bajos. Con grandes dosis, predomina la vasodilatación periférica y determina hipotensión.

El alcohol *no tiene propiedades cardiotónicas*. Por su acción central y estimulante general se produce una reviviscencia de todas las funciones corporales, con exaltación afectiva y euforia, terapéuticamente no despreciables. Su uso se ha difundido mucho en los casos de pirexias prolongadas. Aquí conviene señalar, sin embargo, que v. Bergman ¹¹, fundándose en las investigaciones de Beckman, según las cuales la cirrosis hepática, difícil de obtener por el alcohol en el animal sano, se consigue, en cambio, más fácilmente en aquel con vías biliares infectadas, desaconseja su empleo rutinario en las enfermedades infecciosas.

El ETER, cuyas acciones circulatorias corren paralelas, se asocia frecuentemente al alcohol (gotas de Hoffman, etc.).

CAFEÍNA Y OTROS DERIVADO URÍNICOS. — Sobre estos cuerpos analépticos, los únicos dotados de verdadera acción cardiotónica útil, — concomitante, — ya hemos hecho las debidas consideraciones en un trabajo anterior ¹².

ESTRICNINA. — Pertenece al grupo de los venenos convulsivantes y tiene, como tal la propiedad de facilitar los procesos reflejos que transcurren en el sistema nervioso central, especialmente en la médula espinal y centros bulbares. Es precisamente por este mecanismo que, como ya lo hemos dicho, exalta la sensibilidad del centro vasomotor frente a su excitante fisiológico, el CO_2 . Por su

acción principalmente medular y bulbar, las convulsiones son de tipo tetaniforme (tétanos estrícnico).

Al igual que los cuerpos anteriormente citados, su acción sobre el centro vasomotor se traduce por vasoconstricción esplácnica y vasodilatación periférica. Por predominio de aquélla, se origina hipertensión y ésta, a su vez, puede producir, por excitación vagal, bradicardia. Su acción es tanto más útil en el tratamiento del colapso, cuanto que parece producir todavía descargas de adrenalina que refuerzan el efecto hipertensor (Stewart y Rogoff¹³).

Experimentalmente *no ha podido demostrársele acción cardiotónica*, aún cuando en clínica es costumbre asociarla a la digital en el tratamiento de ciertas extrasistolias.

En las narcosis, tiene evidente acción despertadora. Pero como para ello se necesita alcanzar dosis elevadas, algunos autores⁵ abrigan el temor, que, cuando el sujeto despierte, sea presa del efecto convulsivante de la droga. Sin embargo, Carratalá¹⁴ la ha usado con éxito en la intoxicación barbitúrica, llegando a la administración de dosis tóxicas, sin observar la aparición de tales efectos secundarios.

ALCANFOR Y SUS SUCEDÁNEOS. — Estas sustancias pertenecen, también, al grupo de los preparados convulsivantes. Para el alcanfor, las convulsiones son de tipo epileptiforme (acción preferentemente cortical), mientras que los otros analépticos afines (cardiazol, coramina), producen convulsiones tónico-clónicas, es decir, intermedias entre el alcanfor (excitación cortical) y la estricnina (excitación medular).

Sobrepasada la dosis convulsivante, su acción se transforma en paralizante. Es importante señalar que la dosis convulsivante varía notablemente de un preparado a otro según la vía parenteral utilizada. Así, por ejemplo, mientras que con el alcanfor, que por vía subcutánea se absorbe lentamente y sufre marcados procesos de desintoxicación, es necesario, para alcanzar las convulsiones, dar una dosis por lo menos 50 veces mayor a la equivalente por vía endovenosa, para la coramina y el cardiazol, que se absorben rápidamente, basta sólo con duplicar o triplicar la dosis convulsivante endovenosa, cuando se administra por vía subcutánea¹⁵. Muy importantes resultan, también, las diferencias existentes entre la dosis convulsivante y la paralizante, dependiendo en buena parte de ella

la elasticidad en el manejo de la droga. En el alcanfor ambas acciones están muy próximas (la dosis paralizante es sólo 1,5 veces mayor que la convulsivante), se separan algo en el hexeton (12 veces mayor) y mucho más en el cardiazol y la coramina, siendo para estos cuerpos la dosis paralizante, por lo menos, 20 veces mayor que la convulsivante (Schön ¹⁶). Todo ello justifica la difusión y el amplio uso de tales preparados.

