

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Sección de Fisiología General de Valencia
(Director: Profesor J. García-Blanco)

Diferencias en el mecanismo hipotensor de la morfina y sus derivados

por J. Viña

(Recibido para publicar el día 3 de mayo de 1952)

A pesar del tiempo transcurrido desde el descubrimiento y aislamiento de la morfina y algunos de sus derivados (codeína, heroína, dionina) y de conocerse de antiguo las propiedades hipotensoras de estos fármacos, no se ha llegado todavía a una unidad de criterio en lo que respecta al mecanismo de dicha acción hipotensora. Las opiniones más dispares se han reseñado en este campo de la farmacodinamia y a su esclarecimiento han contribuido con sus investigaciones diversos autores.

En 1927 Renz (12), inyectando morfina a dosis terapéutica, observa una taquicardia seguida de disminución de la frecuencia del pulso, y Gruber (7) en 1929 describe que, bajo la acción de la morfina, mejora la circulación coronaria y la actividad del corazón.

Posteriormente, Gardeman (6), Sato y Ohmi (13), Schmidt y Livingston (14) y Foster (3) se ocupan de la influencia que sobre la circulación tiene la morfina y algunos de sus derivados, sin que entre las conclusiones alcanzadas por dichos autores haya acuerdo en lo que a mecanismo de acción se refiere.

En 1931 Hering y Koch (8) suponen que la bradicardia morfínica es refleja, ya que seccionando los nervios cardioaórtico y senocarotídeo desaparecen.

Heymans, Bouckaert y Dautrebande (8) estudian dicho mecanismo y no lo atribuyen a un fenómeno reflejo sino central, pues en perros a los que varias semanas antes previamente se les había denervado las zonas cardioaórticas y senocarotídeas manifiestan

bradicardia bajo la acción de 0,5 a 1 cg. de morfina subcutáneamente inyectado.

En 1941 García Jalón (5) observa que la morfina en líquido cisternal actúa directamente sobre centros respiratorios convirtiéndose en estimulante a dosis pequeñas y no se altera en dosis mayores como son 10 cc. en el perro.

En el mismo año Mercier y Delphaut (10) estudian la acción de la morfina, codeína y eucodal administrados por vía intrarraqúidea en perro cloralosado y observan que se muestra sorprendentemente no tóxica. Por inyección intracisternal la morfina, en contraposición a los otros dos alcaloides, provoca contracciones clónicas con regularidad y a dosis débiles, que comienzan veinte minutos a una hora después de la inyección y que afectan primero a la parte anterior del animal y después a todo el cuerpo.

Velázquez (15) supone una acción sobre el córtex y quizá sobre vasomotores medulares y reflejos medulobulbares.

Oelkers (11) estudiando la intensidad de acción de algunos derivados de la morfina en lo que a la respiración y analgesia se refiere, ve que hay independencia entre ellos.

Vistos los distintos criterios sustentados hemos creído conveniente abordar el problema del mecanismo de hipotensión de la morfina y alguno de sus derivados, para lo cual hemos pensado como metódica de trabajo el inyectar los fármacos a dosis convenientemente estudiadas a distintas alturas del árbol arterial o venoso para, de esta manera, poder sorprender en qué parte del mismo se verificaba esta acción y a ser posible por qué mecanismo, pensando que las zonas sensibles a estos fármacos pudieran estar diseminadas por algún tracto del árbol circulatorio o bien en el mismo encéfalo. Y, para esto último, emplear la carótida interna como vía de llegada, haciendo que cantidades relativamente pequeñas de fármacos llegasen en mayor cantidad a los centros y eliminando la posible acción sobre otras zonas, como forzosamente tuviera que ocurrir inyectando por vía safena.

Las inyecciones escalonadas sobre el árbol arterial nos permitirían eliminar zonas reflexógenas muy bien estudiadas, como son el senocarotídeo y la zona cardioaórtica. Naturalmente que los fármacos en su recorrido circulatorio (aparte su fijación sobre distintos órganos) habrían a la larga que actuar sobre estas zonas, pero suponemos que si antes de llegar a las mismas hubiese una sensible a ellos, habríamos de hallar una respuesta mucho más rápida que el tiempo necesario para que los productos se difundiesen ampliamente y entrasen en contacto con las zonas cuya influencia quisiéramos eliminar.

Por otra parte, hemos estudiado fármacos de composición química semejante, a fin de apreciar si pequeñas diferencias molecu-

lares serían capaces de actuar por mecanismos distintos, y ver de esta forma la posibilidad de descubrir posibles zonas reflexógenas distintas a las clásicamente admitidas.

Material y métodos

En nuestros experimentos hemos empleado perros cuyo peso oscilaba entre los cinco y ocho kilos. La anestesia usada ha sido la cloralosa a razón de 0,10 g. de producto por kilo de peso del animal, disuelta en suero fisiológico, inyectada intravenosamente y verificando la inyección en la vena superficial de la pata trasera del animal, previa introducción en la misma de una cánula metálica. Entre la inyección y el principio de las manipulaciones en el animal hemos dejado transcurrir aproximadamente unos veinte minutos por haber observado que las ligeras reacciones dolorosas del animal influían desfavorablemente en la tensión arterial, en el sentido que ésta alcanzaba niveles más bajos que cuando no se dejaba transcurrir el citado tiempo.

Convenientemente sujeto el perro, procedíamos a viviseccionar y dejar al descubierto la región anatómica que nos interesaba.

Cuando se trataba de inyectar en las carótidas practicábamos una incisión en la piel del cuello del animal en la parte anterior del mismo y de unos siete centímetros de longitud.

Separadas las masas musculares pretraqueales, practicábamos una traqueotomía, para instaurar respiración artificial en el animal.

Cuando teníamos que inyectar en carótida interna, introducíamos una cánula en la misma, de tal manera colocada que su extremidad libre quedaba a unos cuatro o cinco milímetros por encima de la dilatación senocarotídea, y ligábamos fuertemente entre dicha dilatación y la extremidad libre de la cánula, al objeto de evitar el posible reflujo de líquido inyectado como elemento de seguridad que nos permitía un perfecto aislamiento del seno con respecto al fármaco inyectado.

