

La acción cardiovascular de las purinas

POR LOS DOCTORES

B. MOIA y F. F. BATLLE

En términos generales, puede decirse que la impresión de conjunto que el médico práctico tiene en nuestro medio sobre la acción de los derivados de la serie xántica se limita, casi exclusivamente, a sus propiedades diuréticas. Esto se explica, en buena parte, porque los conocimientos sobre la actividad cardiovascular de estas drogas, aunque muchos de ellos de vieja data, son de adquisición más reciente, corriendo pareja también la apreciación de su utilidad con el adelanto que en los últimos tiempos ha sufrido el estudio del corazón arterioescleroso y de la patología coronaria.

Ajustándonos a la realidad práctica, y para mayor finalidad didáctica, al hablar de cuerpos purínicos, nos referiremos exclusivamente a la cafeína, teobromina y teofilina y sus derivados, especialmente a las combinaciones aminadas de este último cuerpo (teofilina-etilendiamina: *Eufilina*; teofilina-oxiamina: *Derifilina*, etc.), a las que, para evitar repeticiones, denominaremos con el nombre genérico de eufilina, por ser la primera asociación de este tipo utilizada en clínica.

Sólo un exacto conocimiento de sus propiedades farmacodinámicas, nos permitirá valorar con justeza su utilidad en el terreno clínico-terapéutico: tarea ésta, sin embargo, difícil dadas las múltiples acciones que poseen, muchas de ellas opuestas y cuya preponderancia depende también del estado del organismo en el momento de su uso.

Acción vascular. — En mayor a menor grado todos estos preparados tienen una evidente acción vasodilatadora sobre las coronarias, fácilmente evidenciable en diversos tipos de experiencias, ya sea colocando trozos de dichas arterias en soluciones de cafeína (Eppin-

ger. y Hess ¹) o estudiando el aumento de la circulación coronaria en el corazón aislado (Guggenhiemer y Sassa ², Smith, Miller y Graber ³, etc.), o en el animal entero (Smith y Miller ⁴; Meyer ⁵; Sakai y Saneyoshi ⁶, etc.), y finalmente en los preparados cardio-pulmonares de Starling (Fisher, Guggenheimer y Müller ⁷).

Unánimemente se admite que la acción más potente corresponde a las combinaciones aminadas de la teofilina, siguiéndole en orden decreciente la teobromina y la cafeína. Por tales motivos la atención de los investigadores, tanto clínica como experimentalmente, se ha dirigido últimamente con preferencia a los preparados citados en primer término.

Buscando de confirmar los hechos mencionados, Fowler, Hurevitz y Smith ⁸, han observado recientemente, que la extensión y aspecto cianótico del infarto de miocardio experimental, consecutivo a la ligadura de una arteria coronaria del corazón del perro, se reduce notablemente si se inyecta simultáneamente la eufilina. En el mismo sentido, si una vez practicada la ligadura, se sigue la evolución en los lotes de perros testigos y en aquéllos a los cuales se administró crónicamente el preparado se ve, sacrificando a todos los animales a un mismo tiempo, que la extensión del área fibrosa del infarto está, en éstos últimos, notablemente reducida y bien delimitada conservando, asimismo, la pared su espesor, que da al corte "una sorprendente apariencia de normalidad".

No cabe pues, duda alguna de que las combinaciones aminadas de la teofilina tienen marcada acción vasodilatadora coronaria y que promueven al desarrollo de la circulación colateral en el infarto de miocardio experimental del perro. Desde luego que esta suplencia funcional debe entenderse en términos relativos y no absolutos, pues ninguna de estas drogas es capaz de evitar, como lo quieren Wiggers y Green ⁹, la falla contráctil después de la ligadura coronaria, ni la restauración de tales contracciones en el área isquémica.

La actividad vasodilatadora en otros territorios arteriales es evidente, sobre todo en lo que se refiere al riñón y al cerebro. La cafeína y la eufilina, dilatan los vasos renales y cerebrales, contrayendo en cambio los del territorio esplácnico. De allí su uso en el colapso.

La vasodilatación periférica no ha podido, en cambio, demostrarse con unanimidad. Unos, como Scupham ¹⁰; Neweull y Allen ¹¹,

etc., señalan para la teobromina marcada acción vasodilatadora, en casos de tromboangeítis obliterante y arterioesclerosis. Otros, como Mc Govern, Mc Devitt y Wright ¹², sostienen, en cambio, que las sales de la teobromina, a las dosis y forma de administración habitualmente usadas, tienen una acción vasodilatadora demasiado débil para ser aprovechable en clínica. Queda, pues, este punto abierto a futuras discusiones.

