

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Sección de Fisiología General de Valencia.

Contribución al conocimiento de la hipotensión codeínica

por J. García-Blanco y J. Viña

(Recibida para publicar el día 11 de mayo de 1950)

Como es sabido, la inyección intravenosa de unos centígramos de codeína en el perro, provoca una rápida baja de la presión arterial, que vuelve en pocos minutos a su nivel primitivo. El mecanismo de tal descenso es discutido, si bien la mayoría de los trabajos realizados en este sentido se refieren a la morfina, cuya acción circulatoria es análoga, aunque más intensa.

En los estudios comenzados en este laboratorio para aclarar la posible participación de los receptores senocarotídeos en la hipotensión codeínica, nos sorprendió el largo período de latencia existente entre la inyección del fármaco y el comienzo de la baja tensional, así como las diferencias obtenidas cuando se inyectaba la misma cantidad del fármaco en distintas venas y arterias.

En su vista se alteró el plan primitivamente trazado para analizar las dosis mínimas por Kg., necesarias para provocar un descenso inicial de la tensión al inyectar la codeína en diversos troncos arteriales y venosos.

Admitiendo que la hipotensión codeínica sea de carácter reflejo, la acción del fármaco sobre los receptores vasculares dependerá de la concentración en que actúe sobre ellos y del tiempo de contacto.

Injectando en un determinado punto del árbol arterial o del venoso, y siendo el mismo el volumen ingresado, 10 cc., cabría esperar que cuando la zona reflexógena se encuentre inmediatamente después del punto inyectado, serían efectivas dosis mínimas de la sustancia, y el período de latencia sería también mínimo, esto es, el correspondiente al del reflejo mismo.

Por el contrario, idéntica dosis, administrada en una arteria o vena distantes del punto de partida del reflejo, y con territorios intermedios donde existan repetidas bifurcaciones del conducto vascular, la sustancia experimentará difusiones y diluciones, por lo cual llegará a la zona reflexógena en concentración subliminal, aunque la cantidad total que alcance aquella pueda ser la misma; pero si la inyección se practica a concentración varias veces mayor, suficiente para lograr compensar dichas pérdidas, y que el fármaco alcance los receptores a la concentración umbral, se producirá el efecto reflejo, si bien con un tiempo mayor de latencia.

Métodos

En todas las experiencias se utilizaron perros comprendidos entre 6 y 9 Kg., anestesiados con cloralosa, en cantidad de 0'1 gr. por Kg. Una proporción mayor de anestésico altera los resultados alargando el período de latencia, y retrasando la normalización de la presión arterial.

La codeína se inyectó en forma de fosfato, de la casa Roche, disuelta en tampón fosfático de Sorensen, de pH 7'4. Una vez disuelta se templaba a baño maría a 37° para inyectarla a esta temperatura.

En los animales así anestesiados se ligaban las dos carótidas primitivas, uniendo el cabo central de una de ellas al manómetro de mercurio para efectuar el registro de la presión arterial.

Después de unir la tráquea al aparato de respiración artificial se abría el tórax seccionando 4 costillas y dejando una ventana de amplitud suficiente para operar en corazón y aorta torácica. En casos determinados se ponía también al descubierto la aorta abdominal para efectuar a lo largo de su trayectoria la inyección prevista.

En los diversos casos se inyectaron en el vaso correspondiente cantidades comprendidas entre 0'062 mgr. y 7 mgr. por Kg. de fosfato de codeína.

Las vías utilizadas y el número de perros se resumen a continuación:

- 1.° Carótida externa: En 7 perros se inyectaron cantidades comprendidas entre 0'5 y 7 mgr. por Kg.
- 2.° Carótida interna: En 7 perros. Cantidades de 0'062 a 7 mgr. por Kg.
- 3.° Yugular externa: En 8 perros. Cantidades de 0'250 a 7 mgr. por Kg.
- 4.° Aurícula derecha: En 2 perros. Cantidades de 0'250 a 0'5 mgr. por Kg.