Cuando inyectábamos por carótida externa, lo hacíamos con la cánula introducida en dicha arteria y ligadura de la carótida interna por encima del bulbo carotídeo, y de la arteria occipital, a unos tres o cuatro milímetros de su origen, con el fin de permitir el contacto del fármaco con las terminaciones nerviosas del bulbo en la primera y del glomus en la segunda de las citadas arterias ligadas.

En las inyecciones con el seno denervado, la misma disposición técnica que en el párrafo anterior, pero con el seno y el glomus ampliamente denervados.

La administración de fármacos por vía yugular la hicimos en la externa del cuello y, generalmente, en la derecha.

En todos los perros empleamos respiración artificial, pues conocidas las profundas modificaciones que los productos empleados ejercen sobre el centro respiratorio, hemos eliminado las influencias que las variaciones respiratorias tuviesen sobre la presión, para lo cual hemos practicado un neumotórax con resección de unos 3 centímetros de la segunda, tercera y cuarta costillas a nivel de su extremidad anterior y en el hemitórax izquierdo del animal.

Y, aprovechando esta ventana, hemos practicado las inyecciones en la aorta punzando en dicho vaso a un través de dedo por encima del orificio diafragmático que da paso al gran tronco arterial.

El tiempo empleado en las inyecciones ha sido constante, utilizando para ello un aparato de inyección continua accionado por un motor eléctrico.

Los fármacos fueron disueltos en un tampón fosfático (Sorensen) a pH 7,2 y en un volumen constante de 5 cc. Antes de la inyección era templada la solución en un baño de María a 37°.

La toma de la presión arterial fué hecha en la carótida primitiva del lado contrario de la inyección, cuando ésta se practicaba en carótidas internas o externas.

Para cada inyección fué utilizado un animal, por haber observado que las inyecciones reiteradas en el mismo producían efectos diferentes que cuando se practicaban en animales intactos.

Este hecho llegó en algunos casos hasta el extremo que dosis muy superiores a la efectiva no producían ninguna variación en la presión sanguínea, mientras que inyectadas en un animal íntegro hubiesen producido la muerte (*).

Todos los animales fueron sometidos a un ayuno previo de veinticuatro a treinta horas, no tomando en dicho lapso de tiempo más que agua, por haber observado que la omisión de este detalle hacía modificar en primer término la capacidad de anestesia con las dosis tipo, haciendo más refractario al animal a ésta, lo cual obligaba a un aumento de la dosis, con la consiguiente depresión circulatoria y elevación del dintel de excitabilidad de los fenómenos estudiados, y en segundo término, si no se forzaba la dosis anestésica, el dolor perturbaba la respuesta por los mecanismos puestos en marcha por éste. Y tenían como consecuencia una alteración de la presión en un sentido de aumento al principio, para terminar con una bajada paulatina después hasta llegar a cifras de tensión no útiles para ningún experimento. Y agudizando

(*) La morfina, dionina y codeína empleadas fueron de las casas Merck, Roche y Abelló.

este problema por el hecho bien conocido que el seno con su rica inervación es terreno fácil a la reacción dolorosa con la más leve manipulación (**).

Resultados

Los resultados obtenidos siguiendo la técnica descrita en el apartado anterior han sido los siguientes :

Morfina

Vía safena: La inyección de 1 mg. de morfina por kilo de peso no produce modificación alguna en la tensión arterial.

Vía yugular: Inyectando 1 mg. de morfina por kilo de peso produce una caída suave de la presión sanguínea, comenzando dicha caída tras una latencia aproximada de unos diez segundos.

Vía carótida interna: No aparece variación alguna de la tensión tras la inyección de 1 mg. por kilo siguiendo esta vía.

Vía carótida primitiva (con la interna y la occipital ligadas) : Tras una latencia aproximada de unos quince a veinte segundos, aparece una caída de tensión que, sin ser de carácter reflejo, adopta una pendiente ligeramente más acentuada que la observada en la yugular.

Vía carótida primitiva (con la interna y la occipital ligadas y los senos denervados) : Apenas terminada la inyección de 1 mg. por kilogramo, se inicia una suave caída tensional, menos acentuada que la observada en el caso anterior.

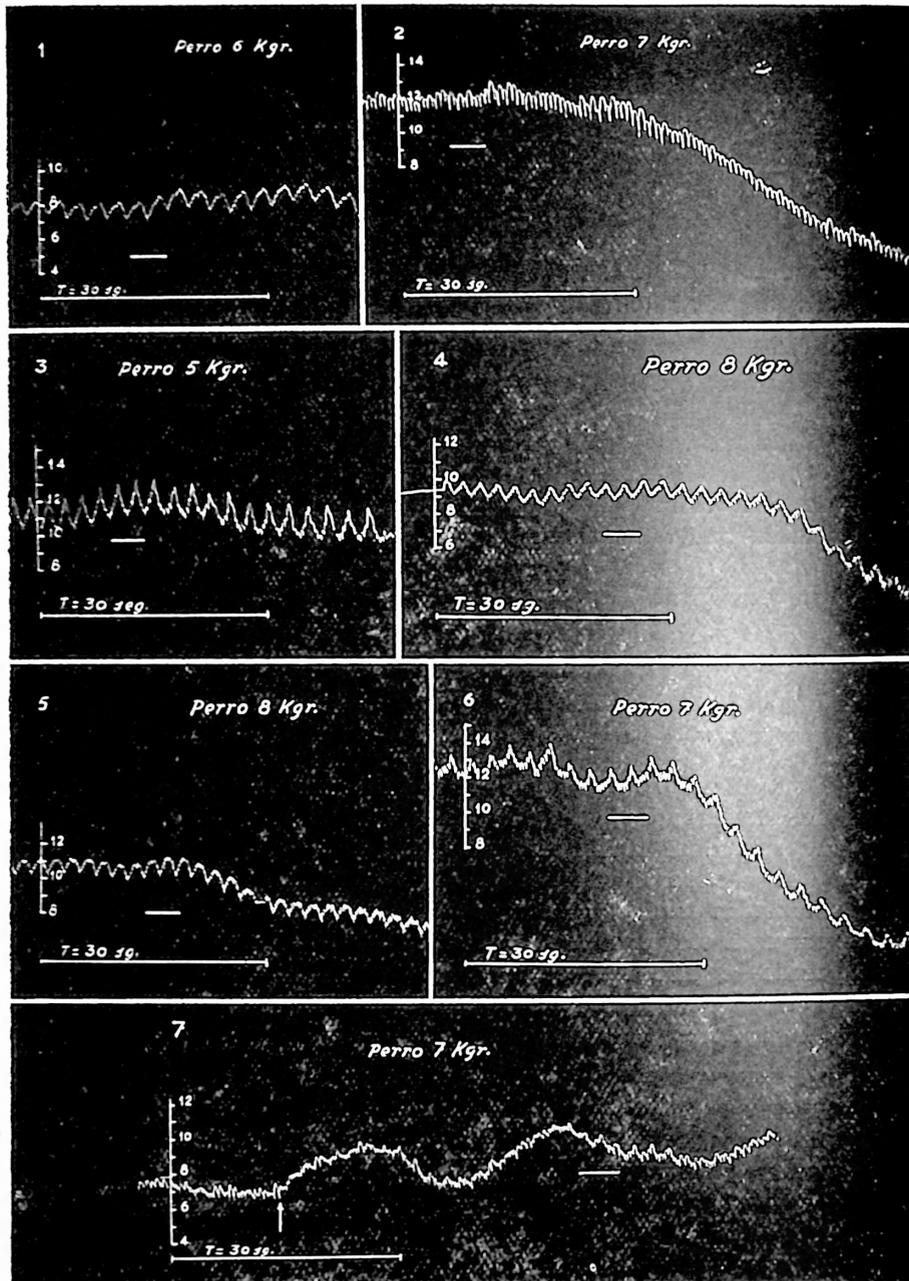
Vía aórtica torácica: La inyección de 1 mg. por kilogramo de peso, por esta vía, produce una brusca caída tensional que se inicia a los cinco segundos de terminada la inyección.