Los efectos vasculares señalados obedecen a dos mecanismos opuestos: 1º), una acción central de excitación sobre el centro vasomotor, y 2º), una acción periférica que dilata los vasos. La combinación de ambas explica el por qué, a pesar de la actividad vasodilatadora, no se evidencian, ni clínica ni experimentalmente, descensos llamativos ni duraderos de la presión arterial. No obstante, cuando se inyecta la eufilina por vía endovenosa, en solución concentrada y con rapidez, puede dar lugar a descensos tensionales bruscos; para evitar esto conviene diluirla en suero glucosado hipertónico (10 o 20 c. c. ⁸) e inyectarla lentamente. La sustitución de la etilendiamina por la oxiamina (*Derífilina*), es también beneficiosa, por ser dichas bajas, con este preparado, menos intensas, menos bruscas y de menor duración (Törne ¹³, y Lürmann y Lauer ^{13 b}). En sentido inverso, en ciertos casos de hipertensión con tendencia a los desequilibrios tensionales paroxísticos, la cafeína, al aumentar la excitabilidad cortical (ver acción sobre los centros nerviosos), puede determinar crisis hipertensivas; inconveniente que se obvia fácilmente asociándola a pequeñas dosis de barbitúricos o bromuros.

Acción sobre el corazón. — Las purinas tienen acción cronotropa positiva, por excitación directa del nódulo sinusal. Como la cafeína excita a su vez al centro vagal, cosa que no sucede con las otras purinas, el efecto acelerador de aquélla es menor que el de estas últimas. La misma acción positiva se ejerce sobre el dromotropismo, por lo que mejoran la conducción, no aumentando, en cambio, la excitabilidad de los centros terciarios ¹⁴.

Actúan también favorablemente sobre la contracción cardíaca, aumentando el volumen sistólico de corazones previamente lesionados. Flaum y Rössler ¹⁵, demuestran que este aumento de amplitud de la contracción cardíaca, se observa en el preparado cardiopulmonar de Starling, es decir, evitando las influencias nerviosas y de la circulación periférica. La señalada acción inotrópica positiva no parece estar condicionada por el aumento de la circulación coronaria,

sino que se evidencia como una propiedad particular de la droga ⁸⁻¹⁵, pues persiste en el corazón seriamente lesionado por la intoxicación barbitúrica que determina, sin embargo, marcada vasodilatación coronaria ¹⁵.

“Estos cuerpos, dicen Flaum y Rössler ¹⁵, responden por lo tanto, a lo exigible a los cardiotónicos en el estrecho sentido de la palabra”. Tal acción predomina experimentalmente en la cafeína y combinaciones de la teofilina, siendo menos marcada en la teobromin, pero en la clínica sólo se evidencia en los dos primeros. Es importante hacer recalcar esta propiedad inotrópica de las purinas, pues ella no ha podido ser demostrada, ni experimental ni clínicamente, en ninguno de los analépticos del tipo del alcanfor y sus sucedáneos.

Acción sobre el sistema nervioso. — Aparte de la acción sobre el centro vasomotor, ya mencionada, las purinas, especialmente las del grupo teofilina, actúan sobre el centro respiratorio, lo que explica sus benéficos efectos en el Cheyne-Stokes y en el asma cardíaca, (especialmente en el período de trasudación serosa).

En el Cheyne-Stokes, cualquiera que sea su causa, la eufilina es siempre activa en mayor o menor grado, pero los mejores resultados se observan en los casos vinculados a la insuficiencia ventricular izquierda (Vogl ¹⁶). Esta excelente propiedad de la droga, pasa desapercibida para muchos internistas, que piensan todavía que este tipo respiratorio aparece muy raramente en la insuficiencia cardíaca. Esto es un error. La respiración periódica se presenta en estas circunstancias mucho más frecuentemente de lo que habitualmente se cree. Como que predomina, en general, por la noche, se la confunde casi siempre con el asma cardíaca y es causa, en muchas ocasiones, de inexplicables insomnios. Si la observación y la anamnesis no son cuidadosas será difícil, a veces, reconocer los tipos iniciales, en los cuales se trata sólo de disminución y aumento de la respiración (respiración ondulante), sin llegar a la verdadera pausa apneica. Bastará muchas veces, dejar al enfermo en reposo con los ojos cerrados, para ver aparecer el carácter periódico del ritmo respiratorio. Guggenheimer ¹⁷, como Elías ¹⁸, admiten que los resultados obtenidos se deben a la mejoría de la irrigación central. Vogl ¹⁶, piensa en cambio, que se trata de una acción química directa. Pero este último mecanismo no puede ser el único, pues no se explicaría sino que la

cafeína, al igual que la lobelina, que tienen una acción excitante más intensa, no es tan activa como la eufilina, por lo que resulta más aceptable admitir ambas acciones. En realidad este efecto es, en cierto modo, específico de la combinación teofilina-amina, pues ambas fracciones, aisladamente, no la poseen.