- 5.º Safena : En 5 perros. Cantidades de 0'250 a 2 mgr. por Kg.
- 6.º Ventrículo derecho : En 4 perros 0'250, 0'5, 1 y 3 mgr. por Kg. Esta inyección y la de la aurícula correspondiente se practicaron con la ayuda de una sonda acoplada a la jeringa.
- 7.º Ventrículo izquierdo : En 3 perros. Cantidades 0'250, 0'5 y 1 mgr. por Kg.
- 8.º Coronaria : En 3 perros. Cantidades de 0'25 a 1 mgr. por Kg.
- 9.º Aorta torácica descendente : En 9 perros. Cantidades de 0'062 a 3 mgr. por Kg. La inyección se practicó 3 ó 4 cm. por encima del diafragma.
10. Aorta abdominal : En 9 perros. Cantidades de 0'125 a 3 mgr. por Kg. La inyección se practicó a dos centímetros por encima de la bifurcación.

La inyección en las carótidas se llevó a cabo introduciendo por la primitiva una cánula metálica que resbalando por la luz del vaso se hacía llegar, bien a la carótida interna, bien a la carótida externa ; una vez alcanzado el interior del vaso, unos milímetros después de su origen, se practicaba una ligadura para evitar difusiones retrógradas y acción secundaria sobre las zonas sensibles de seno carotídeo.

Las inyecciones en aorta se verificaron con una jeringuilla corriente de aguja fina, procedimiento que también se utilizó para hacer llegar el fármaco a la coronaria y ventrículo izquierdo.

Resultados

Por lo que respecta a dosis mínima efectiva, los diez lugares de inyección estudiados pueden clasificarse en cuatro grupos : el primero comprende yugular externa, aurícula derecha, ventrículo derecho, safena, ventrículo izquierdo y bifurcación aórtica, en los que la dosis menor que provoca un efecto hipotensor se halla en las cercanías de 0'5 mgr. por Kg.

En el segundo se encuentra la aorta descendente supradiaphragmática ; 0'250 mgs. por Kg. son suficientes para producir hipotensión manifiesta. Quizá la arteria coronaria y la aurícula derecha puedan ser incluidas en este grupo. El escaso número de animales utilizados para estas vías y las dificultades de inyección por ellos no permiten afirmación más categórica.

Al tercer grupo pertenece la carótida interna ; la inyección por ella de 0'062 mgr. por Kg. del fármaco produce una baja de tensión muy apreciable. Es posible que la dosis mínima efectiva sea algo inferior a la cifra antes citada.

Finalmente, en el último grupo tenemos a la carótida exter-

na ; para alcanzar un efecto inyectando por esta vía se requieren dosis de 3 a 6 mg. por Kg.

No podemos valorar en este trabajo las diferencias del período de latencia correspondientes a cada vía de inyección, pues las dificultades para mantener la velocidad constante de ingreso en algunas de ellas, como la coronaria y aurícula, excluyen la posibilidad de un estudio comparativo.

No obstante, hemos observado de una forma clara que en la administración por las vías aorta torácica y carótida interna el período de latencia es más corto que en los demás casos.

Discusión

Por la técnica seguida, quedan excluidas de la acción del fármaco las zonas sensibles del seno carotídeo y también las de la embocadura de la cava en la aurícula derecha, cuando la inyección se practicó en carótida interna. Se basa este último aserto en que la inyección por carótida interna, para ser efectiva, requiere dosis cinco veces menores que las necesarias para producir el mismo efecto cuando se inyecta por yugular o aurícula directamente.

Se deduce de ello que dicha acción hipopresora propia de la carótida interna, sólo puede explicarse por dos mecanismos : bien a que sea debida a una acción central directa o bien a una acción refleja sobre receptores con asiento en la propia pared de la carótida o de sus continuadoras o anastomosis.