Vía aórtica torácica con el equivalente del tronco celiaco ligado: Inmediatamente después de la ligadura del tronco, aparecen ondas vasomotoras, sin que se aprecie modificación tensional alguna. Tras la inyección de 1 mg. por kilogramo de peso por esta vía no hay ninguna variación en la presión sanguínea del animal. Las tensiones iniciales al emplear esta vía fueron siempre más bajas, probablemente debido al mayor número de manipulaciones verificadas en el animal.

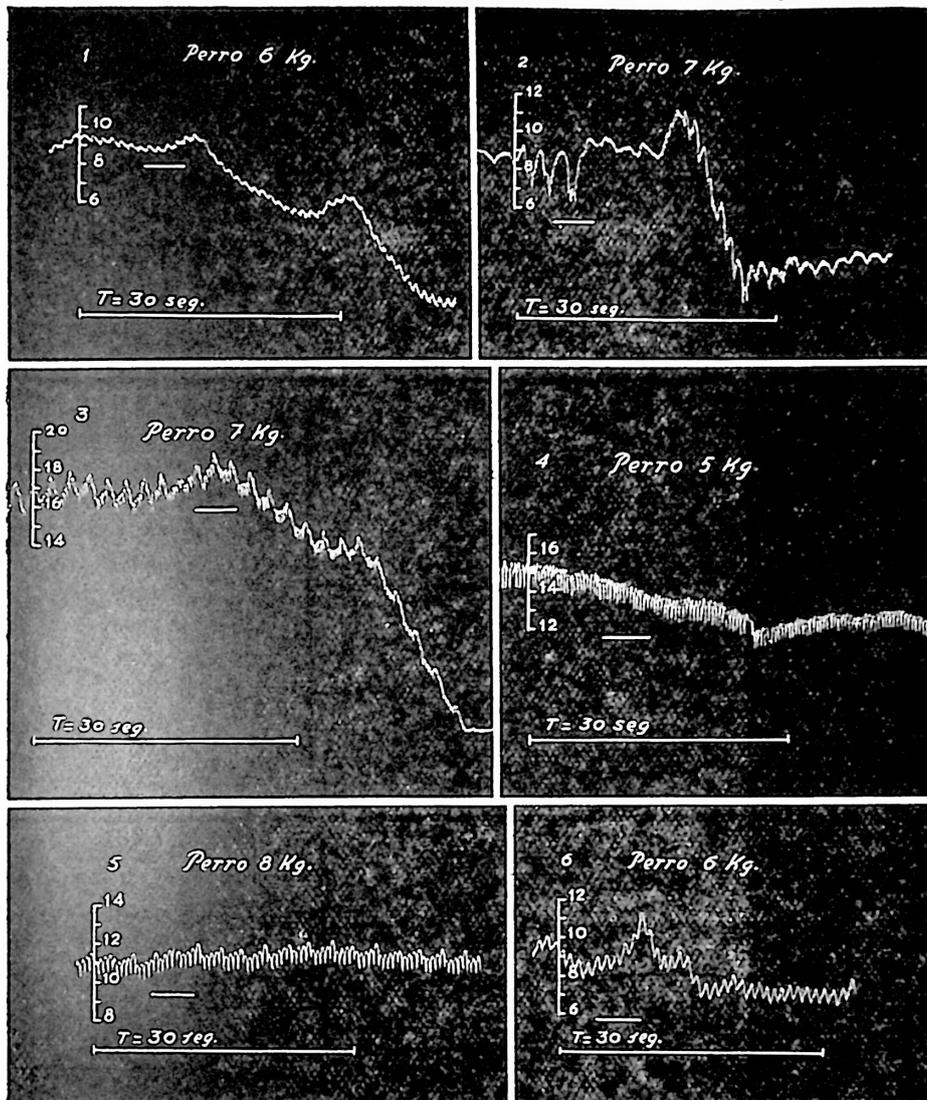
Codeína

Vía carótida interna: La inyección por esta vía de 250 gammas por kilogramo de peso determina una elevación suave y momentá-