No es posible tampoco admitir que las mejorías observadas en el Cheyne-Stokes, y asma cardíaca, se deban *exclusivamente* al refuerzo de la actividad cardíaca, desde que el alivio respiratorio se observa en casos en los cuales la estrofantina no es capaz de terminar con los accesos. En el caso del asma cardíaca, dada la existencia en muchos casos de un componente bronco-espástico, que explica muchas de las similitudes de estos cuadros con los del asma bronquial, y que se debe, en tales circunstancias, a la congestión de la mucosa bronquial y al hipertono vagal, las purinas ejercen además, por su acción broncodilatadora de todos reconocida, un benéfico efecto complementario. En ese sentido es preferible el uso de la teofilina, pues al revés de ésta, la cafeína aumenta el tono vagal.

Las purinas, especialmente la cafeína y teofilina y en escaso grado la teobromina, tienen acción excitadora sobre la corteza cerebral, como se evidencia en la epilepsia, donde son capaz de desencadenar accesos. Por ello pueden ser causa de insomnio; este efecto secundario es, sin embargo, fácilmente yugulable si se las asocia con pequeñas cantidades de barbitúricos o bromuros.

Acción diurética. — Al igual que los mercuriales pero en menor grado, los derivados de la serie xántica aumentan la diuresis por su acción renal y tisular que lleva a la deshidratación y decloruración (Nonnenbruch¹⁹). Esta propiedad, de antaño conocida, es hoy quizás, la menos usada de estas drogas, pues, para obtener efectos asimilables a los que proporcionan los preparados mercuriales, es necesario llegar a dosis y concentraciones, que con mucha frecuencia traen intolerancia.

Indicaciones. — En el hombre enfermo, las purinas ejercen su acción como en la experimentación. Esto vale para la teofilina y sus combinados aminadas, siempre que se las administre por vía inyectable o rectal, pues por boca pierden su actividad específica (Scherf²⁰).

Por su acción vasodilatadora coronaria las purinas son de real utilidad en el tratamiento del corazón arterioescleroso; no importa

que el sufrimiento miocárdico se evidencie clínicamente por angina de pecho, infarto de miocardio, disnea paroxística o insuficiencia congestiva (Smith, Rathe y Paul ²¹). La teofilina y sus combinaciones deben, pues, administrarse tan pronto como el diagnóstico de coronariopatía aguda o crónica ha sido establecido y su uso debe continuarse largo tiempo si se desean obtener los mejores resultados.

En la crisis de angor una inyección de eufilina, es capaz, muchas veces, de hacer cesar el paroxismo doloroso. En el infarto de miocardio, puede también disminuir considerablemente el dolor y mejorar el estado circulatorio.

Cuando las lesiones coronarias se acompañan de insuficiencia cardíaca, sobre todo de carácter agudo, las purinas unen a su acción cardiotónica la vasodilatadora, por lo que tienden a contrarrestar, cuando se los asocia, el efecto vasoconstrictor coronaria que determina la inyección de estrofanto o digital. Con la combinación estrofantina-eufilina, con o sin suero glucosado hipertónico, además de la neutralización de los efectos secundarios del estrofanto, se ejerce un verdadero refuerzo del efecto terapéutico que cada una de las drogas posee aisladamente considerada. Por ello es de recomendar su uso, sobre todo en los casos de insuficiencia cardíaca aguda.

Dado que en las cardiopatías reumáticas, las coronarias se encuentran generalmente más respetadas o menos comprometidas que en las arterioesclerosas, se explica que en la insuficiencia cardíaca crónica, los mejores resultados se obtengan cuando ella obedece a esta última etiología. En estas circunstancias se une a la acción vasodilatadora y cardiotónica, la diurética, nunca despreciable.