Además de su acción vasomotora, semejante a la de los anilépticos ya citados, y que es en definitiva la que prevalece, tienen estos cuerpos una acción vasodilatadora local, que se evidencia especialmente en los vasos pulmonares. Esto explica su propiedad expectorante, poco divulgada. Es precisamente por esta acción que algunos autores (Rosenberg ¹⁷), temen su uso en el edema agudo del pulmón. Digno, sin embargo, es de hacer notar que, de acuerdo con Killian, el aumento de la secreción bronquial, sólo se evidencia con el uso crónico de los referidos preparados, y que nunca alcanza grados tan llamativos, como para determinar tal contraindicación por ese solo hecho.

Prevaleciendo como decimos la acción vasoconstrictora central esplácnica, se explica el aumento de la presión arterial, del volumen minuto (por mayor aflujo de sangre al corazón), etc.

Müller ¹⁸, en experiencias obre animales profundamente narcotizados encontró, con el cardiazol, aumento de la circulación coronaria atribuido, en parte al aumento de la presión arterial, y en parte a la acción dilatadora directa de la droga sobre las coronarias, como lo admite también Greene ¹⁹ para la coramina. Esta acción directa es, sin embargo, negada por Gollwitzer-Meier ²⁰.

Asimismo, experiencias bien controladas, han negado otras acciones cardiotónicas directas, aceptadas en un principio, y que justificaron el erróneo nombre dado a algunos de los sucedáneos del alcanfor (Cardi-azol, Cor-amina). Los trabajos de Gollwitzer-Meier, Leyko ²¹, Flaum ²², Müller y muchos otros son, a este respecto, convincentes y permiten llegar a la conclusión, que el *alcanfor y cuerpos farmacológicamente afines, están desprovistos de acción cardiotónica, en el sentido estricto de la palabra, y que si ésta existiera, — lo que todavía no ha podido demostrarse, — sería de escasísima importancia.*

Como bien lo dicen Jagic y Flaum ²³, cuando se usan dosis

elevadas, la "única acción segura atribuible al alcanfor es la parálisis cardíaca". Esta acción cardiopléjica, aún con el empleo de dosis elevadas se evidencia escasamente en la coramina y es prácticamente nula en el cardiazol ²¹.

Finalmente conviene señalar la notable acción "despertadora" o antinarcótica (Weckwirkung) de la coramina y del cardiazol, que puede revelarse según Killian de tres maneras: 1) despertadora, 2) reductora de la profundidad del sueño, y 3) acortadora del sueño.

Fuera de los anestésicos quirúrgicos (avertina, evipán sódico, éter, novocaína, etc., etc.), la misma acción se ha evidenciado en otras intoxicaciones (barbitúricos ^{14, 24, 25}, alcaloides, gas de alumbrado, óxido de carbono, alcohol, hongos, mariscos, etc.), llegando Killian a afirmar, después de la revista de los numerosos casos publicados en la literatura, que muchos pacientes intoxicados deben la vida al uso de estos analépticos.

Con raras excepciones, el poder despertador varía en el mismo orden por cada hipnótico. Así en los estudios de Barlow ²⁶, utilizando como hipnóticos los barbitúricos, el cloral y la avertina, la mayor acción antidota del sueño correspondió a la picrotoxina, siguiéndole en orden decreciente, el cardiazol, la efedrina, respiración artificial, coramina, icoral, estricnina y cafeína. Prácticamente, este autor aconseja como lo más efectivo, la asociación cardiazol o coramina con efedrina.

Algunos autores creen que muchas de estas acciones se vinculan a la producción de una vasodilatación cerebral, la que parece haber sido demostrada, para el cardiazol, por Fischer y Löwenbach ²⁷ en animales profundamente narcotizados con Pernocton.

Haciendo ahora una síntesis sobre la actividad de los distintos analépticos centrales estudiados, vemos que todos ellos tienen una acción, más o menos marcada, sobre los centros vasomotor y respiratorio, altamente favorable, desde que ambos centros trabajan en íntima relación, al servicio de funciones que, aunque aparezcan distintas, llevan a un mismo fin que es el de asegurar la necesidad de oxígeno de todas las células.