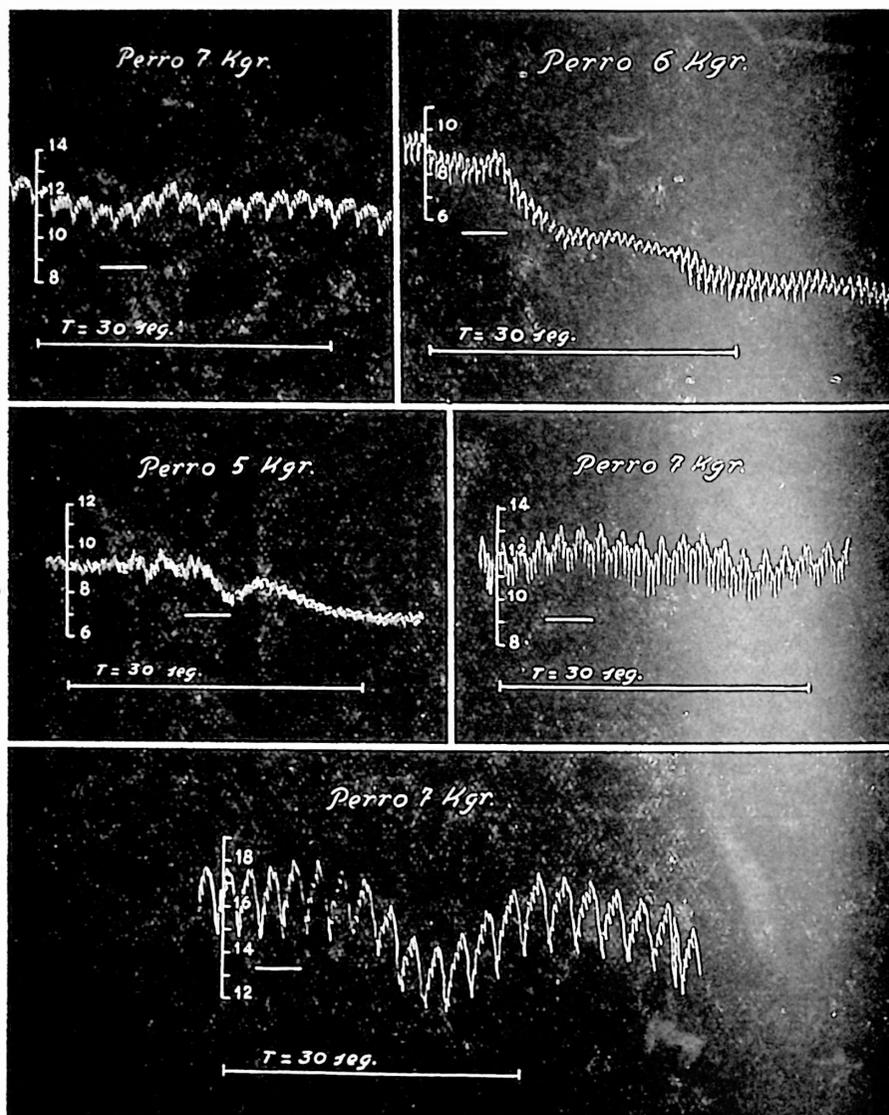
(**) Hemos de expresar aquí nuestro sincero agradecimiento al alumno interno de Fisiología, señor Antón, por la eficaz y desinteresada ayuda que nos prestó. Así como también a la casa Roche y Specia que gentilmente nos cedieron la cloralosa necesaria para este estudio experimental.



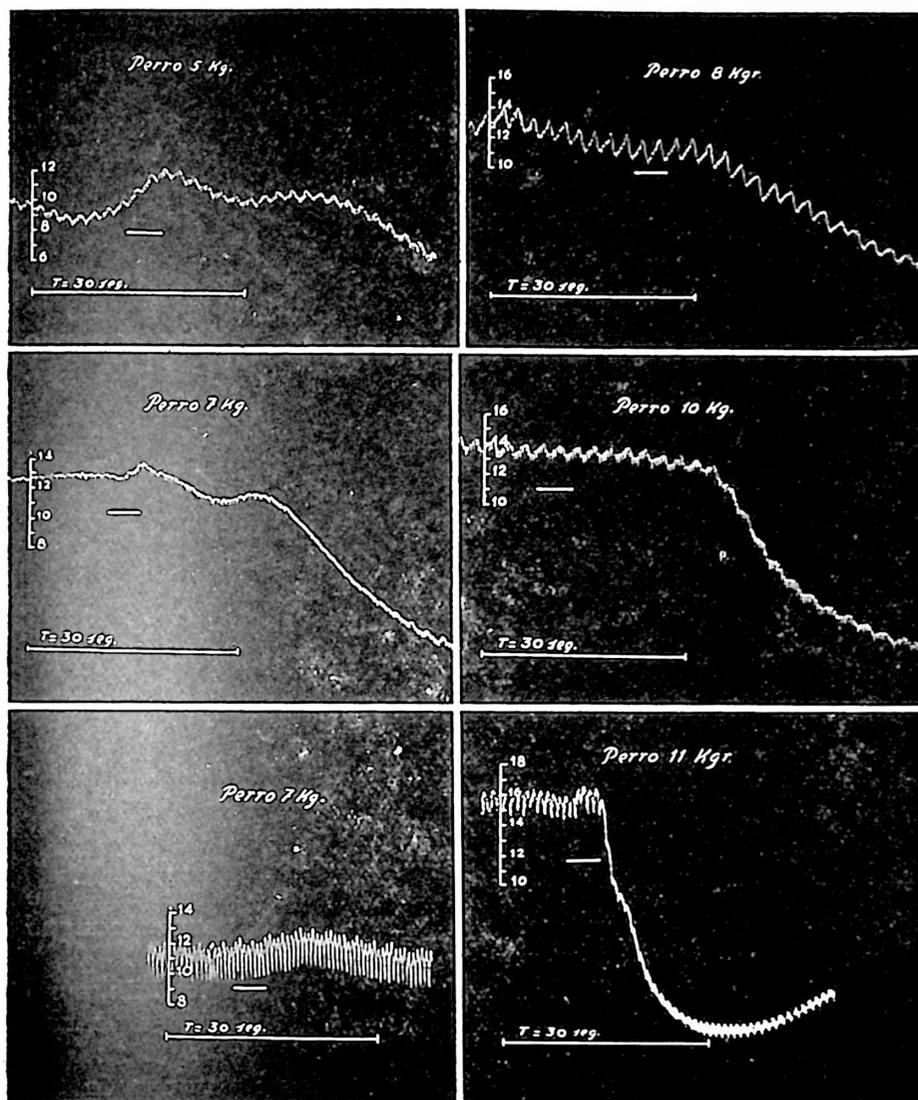
1. 1 miligramo de morfina inyectada por vía safena. Las dos carótidas primitivas ligadas.
2. 2 miligramos de morfina por vía yugular. Las dos carótidas primitivas ligadas.
3. 1 miligramo de morfina por vía carótida interna con el seno intacto.
4. 1 miligramo de morfina por vía carótida primitiva. La interna y occipital ligadas.
5. 1 miligramo de morfina por vía carótida primitiva con la carótida primitiva con la carótida interna y occipital ligadas y el seno denervado.
6. 1 miligramo de morfina por vía aorta torácica. Las carótidas primitivas ligadas.
7. 1 miligramo de morfina por la aorta torácica con el equivalente del tronco celiaco ligado.



