

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

Variaciones que el coma insulínico imprime a la acción de la codeína y morfina sobre la presión arterial

por J. García-Blanco, J. Viña y V. Anton

(Recibido para publicar el día 1 de agosto de 1950)

En un trabajo publicado en el número anterior de esta Revista (1) se hizo notar que la codeína administrada por vía carótida interna provoca efectos hipotensores a dosis mucho más bajas que las necesarias para producir los mismos resultados cuando la administración es intravenosa, sugiriendo un posible mecanismo de acción central diencefálica cuando la inyección se verificaba por la primera vía.

Admitiendo tal hipótesis habría de ser oportuno investigar los efectos del citado fármaco en animales insulinizados, en los cuales la falta de glucosa en sangre cerebral sitúa al tejido encefálico en un estado de anoxia, ya que depende exclusivamente de la glucosa sanguínea para su respiración, como es admitido universalmente. Esta anoxia tisular habría de producir, bien un aumento de la excitabilidad o bien una reducción o anulación de la misma, según la resistencia de cada centro, el nivel y la duración de la hipoglucemia.

En consecuencia de ello, hemos estudiado en este trabajo comparadamente la acción de codeína y morfina en el perro cloralosado y en el comatoso por la administración de la insulina, administrando los citados fármacos tanto por vía intracarótidea como por vía venosa general.

Material y métodos

Se han utilizado exclusivamente perros comprendidos entre 5 y 8 Kg. La mitad de ellos en anestesia cloralósica (0,1 g. p r Kg.) y la otra mitad en coma insulínico, provocado por la administración previa de 40 a 60 unidades de insulina Novo o

de Di-insulina Novo, a cuya casa agradecemos las muestras que ha tenido la amabilidad de poner a nuestra disposición. El coma insulínico se comprobaba además por determinación de la glucemia. Se eliminó del estudio un cierto número de perros insulinizados en los que se observó un marcado ritmo adrenalínico en su trazado de presión arterial. En el perro comatoso no se practicó anestesia cloralósica por ser innecesaria para la operación; no obstante, se comprobó que los efectos sumados de coma insulínico y cloralosa no modifican los resultados obtenidos sin el empleo del anestésico.

Las inyecciones de morfina y codeína se realizaron siguiendo exactamente la técnica descrita en el trabajo antes citado (1).

Resultados

CODEINA

Vía carótida interna. — En el perro cloralosado, 62 gammas por Kg. producen una hipertensión muy fugaz de unos 2 cm. de Hg. a la que sigue una hipotensión de 3 a 5 cm. de Hg. que se recupera en un minuto aproximadamente. La misma cantidad de fármaco administrada a un perro en coma insulínico produce una hipertensión de unos 4 cm. de Hg. que dura también alrededor de 1 minuto y que no va seguida de fase hipotensiva; con dosis doble o mayores que la citada puede apreciarse después de la hipertensión una hipotensión moderada.

Vía safena. — La administración en el animal cloralosado de 500 gammas como mínimo provoca una hipotensión ya indicada en el trabajo citado. En el perro comatoso la citada dosis produce una hipotensión algo mayor y más duradera que en el perro simplemente cloralosado. Tanto en un caso como en otro no aparece la fase hipertensiva previa que se obtiene por administración carotídea.

MORFINA

Vía carótida interna. — En el perro cloralosado la hipotensión mínima se obtiene con unos 3 mg. por Kg., no siendo en ninguno de nuestros casos suficiente con 2 mg. por Kg. La baja de tensión no va precedida de hipertensión como sucede en el caso de la codeína y es de unos 5 a 6 cm. de Hg., tardando 4 a 5 minutos en operarse la recuperación. En el coma insulínico esta misma dosis produce también hipotensión de las mismas características, pero menos intensa y prolongada.

Vía safena. — En el perro cloralosado bastan 2 mg. por Kg. para producir una rápida caída de tensión de unos 8 a 9 cm. de Hg., que a los cinco minutos todavía no se ha recuperado. En

el perro comatoso los resultados son análogos, aunque menos intensos. Tampoco por vía safena hay fenómeno alguno hipertensivo precediendo a la baja tensión.