Y aún cuando no ha podido demostrarse acción cardiotónica directa en el sentido estricto de la palabra, excepción hecha

para la cafeína y derivados purínicos, la función circulatoria mejora, por el mayor aflujo venoso al corazón, determinado por su predominante acción vasoconstrictora y por el vaciamiento de los depósitos sanguíneos (Wollheim ²⁸) y finalmente por el aumento del rendimiento cardíaco, de la presión arterial y de la circulación coronaria.

ANALÉPTICOS PERIFÉRICOS. — *Adrenalina, efedrina y derivados.* — Estos analépticos pertenecen al grupo de las llamadas sustancias simpaticomiméticas, es decir, que las reacciones que ellas determinan son, en cierto modo, semejantes a las que resultan de la excitación de los nervios simpáticos, sin que por ello los puntos de ataque sean los mismos.

Químicamente, derivan todos de la pirocatequina, pero se diferencian, principalmente, en que la *adrenalina* posee dos hidroxilos fenólicos (dioxifenilmetilaminoetanol), mientras que la *efedrina* y *efetonina* carecen de hidroxilos fenólicos (monooxifenilmetilaminoetanol), diferenciándose entre sí en que la última es un preparado sintético ópticamente inactivo, mientras que la efedrina es levógira. El *simpatol* es intermedio entre ambos, porque posee un grupo hidroxilfenólico (monooxifenilmetilaminoetanol). El *corbasil* (dioxinorefedrina) se diferencia de la adrenalina por la transposición del grupo metilo de la cadena lateral.

Por razones didácticas indicaremos las acciones circulatorias comunes a los cuerpos de este grupo, estableciendo luego las diferencias para cada uno.

En términos generales podemos decir que estas sustancias tienen una doble acción periférica, sobre la estructura de los vasos misma, y central sobre el corazón.

Sobre éste producen un aumento de la excitabilidad, no sólo de los centros primarios, responsable en buena parte de la taquicardia, sino también de los terciarios, lo que constituye un peligro pues, en determinados casos, pueden inducir a la fibrilación ventricular. Determina, además, aumento de la velocidad de conducción y de la fuerza contráctil del miocardio, lo que facilita la expulsión sanguínea. Este aumento del inotropismo, no es consecuencia del efecto acelerador, porque no se observa cuando se produce taquicardia por excitación eléctrica (Leyko); es considerablemente menos intenso,

pero más sostenido y duradero, con la efedrina que con la adrenalina.

Por la contracción de los vasos y depósitos sanguíneos, como veremos más adelante, aumenta el aflujo sanguíneo al corazón, y por ende el rendimiento cardíaco, lo que, unido a la taquicardia, determina evidente aumento del volumen minuto (Grollman ²⁹) siempre que la dosis no sea muy grande y eleve demasiado la presión arterial, pues de lo contrario, éste puede disminuir, aún con el corazón intacto (no lesionado), por aumento exagerado de las resistencias periféricas. El flujo coronario aumenta, no sólo por la vasodilatación coronaria, sino también como consecuencia del aumento del volumen minuto y de la presión arterial.

El efecto cardiotónico es rápido y fugaz y difiere del digitálico, en que esta droga mejora el aprovechamiento del material nutritivo con disminución del gasto de O_2 , mientras que aquélla, por exageración los procesos metabólicos, bajo una economía mal dirigida eleva el gasto de O_2 ³⁰.

Sobre la periferia, estos cuerpos producen a dosis terapéutica constricción de todos los vasos de la economía, incluso arteriolas, capilares, vénulas y vasos linfáticos, lo que explica el carácter y la brusquedad de la elevación de la presión arterial. La acción constrictora varía de intensidad en los distintos sectores vasculares: ella es muy marcada en el territorio esplácnico, mientras que lo es, en grado reducido, en los pulmones, cerebro y musculatura estriada. Sólo escapan a esta constricción los vasos coronarios que sufren, por el contrario, como hemos visto, dilatación (el simpático contrae todas las arterias del organismo, menos las coronarias a las que dilata; es natural, por lo tanto, que las sustancias simpaticomiméticas produzcan idéntico efecto).