1. 250 gammas de codeina por via carótida interna. Las dos primitivas ligadas.
2. 500 gammas de codeina por via aorta torácica. Las dos carótidas primitivas ligadas.
3. 2 miligramos de codeina por via carótida primitiva con la carótida interna y la occipital ligadas.
4. 2 miligramos de codeina por carótida primitiva con la carótida interna y la occipital ligadas y el seno denervado.
5. 1 miligramo de codeina por via safena. Las dos carótidas primitivas ligadas.
6. 1 miligramo de codeina por via yugular. Las dos carótidas primitivas ligadas.



1. 1 miligramo de heroína por carótida primitiva con la carótida interna y la occipital ligadas y el seno intacto.
2. 1 miligramo de heroína por la carótida interna. Las dos carótidas primitivas ligadas.
3. 1 miligramo de heroína por aorta torácica. Las dos carótidas primitivas ligadas.
4. 1 miligramo de heroína por vía yugular. Las dos carótidas primitivas ligadas.
5. 1 miligramo de heroína por vía safena con las dos carótidas primitivas ligadas.



1. 1 miligramo de dionina por carótida interna. Las dos carótidas primitivas ligadas
2. 1 miligramo de dionina por vía aórtica torácica. Las dos carótidas primitivas ligadas.
3. 1 miligramo de dionina por vía carótida primitiva con la carótida interna y la occipital ligadas. El seno intacto.
4. 1 miligramo de dionina por la carótida primitiva con la carótida interna y la occipital ligadas. El seno denervado.
5. 1 miligramo de dionina por vía safena. Las dos carótidas primitivas ligadas.
6. 1 miligramo de dionina por vía yugular. Las dos carótidas primitivas ligadas.

nea de la presión, a la cual sigue una caída de la misma, interrumpida por una muesca de aumento tensional, aproximadamente en su parte media. La modificación de la presión sanguínea es instantánea a la inyección del fármaco, sin que haya período de latencia.

Vía aorta torácica: Con 500 gammas por kilogramo de peso de animal se observa, tras un período de latencia de unos diez a doce segundos, una breve hipertensión, a la que sigue una brusca caída de la misma.

Vía carótida externa (con la interna y la occipital ligadas, seno intacto): Tras la inyección de 2 mg. por kilogramo de peso se obtiene por esa vía una caída de la presión sin período previo de latencia, cuya caída adopta un perfil semejante al descrito para la inyección por carótida interna.

Vía carótida externa con el seno denervado (con la interna y la occipital ligadas): Se aprecia una caída suave de tensión despreciable con la observada con el seno intacto.

Vía safena: 1 mg. por kilogramo de peso, inyectado por esta vía, no varía la presión sanguínea del animal.

Vía yugular: Inyectando por esta vía 1 mg. por kilogramo de peso produce, sin período de latencia, una suave depresión, la cual aparece tras un período hipertensivo de cortísima duración.

Heroína

Vía carótida primitiva (interna y occipital ligadas): La inyección de 1 mg. por kilogramo de peso no produce ninguna alteración en la presión sanguínea del animal.

Vía carótida interna: 1 mg. de sustancia por kilogramo de peso produce, aun antes de terminar la inyección, una brusca caída de la tensión, que rápidamente adopta un carácter más suave, aunque progresivo.

Vía aórtica torácica: Tras la inyección de 1 mg. por kilogramo se observa brusca caída y recuperación para seguir luego descendiendo de manera apenas perceptible.

Vía yugular: No hay modificación tensional después de haber inyectado 1 mg. de sustancia.

Vía safena: Brusca caída y recuperación tensional a los tres o cinco segundos de la inyección de 1 mg. del fármaco.

Diodina

Vía carótida interna: La inyección de 1 mg. de sustancia por kilogramo de peso produce una breve pero brusca subida de tensión de rápido descenso inicial, para seguir éste después de forma más suave.

Vía aorta torácica: 1 mg. de fármaco inyectado por esta vía produce un descenso paulatino, pero progresivo, de la tensión arterial.

Vía carótida primitiva: 1 mg. de fármaco inyectado por esta vía produce un descenso paulatino, pero progresivo, de la tensión arterial.

Vía carótida primitiva (interna y occipital ligadas): Apenas termina la inyección, descenso de la presión, suave al principio, para hacerse más brusca a los veinte segundos, aproximadamente.

Vía carótida primitiva (interna y occipital ligadas y el seno denervado): Brusca caída de tensión que aparece tras una latencia de unos veinte segundos.

Vía safena: Ninguna modificación tensional cuando se inyecta 1 mg. por esta vía.

Vía yugular: Caída de tipo acetilcolínico coincidiendo con el final de la inyección.

Discusión

Hemos abordado en este trabajo el estudio de la acción que la morfina y sus derivados ejercen sobre la presión arterial. La distinta estructura de la molécula de los derivados opiáceos, motivo de este trabajo, se traduce a más de otras acciones farmacológicas, por el distinto mecanismo hipotensivo.