Por su acción cardiotónica y aceleradora, así como mejoradora de la conductibilidad cardíaca sin mayores efectos sobre la excitabilidad, están indicadas, además, en aquellos casos en los que los cuerpos digitálicos están proscriptos o su uso no da buenos resultados. Así, solas o asociadas a estos últimos, la cafeína y la eufilina, prestan notables servicios en los casos de insuficiencia cardíaca con bradicardia o con trastornos de conducción. Si existe hiperexcitabilidad de los centros terciarios, traducida por extrasístole, bigemias, etc., que la digital aumenta, será también la cafeína un buen recurso por sus escasos efectos sobre la excitabilidad.

Por su acción central, se las recomienda muy especialmente en la respiración de Cheyne-Stokes y en el asma cardíaca, siendo con-

veniente, entonces, hacer la inyección de eufilina al anochecer, pues aun cuando de esta manera puede producir insomnio, este efecto secundario es fácilmente neutralizable por la adición de pequeñas dosis de barbitúricos o bromuros.

Por la misma razón, su empleo es útil en la disnea central (disnea con sensación de opresión sin signos de estasis); presta también beneficios en muchos casos de paro respiratorio absoluto (por ejemplo: durante la anestesia), así como en el coma (intoxicación por narcóticos, colemia, uremia, etc.). En este último caso, dado que existen habitualmente signos de colapso, las ventajas son dobles, pues al lado de la acción excitadora sobre el centro respiratorio, está la del vasomotor que lleva a la contracción esplácnica.

Las purinas modifican poco, como hemos dicho, la presión arterial, por lo que son en general incapaces de reducir la hipertensión. Pero si con su uso continuado, no se consiguen bajas tensionales apreciables, se pueden, en cambio, evitar en parte las crisis vasculares, los espasmos cerebrales, al par que se favorece la irrigación cardíaca y renal, comprometida habitualmente en el curso de la afección. Para este objeto es preferible el uso de la teobromina por poseer una acción mínima sobre la corteza cerebral y el centro vasomotor.

BIBLIOGRAFIA

1. EPPINGER H. Y HESS L. — Ztschr. f. exper. Path. u. Therap., 1909, V. 622.
2. GUGGENHEIMER H. Y SASSA K. — Klin. Woch., 1923, II, 1451.
3. SMITH F. M., MILLER G. H. Y GRABER V. C. — J. Clin. Invest., 1925, II, 157.
4. SMITH F. M. Y MILLER G. H. — Am. J. Physiol., 1928, LXXXV, 407.
5. MEYER F. — Arch. f. Pysiol., 1912, I, 223.
6. SAKAI S. Y SANEYOSHI S. — Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 1915, LXXVIII, 331.
7. FISHER I., GÜGGENHEIMER H. Y MÜLLER F. A. — Deutsche med. Woch., 1928, LIV, 1584.
8. FOWLER W. M., HUREWITZ H. M. Y SMITH F. M. — Arch. Int. Med., 1935, LVI, 1242.
9. WIGGERS C. J. Y GREEN H. D. — Am. Heart J., 1936, XI, 527.
10. SCUPHAM G. W. — Arch. Int. Med., 1934, LIV, 685.
11. NEWELL C. Y ALLEN E. V. — J. Tenesse M. A., 1934, XXVII, 291 (cit. por 12).

12. MC GOVERN T., MC DEVITT E. Y WRIGHT I. S. — J. Clin. Invest., 1936, XV, 11.
13. TORNE H. — Deutsche med. Woch., 1935, 1596.
13. (bis) LÜRMAN O. V. Y LAUER K. — Ther. d. Gegeng., 1933, LXXIV, 252.
14. JAGIC V. Y FLAUM E. — *Therapie der Herzkrankheiten*, 1935, Urban y Schwarzenberg, Berlín y Viena, p. 63.
15. FLAUM E. Y ROSSLER R. — Klin. Woch., 1933, XII, 1489.
16. VOGL A. — Med. Klin.; 1932, XXVIII, 9.
17. GÜGGENHEIMER H. — Ztschr. f. Kreislaufforsch., 1933, XXV, 98.
18. ELÍAS A. — Wien. klin. Woch., 1927, I, 142.
19. NONNEBRUCH W. — *X Fortbildungslehrgang in Bad Nauheim*, 1934, Th. Steinkopff, Dresden u. Leipzig, p. 93.
20. SCHERF D. — *Klinik und Therapie der Herzkrankheiten*, 1935, J. Springer, Viena, p. 202.
21. SMITH F. M., RATHE H. W. Y PAUL W. D. — Arch. Int. Med., 1935, LVI, 1250.