Estas acciones periféricas de la adrenalina, efedrina y cuerpos intermedios, difieren: a) *por el punto de ataque*: en efecto la efedrina actúa a través del nervio simpático, mientras que la adrenalina lo hace directamente sobre la placa mioneural, razón por la cual es eficaz, aun después de la destrucción de las fibras simpáticas; b) *carácter de las reacciones*: mientras que con la adrenalina la presión arterial asciende y desciende bruscamente en pico, con la efedrina, este ascenso y descenso se hace más lentamente, adquiriendo el gráfico cierto aspecto de meseta.

El *sympathol* es farmacológicamente, — igual que en su composición química —, intermediario entre la adrenalina y la efedrina; de la primera posee sus propiedades cardíacas y de la segunda su acción gradual y duradera. A esto se agrega que el efecto sobre los centros cardíacos terciarios es mucho más reducido que para la adrenalina.

La *tiramina*, otro cuerpo de este grupo (parahidroxifeniletilamina), también llamado ergotamina, se asemeja, en cambio, cualitativamente a la efedrina, y parece actuar influenciado por la adrenalina³¹. El *corbasil* se asemeja cualitativamente a la adrenalina, dando aumentos de presión elevados y duraderos sin descensos secundarios.

La *lobelina* no tiene prácticamente acción analéptica. Un derivado de la misma asociado con uno de la efedrina, circula en el comercio con el nombre de *icoral*. Su acción sobre el centro respiratorio y el tono vasomotor es intenso y rápido, dando lugar a marcados ascensos tensionales. Es una droga muy activa, que conviene, por esta misma circunstancia, usar cautelosamente.

VASOPRESINA. — En cuanto a la hormona presora del lóbulo posterior de la hipófisis, su acción hipertensora es de todos conocida (Houssay³²), pero su uso como analéptico se halla limitado, pues en la vasoconstricción generalizada que ella determina, por acción directa sobre la musculatura lisa de los vasos, están comprendidas las arterias coronarias.

Además, a pesar de la vasoconstricción esplácnica, no se produce un real aumento de la sangre venosa al corazón quedando, por elevación desmedida de las resistencias periféricas, la sangre estancada en el sistema arterial, lo que explica también la falta o, en todo caso, reducido aumento del volumen minuto (Grollman³³).

Muchas veces el efecto presor es reemplazado, según la dosis y estado del corazón, por un descenso tensional, que puede o no ser seguido por un nuevo ascenso secundario. Melville^{34, 35}, que ha estudiado a fondo la cuestión, vincula estos descensos tensionales al efecto vasoconstrictor coronario, proponiendo para neutralizarlos y relevar así los efectos secundarios nocivos de esta hormona de propiedades tan interesantes y útiles, su asociación con la efedrina o adrenalina, explicando el autor los excelentes resultados obtenidos

en la experimentación, por la acción vasodilatadora coronaria de estas últimas. Con la asociación vasopresina-efedrina o adrenalina, se tendría así en la clínica, un preparado de acción analéptica infalible, eficaz, aun en el colapso histamínico experimental ³⁶.

Del balance de las acciones vasculares y cardíacas de estos cuerpos surge evidente que las primeras superan a las segundas. La contracción cardíaca mejora, en efecto, pero no en relación con la oferta sanguínea aumentada. De allí que, cuando se desee conjurar una situación de peligro inminente, la inyección de una dosis activa, lleve aparejada el peligro de una sobrecarga aguda del corazón, exagerado aun más por el de la fibrilación ventricular.

Desde luego que este peligro carga más en la cuenta de un corazón ya anteriormente enfermo o predispuesto, pues es habitual que el miocardio sano tenga energías suficientes para sobreponerse al brusco aumento del flujo venoso y de las resistencias periféricas, que la inyección del farmaco determina.

Es necesario saber, entonces, ponerse al abrigo de estos desagradables efectos secundarios, sea recurriendo a dosis o formas de administración que aseguren un efecto eficaz pero no excesivamente rápido y brutal; o bien echando mano preferentemente de aquellos preparados de este grupo del tipo del *sympathol* y otros de la serie intermedia que son los que tienen, en realidad, menos peligros de sobrecarga para el corazón sano o enfermo.

(Continuará).