La carótida externa requiere dosis ocho a diez veces mayores que las necesarias para provocar el efecto actuando sobre zonas sensibles de cava y aurícula derecha ; pudiera explicarse esta diferencia admitiendo que la inyección, al atravesar el territorio irrigado por dicha carótida externa sufre difusiones o diluciones tales que sólo alcanzan las zonas sensibles de la cava superior a la concentración efectiva para ellas de 0'5 mgr. por Kg.

En la aorta torácica hemos encontrado una zona de extraordinaria sensibilidad a la presión del exterior, así como al pinchazo, que en ocasiones daba lugar a reacciones de dilatación local, no confundibles con el hematoma que se produce al extraer la aguja. Teniendo en cuenta la rapidez de la reacción hipopresora que a veces tiene lugar antes de terminar la inyección cabe admitir que el reflejo pueda tomar origen, bien en la aorta abdominal misma o en algunos de los grandes troncos arteriales que de ella nacen. Para discernir este problema ya se han iniciado los trabajos pertinentes en este laboratorio eliminando mediante ligaduras dichos troncos arteriales emergentes de la aorta.

Una acción central queda eliminada porque las dos carótidas primitivas estaban ligadas y la rapidez de la respuesta elimina

una problemática acción sobre centros a través de las vertebrales.

El fenómeno hipotensor observado cuando se inyectaba en el resto del sistema vascular, no permite deducciones referentes a la topografía de las zonas reflexógenas o de su posible mecanismo central por la vía vertebral, ya que como se ha dicho, con la técnica por nosotros utilizada y el número insuficiente de perros ensayados, para cada vía no resulta posible obtener deducciones basándose en la duración de los períodos de latencia respectivos.

Resumen

1.º Se ha investigado la acción hipotensora de la codeína, producida por la menor cantidad efectiva de su fosfato, utilizando las inyecciones intraarteriales en carótida externa, carótida interna, aorta torácica, inmediatamente por encima del diafragma, aorta abdominal inmediatamente antes de su bifurcación y coronaria; las intravenosas por yugular externa y safena, y las intracardiacas en aurícula derecha, ventrículo derecho y ventrículo izquierdo, todas en animal cloralosado con tórax abierto y respiración artificial.

2.º Las dosis mínimas que producen hipotensión son: Carótida interna, 0,062 mg. por K.; carótida externa, de 3 a 6 mg. por K.; aorta torácica y coronaria, 0,250 mg. por K.; las restantes, entre 0,5 y 1 mg. por K.

3.º Se admite para la inyección por carótida interna, bien una acción central directa, bien una acción refleja, con zona de partida en la pared de este vaso o sus continuadores o anastomosis.

4.º Se aprecia en la aorta abdominal una zona sensible de rápida respuesta hipotensora cuyo origen pudiera atribuirse bien a receptores de la aorta misma o bien de los grandes troncos que de ella nacen.

Summary

An investigation has been carried out of the hypotensor action of codeine, produced by the least effective quantity of its phosphate by means of interarterial injections of the external carotid artery, the internal one, the thoracic aorta, immediately above the diaphragm, the abdominal aorta, immediately before the bifurcation and coronary artery; intravenous injections in the external jugular and saphena vein and intracardiac ones in the right auricle, right ventricle and left ventricle, all in chloralosed animals with opened thorax and artificial respiration. The minimum doses producing hypotension are: internal carotid artery 0,062 mgr. per Kg., external carotid from 3 to 6 mgr. per Kg., thoracic aorta and coronary artery, 0,250 mgr. per Kg. The remaining, between 0,5 and 1 mgr. per Kg. For the injection in the carotid artery there is admitted, either a direct central action, or a reflex action with a starting zone in the wall of that vessel or its continuing vessels or anastomosis. In the abdominal aorta there is appreciated a sensitive zone of a rapid hypotensor response, the origin of which might be attributed either to the receivers of the aorta itself or to the great trunks which part from it.