A la vista de los resultados alcanzados en lo que a la morfina se refiere, podemos observar, tras el examen de las gráficas obtenidas, dos tipos de caída de tensión: uno, el representado por las gráficas obtenidas tras la inyección por vía yugular y carótida externa con el seno intacto y denervado, y otro, que nos manifiestan las caídas de las gráficas obtenidas con la inyección por la vía aórtica torácica. Es la primera una caída suave en pendiente larga, más acentuada ésta en yugular y carótida externa con el seno intacto que en carótida externa con el seno denervado. Caída ésta que evidentemente, por sus características, nos hace pensar no intervengan en la misma fenómenos reflejos, aunque Hering y Koch describieron en 1931 como reflejo la bradicardia que aparece tras la inyección de morfina, puesto que desaparecía seccionando los nervios cardioaórtico y senocarotídeo. Hecho este último negado por Heymans, Bouckaert y Dautrebande (8) en el mismo año 1931. Para lo cual han inyectado de medio a 1 mg. de morfina por vía subcutánea a perros, a los cuales se habían destruido los nervios senocarotídeos y cardioaórticos, varias semanas antes; viendo que en estas condiciones aparecía una intensa bradicardia hasta el extremo que la frecuencia del pulso bajaba de 180 a 70 pulsaciones por minuto. De lo cual deducían para la morfina una

acción central causante de dicha bradicardia. Hecho que no nos parece exacto, pues, además de influir la cuantía de la dosis, nosotros no hemos visto la caída tras la inyección del fármaco por carótida interna y la dosis inyectada por nosotros (1 mg. por kilogramo), incluso nos parece mayor que la usada por dichos autores, ya que la vía empleada hace presumir una gran impregnación de los centros con el fármaco y por vía subcutánea aparte la irregularidad en la absorción, aun suponiendo que ésta fuese total, en corto tiempo llegaría mucho más diluída a los centros nerviosos. Dicha acción vagal central está también en contradicción con el hecho observado por Gruber (7), según el cual mejoraría la circulación coronaria. Y resulta difícil concebir un aumento de la circulación coronaria tras la estimulación de los vagos cuando es bien conocido el carácter coronario-constrictor de estos nervios.

Podría atribuirse dicha bradicardia y concomitante hipotensión al hecho descrito en 1936 por Berheim y Berheim (1), de que la morfina inhibe la hidrólisis acetilcolínica por bloqueo de la colinesterasa, siendo la inhibición proporcional a la concentración de la droga, encontrando J. S. Eadie (2) que, *in vitro*, en dicha inhibición se sigue la forma exigida por la teoría que ambos, el sustrato y el inhibidor, se combinan con el enzima y compiten con él.

También puede atribuirse dicha bradicardia, según demostraron Mc. Crae y Merck, a que en los perros la acción sobre el vago no es solamente directa sobre el centro, sino indirecta por acción cerebral. Esto lo demuestran por el hecho de que el suave pulso irregular producido por la morfina en perro superficialmente anestesiado, desaparece por la acción del éter. La descerebración da lugar al típico pulso vagal que produce la morfina. No nos parece prudente sostener esta acción cerebral como causante de dicha bradicardia, porque debiera aparecer con más intensidad en la inyección por carótida interna, y precisamente por esta vía no hemos observado ninguna modificación, tanto en el ritmo cardíaco como en la presión sanguínea del animal.

La hipotensión aparece según la vía que usemos para la inyección.

Y si aceptamos como válidos para nuestro caso los hechos descritos por Berheim y Berheim (1) de que la inhibición es proporcional a la cantidad de droga, veremos:

Que por safena no produce la hipotensión por la dilución que el fármaco sufre a través de todo el torrente circulatorio.

Tampoco por carótida interna, debió a que es harto conocida la apatencia que la sustancia nerviosa tiene por la morfina y quedaría en la masa encefálica, impregnándola gran cantidad de fármaco, siendo escasa la dosis que pasaría a la circulación gene-

ral, a través de la yugular y situándonos, por tanto, en un caso análogo al de la inyección por safena. Uniendo a la dilución una menor cantidad de fármaco circulante.

Con yugular y carótida externa se observa una caída con un período de latencia mayor en carótida externa que en yugular. Suponemos que su concentración eficiente daría lugar a una concentración de acetilcolina eficaz, la cual actuaría sobre las terminaciones vagales, especialmente en la gran área de la circulación dependiente del tronco celíaco, lo cual nos explicaría el mayor período de latencia cuando la inyección es por externa que cuando es por yugular, ya que el camino recorrido por la primera había de ser mayor, no quedando detenida como sucedía con carótida interna, ya que la externa no tiene bajo su riego sustancia nerviosa para fijar la morfina. Esto nos explicaría también la caída brusca como acetilcolínica y sin latencia cuando la inyección se hace por aorta torácica, y la anulación de estos efectos cuando se separa de la circulación la gran área vascular dependiente del tronco celíaco, y quizá unido a la anterior, la acción refleja por actuar el fármaco sobre terminaciones quimiosensibles localizadas en el ángulo de emergencia del tronco celíaco. O todas las acciones hipotensoras debidas a este último mecanismo, explicándonos la diferente intensidad de la respuesta hipotensora en función de la cantidad de droga que llega de dicha hipotética región quimiosensible y a la concentración de la misma, la cual sería submínima y por debajo del umbral de excitación para la inyección por safena y carótida interna por las razones que antes se exponen (máxima dilución para la primera y detención del fármaco por el encéfalo en la segunda) y en orden de concentración creciente para la inyección por carótida externa y yugular (más recorrido en la primera que en la segunda), para ser máxima en la inyección por aorta torácica. Eliminando la acción de esta última la ligadura del tronco celíaco. Y siendo la caída tensional máxima cuando la inyección se verifica por aorta y suprimiendo dicha hipotensión la ligadura del tronco celíaco, es de suponer que dicha ligadura eliminaría también la caída observada con la inyección por las otras vías.

Quedaría, pues, por los razonamientos que anteceden, eliminada la acción a través del seno carotídeo y de la zona sensible cardioaórtica como vectores integrantes del mecanismo de acción hipotensora de la morfina, hecho ya conocido y demostrado por Velázquez, el cual lo descartó bloqueando el seno mediante ligaduras en todos los vasos aferentes y eferentes del mismo, viendo que se producía la hipotensión que nos ocupa. Lo mismo que Heymans, Bouckaert y Dautrebande. Aunque suponiendo un mecanismo de acción no central.