Discusión

Por lo que a codeína se refiere, resalta, por vía carótida interna, en el perro insulinizado, la acentuación del fenómeno hipertensivo fugaz, que se inicia en el perro cloradosado con dosis tan débiles como 62 gammas por Kg. Es también notoria en el perro insulinizado la ausencia de la hipotensión que dicha dosis provoca en un perro sin insulinar. Por vía safena en el perro insulinizado la codeína hace mayor la hipotensión que se observa en el perro cloradosado, siempre que el animal no manifieste una ostensible adrenalinemia.

Resulta, pues, que por vía carótida hay siempre una fase hipertensiva que por su rapidez de presentación creemos debe atribuirse a una probable acción irritativa del fármaco sobre centros diencefálicos, teniendo en cuenta la distribución sanguínea en el encéfalo del perro.

La desaparición de la fase hipotensiva en el perro insulinizado puede explicarse por paralización del centro encefálico hipotensor provocada por la anoxia hipoglucémica, siendo el suave estímulo, por debilidad de la dosis, incapaz de actuar sobre el citado centro. Esta hipótesis obligaría a admitir que la anoxia cerebral por hipoglucemia provocaría una modificación en las condiciones fisiológicas de los centros hiper e hipopresores en el sentido de una parálisis más precoz e intensa del hipotensor, mientras que el hipertensor ofrecería más enérgica resistencia a la anoxia hipoglucémica.

Teniendo en cuenta que la inyección de dosis débiles de codeína no provoca efecto alguno hipotensor por vía safena y que por ella las dosis eficientes producen un descenso de tensión, lo mismo en el perro cloradosado que en el insulinizado y siempre sin fase hipertensiva previa, debemos admitir que las dosis débiles efectivas por carótida interna actúan por mecanismo distinto que las dosis mayores por vía safena, ya que sistemáticamente cuando se inyecta por safena están las dos carótidas primitivas ligadas. En consecuencia, a grandes dosis inyectadas por carótida interna en el perro insulinizado han de producir primero el efecto hipertensor y luego el hipotensor debido a la llegada del exceso de fármaco a la circulación general. Razonamiento semejante podría aplicarse para el caso de perro cloradosado.

En la morfina los resultados son bien distintos. Por carótida interna, en el perro cloradosado se requiere una dosis mínima

mayor para producir un efecto hipotensor que por circulación general y además no se produce efecto hipertensor previo; a la luz de lo antes expuesto, deberemos admitir que la morfina, a diferencia de la codeína, no actúa sobre centros encefálicos, debiéndose su acción hipotensora a otro mecanismo. Por vía carotídea se requiere una cantidad mayor que por vía general ya que el exceso de fármaco no perdido en tejido cerebral será el efectivo en la acción hipotensora de naturaleza no diencefálica. En el coma insulínico los resultados, superponibles a los arriba indicados, abonan también en favor de la citada explicación, ya que la anoxia cerebral no modifica prácticamente los efectos, explicándose su menor intensidad por el inevitable aumento de la adrenalina circulante en el coma insulínico.

Resumen

Se estudia comparadamente la acción de dosis mínimas hipotensoras de codeína y de morfina en el perro anestesiado con cloralosa y en el perro comatoso por administración previa de insulina.

La inyección de dosis mínimas efectivas de codeína por carótida interna en el perro comatoso acentúa la fase hipertensiva previa y anula la hipotensión subsiguiente que se obtiene en el perro simplemente anestesiado. Por vía safena la dosis mínima hipotensora produce en ambas clases de animales, anestesiado y comatoso, efectos cualitativamente idénticos.

La morfina en el perro comatoso por insulina provoca los mismos efectos, aunque menos intensos, que en el animal anestesiado con cloralosa, tanto por vía carotídea como por vía safena. Por vía carotídea la morfina no produce la hipertensión inicial que se observa con la codeína.

Summary

The effects of minimum hypotensive doses of codein and morphine are compared in the dog anesthetized by chloralose and in the dog comatose by insulin administration. In dogs anaesthetized by chloralose the hypotension produced by injection of codein through the carotid artery was preceded by a slight hypertensive phase. This was more marked in the dog comatose by insulin, in which hypotension did not take place.

Morphine did not produce the initial hypertensions as did codein injected through the carotid artery, neither in dogs anaesthetized by chloralose, nor in dogs comatose by insulin. There was no qualitative difference between the effects of codein or morphine on anaesthetized and on comatose dogs, when these drugs were injected through the saphene vein.

Bibliografía

- (1) J. GARCÍA-BLANCO y J. VIÑA: *R. esp. Fisiol.*, 6, 103, 1950.