A diferencia de lo observado con la morfina en el examen de las gráficas obtenidas inyectando codeína, vemos que la caída de tensión cuando ésta aparece es, en la mayoría de los casos, casi vertical, especialmente por aorta, carótida externa e interna, menos intensa por yugular y apenas perceptible por externa con el seno denervado.

Como la dosis hipotensora mínima hallada para la inyección por carótida interna es de 250 gammas y esta dosis no manifiesta hipotensión por ninguna otra vía, hemos de admitir una acción central, bien directa sobre centros, o bien refleja a partir de receptores químicos situados en las propias paredes de la carótida interna o ramas en que ésta se divide y anastomosa, lo cual viene a confirmar otro trabajo hecho en este laboratorio (4).

En la inyección por aorta torácica, hay una brusca caída y breve período de latencia, que hace pensar en una acción refleja a partir de una zona quimiosensible situada en el tracto de aorta que hay más allá del punto de la inyección en alguno de los troncos arteriales que de ella nacen, siendo este último punto objeto de estudio en la actualidad.

Pero lo que llama la atención es la diferencia de gráfica obtenida en la inyección por carótida externa con el seno intacto y con el denervado. Gran caída de presión, brusca, vertical casi y sin período de latencia en el primer caso y apenas perceptible en el segundo. Lo cual da a conocer el probable papel que el seno desempeña en el mecanismo de acción hipotensora de la codeína.

No podemos atribuir a la codeína un papel enzimático en el mecanismo de acción descrito, por no haber podido consultar un trabajo, del año 1943, de Wright Sabine y Dorn (16), el cual habla de la inactividad de la colinesterasa por la codeína y otros fármacos, dejando en la duda y posibilidad una forma de actuar semejante (en lo que a este punto se refiere) a la morfina.

Por la inyección de heroína según la técnica descrita, vemos que hay una hipotensión acentuada sólo cuando se inyecta por carótida interna, y suave cuando se verifica la inyección por aorta torácica. Tanto en un caso como en otro, sin período de latencia previo.

Por lo que respecta a la primera, dicha caída puede atribuirse a dos mecanismos: o bien por una acción central directa o por un mecanismo reflejo semejante al descrito para la codeína. La hipotensión alcanzada, tras el ingreso del fármaco por aorta torácica, nos haría pensar en un mecanismo de acción cuya hipotensión consideramos a continuación.

Conocemos la existencia, pero no el contenido, de dos trabajos de Wright (17) y (18) aparecidos en los años 1942 y 1943. Uno referente a la desacetilación enzimática de la heroína y otros deri-

vados morfínicos por el suero de la sangre, y otro a la desacetilación de la heroína y compuestos relacionados por los tejidos de los mamíferos. Y quizá en el terreno de la hipótesis intervengan en la hipotensión que nos ocupa un mecanismo enzimático cuya valoración no podemos apreciar por desconocer el contenido de los citados trabajos. Siendo la molécula de la heroína estable, pudiera ocurrir que la desacetilación fuera de un grupo solo y dicha desacetilación se verificase más activamente por la esterasa cerebral, y la heroína con sólo un acetilo se comportara de forma idéntica a la codeína, en favor de lo cual tenemos un perfil de gráfica semejante. Es decir, que la caída se hace con una breve interrupción en la mitad del declive. Aceptando esto, tendríamos una desacetilación rápida por carótida interna con respuesta enérgica y más lenta por las otras vías, siendo sólo perceptible en la inyección por aorta torácica.

Lo que primero llama la atención al observar las gráficas obtenidas por la inyección de dionina, es el diferente tipo de caída de tensión arterial, al inyectar el fármaco por vía yugular y por las otras vías, menos la safena. Este último se exceptúa por no haber apenas modificación.

La hipotensión por yugular es evidentemente de carácter reflejo. Caída brusca, de tipo acetilcolínico, ya sin período de latencia, pues se inicia apenas terminado de inyectar el fármaco. Siguiendo dicha caída a un breve y apenas perceptible período hipertensivo. La intensidad de la caída y la ausencia de latencia hacen entrever la posibilidad de que dicho fármaco actúe sobre receptores situados en la desembocadura de las cavas y zonas vecinas de la aurícula derecha y quizá ventrículo derecho.

Que estas zonas consideradas son asiento de presorreceptores es un hecho ya conocido, en el cual se funda el reflejo descrito por Bainbridge, así como por las experiencias de Harrison y Marsh, confirmadas recientemente por Heymans, Bouckaert y Parmier, los cuales han visto que la actividad del centro respiratorio se modifica reflejamente por los presorreceptores situados en la región de las venas cava, aurícula y ventrículo derecho [Heymans (9)].

Pues bien, la presencia de dichos presorreceptores no solamente no excluye, sino que abona en favor de la hipótesis que atribuiría a la zona considerada, como asiento de receptores químicos, que en el caso que nos ocupa serían capaces de ser influidos por la dionina.

La ausencia del período de latencia excluye su acción a través de otras zonas quimiorreflexógenas, tal como la zona aórtica del cayado u otras situadas más allá de ésta. Lo mismo que una

acción tóxica sobre el corazón a través de las coronarias. El seno quedaría excluido por la técnica seguida.

Abunda en este criterio el hecho de que a la excitación depresiva precede una pequeña fase irritativa, la cual se inicia apenas han ingresado en el torrente circulatorio las primeras porciones de la solución del fármaco.

Y aun en el supuesto de que la dionina inyectada por esta vía pudiera actuar, sobre otras zonas situadas más allá de la que estamos considerando, la gran caída tensional enmascararía dicha posible acción.

La hipotensión observada, inyectando por carótida interna, externa con seno intacto y destruido, y por aorta torácica, es más suave que la vista por la yugular, pero más vertical para la carótida externa que para la interna y aorta torácica. Viendo un período de latencia que, siendo breve para la aorta torácica, aumenta para la inyección por carótida externa y es mayor aún para la carótida interna, lo cual nos permite entrever la posibilidad de acción para las carótidas sobre la zona descrita a propósito de la yugular y para la inyección por aorta torácica sobre una zona reflexógena situada en la aorta o en los troncos que de ella emergen o sobre la periferia de los mismos, quizá por un mecanismo semejante al supuesto para la codeína.

El papel del senocarotídeo quedaría eliminado como mecanismo causal de una hipotensión limitando su acción a la modesta respuesta hipertensiva observada en la inyección por carótida extrema con el seno intacto y suponiendo para el mismo una acción sobre los centros superiores, ya que dicho perfil es semejante en grandes rasgos al obtenido por carótida interna.

La menor intensidad de la respuesta hipotensiva y la mayor latencia observada inyectando por carótida interna, sería debida a la retención del fármaco en la masa nerviosa del encéfalo, o bien a la dificultad del arrastre del mismo, ya que la circulación por el encéfalo se verifica sólo por las vertebrales y forzosamente ha de ser más lenta, por haber suprimido mediante ligaduras la circulación carotídea.

Una vez el fármaco inyectado, tanto por carótidas como por yugular, llegase a la zona reflexógena supuesta; para la inyección intraaórtica, no serían perceptibles sus acciones, por quedar enmascaradas éstas, debido a la hipotensión obtenida previamente.

Y, por último, no habría ninguna respuesta al inyectar por safena por la dilución experimentada por el fármaco, el cual actuaría sobre las supuestas zonas sensibles, a concentraciones submínimas.

Conclusiones

- 1.º Se estudia el mecanismo de acción hipotensora de la morfina y alguno de sus derivados.
- 2.º Se atribuye a la morfina una acción sobre una zona de la aorta abdominal o sobre la emergencia de las arterias celíaca o mesentérica anterior, sus ramificaciones o periferia, bien por un mecanismo reflejo, o enzimático por la inhibición de la colinesterasa. La hipotensión se evita por la ligadura de las arterias celíaca y mesentérica anterior.
- 3.º Se confirma, para la morfina, la ausencia del seno como parte integrante del mecanismo hipotensor de ésta.
- 4.º Se demuestra que la morfina no ejerce hipotensión por acción directa sobre los centros nerviosos.
- 5.º Suponemos para la codeína un mecanismo hipotensor por actuar directamente sobre los centros nerviosos, o reflejo a partir de zonas quimiosensibles situadas en la carótida interna o sus ramificaciones.
- 6.º Para el mismo fármaco, otra zona sensible a él, situada en la aorta abdominal o en algunos de los troncos que de ella emergen, como responsable de la hipotensión que produce.
- 7.º El seno interviene activamente en la hipotensión producida por la codeína, así como en la zona quimiosensible cava-auricular derecha.
- 8.º Y en todas ellas, a lo que a la codeína se refiere, bien por acción directa o enzimática.
- 9.º Para la heroína suponemos una enérgica acción central, o refleja con punto de partida en las paredes de la carótida interna o sus ramificaciones, bien por acción directa o enzimática. Y otra menos enérgica por los mismos mecanismos a partir de la aorta abdominal.
10. Se describe para la dionina una acción sobre una zona quimiosensible situada en las desembocaduras de las cavas y en la aurícula y quizá ventrículo derecho. Y otra de menos intensidad en la aorta abdominal, de forma análoga a lo supuesto para los otros fármacos.
11. No hemos podido demostrar para la dionina una acción central.
12. Ninguna de las dosis empleadas produjo hipotensión inyectada por vía safena, sirviéndonos esta dosis no hipotensora para el estudio que nos ocupa.
13. Para ser activos los fármacos estudiados por carótida interna se requiere que el grupo fenólico del núcleo fenantrénico esté bloqueado por un radical metílico (codeína); disminuye cuando los grupos fenólicos y aldehídico están bloqueados por un radical

acético (heroína) y es prácticamente nulo el efecto central cuando están libres los dos repetidos grupos (morfina) o bien el fenólico por un radical etílico (dionina).

14. Para que actúen sobre el seno se requiere que el grupo fenólico esté bloqueado por un radical metílico (codeína). En los demás casos los efectos hipotensores son nulos. Sólo una acción irritativa es atribuible al radical etílico de la dionina.

15. Por aorta torácica todos los fármacos muestran actividad, aunque con distinta intensidad. Mayor para la codeína por sus grupos fenólico metilado, menor cuando los dos grupos (fenólico y aldehídico) están libres (morfina). Cuando el grupo fenólico tiene un radical etílico (dionina), la actividad disminuye. Y es insignificante para la heroína por tener los dos grupos funcionales ocupados.

16. Para que sean activos sobre la zona cava-aurícula derecha, es necesario que el grupo fenólico esté bloqueado por un radical etílico y el aldehídico libre. Con los dos grupos libres o totalmente bloqueados no muestran actividad (morfina, heroína).

Resumen

Se estudia el mecanismo de acción hipotensora de morfina, codeína, heroína y dionina. La morfina actúa sobre una zona de la aorta abdominal o sobre las arterias celiaca o mesentérica anterior, por mecanismo reflejo o enzimático, inhibiendo la colinesterasa, pero no sobre el seno carotídeo ni los centros nerviosos. La codeína actúa sobre centros nerviosos o zonas quimiosensibles de carótida interna, sobre la zona citada de aorta abdominal, sobre seno carotídeo y sobre zona sensible cava-aurícula derecha. La heroína posee una enérgica acción central (o refleja sobre región carotídea interna) y otra menos enérgica sobre región aorta abdominal. La dionina no posee acción central, actuando enérgicamente sobre la zona quimiosensible situada en cava-aurícula derecha y más débilmente en la zona aorta abdominal. Se indican las relaciones existentes entre estructura química y acción sobre las zonas sensibles estudiadas.

Summary

The mechanism of hypotensor action of morphium, codein, heroin and dionin is studied. Morphium acts upon a zone of the abdominal aortic artery or upon the celiac or anterior mesenteric arteries, by a reflex or an enzymatic mechanism (inhibiting cholinesterase); morphium does not acts either upon the carotyđ sinus or the nervous centres. Codein acts upon the following: the nervous centres chemically sensible zones of the internal carotyđ, the mentioned zone of the abdominal aorta, the carotyđ sinus and sensible zones of the right auricle and cava vein.

Heroin possesses an energetic central action (or upon the internal carotyđ with reflex effect) and shows a less energetic action on the region of the abdominal aorta.