

Laboratorio de Fisiología General del C.S.I.C. y Cátedra
de Farmacología de la Facultad de Medicina
Valencia

Inversión del efecto coronariodilatador de algunos fármacos por el tartrato de ergotamina

por

J. Esplugues, A. Brugger, E. Hueso y L. Soto

(Recibido para publicar el 21 de septiembre de 1963)

Los efectos vasculares de los alcaloides insolubles del cornezuelo del centeno son complejos y variados por la conjunción del poder simpaticolítico y musculotrópico sobre fibra lisa. Precisamente fruto de estas acciones son las frecuentes inversiones de la actividad vascular de algunos fármacos, como ocurre con la adrenalina y aleudrina entre otros. En el primer caso impiden o invierten el efecto presor de la adrenalina por la acción simpaticolítica [DALE (1)], aceptándose que la inversión se da porque la adrenalina estimula las fibras dilatadoras y constrictoras, aunque con predominio de estas últimas, y al quedar bloqueadas por la ergotamina las vasoconstrictoras, sólo puede mostrarse el efecto de la estimulación de las fibras dilatadoras, con lo que aparece hipotensión. Como la nor-adrenalina sólo tiene propiedades estimuladoras de las fibras vasoconstrictoras, comprendemos sin dificultad la razón de que nunca se invierta su efecto con la ergotamina y solamente aparezca la anulación de la hipertensión.

No es, por el contrario, tan fácil explicar el porqué de la inversión de los efectos hipotensores de la aleudrina, barajándose distintas hipótesis para justificar su anulación o la aparición de una hipertensión (4, 6, 8). Se sugiere que la inversión del efecto de la aleudrina por la ergotamina tiene un doble mecanismo: cardíaco y periférico. Se ha visto que las mismas dosis

de aleudrina poseen un efecto cardioacelerador mucho mayor después de la ergotamina, suponiéndose que la conjunción de este efecto y el espasmo muscular del territorio vascular por el alcaloide del cornezuelo son los responsables de la anulación de la hipotensión de la aleudrina o incluso su transformación en hipertensión. A pesar de esta interpretación, no todos están de acuerdo con la misma, así HAZARD y colaboradores niegan la excesiva importancia que se le da al factor vascular porque otras sustancias — efedrina — que administrada por vía intraarterial produce una hipertensión con vasoconstricción, no invierte la acción de la aleudrina, sino que aumenta su efecto hipotensor, y, por el contrario, sí que se consigue con otro grupo de fármacos con los que no hay nexo de unión, tales como: pilocarpina (3, 7), acetilcolina, prostigmina (7), pitresina (6), cloruro de bario y efedrina asociada a la pitresina (9) o incluso con la hemorragia experimental. Precisamente la variedad de agentes que producen la inversión apoya la teoría de que ésta sea de naturaleza inespecífica y condicionada al estado de los vasos periféricos.

Nosotros vamos a estudiar en esta publicación un nuevo tipo de inversión, nos referimos al efecto dilatador sobre las coronarias que poseen la papaverina, teofilinaetilenodiamina y persantín y que se cambia a vasoconstrictor cuando se administran luego del tartrato de ergotamina.

Centramos nuestro estudio en la descripción de los resultados obtenidos, dejando el interrogante de una posible interpretación del mecanismo de acción porque como ya hemos visto en lo expuesto antes, se manejan múltiples y contradictorias teorías para explicar la inversión del efecto de la aleudrina que no llegan a convencernos satisfactoriamente y es más, para los vasodilatadores coronarios que empleamos no cabe el que nos basemos en ninguna de ellas, porque llama poderosamente la atención que todas estas sustancias tengan el máximo efecto cuando los vasos están contraídos, circunstancia que se da también luego de la ergotamina, y, sin embargo, este espasmo se acentúa con los fármacos que estudiamos. Tampoco cabe apoyarnos en la interpretación que se acepta para explicar el efecto de Dale, porque es sabido que los coronariodilatadores que empleamos lo son fundamentalmente por acción directa muscular.

Material y métodos

Utilizamos el método de paso de burbuja a través de un sistema para la medida del flujo coronario, usando para ello de un dispositivo como el descrito en la figura 1.

La metódica experimental la resumimos a continuación :

- 1.º Empleamos perros cuyo peso oscila entre 16-22 kg.
- 2.º Anestesiarnos con la mezcla cloralosa-uretano por vía safena (80 mg. del primero más 400 mg. del segundo por kilo/peso), con previa medicación preanestésica una hora antes con cloruro de morfina (1 mg. por kilo/peso).
- 3.º Se mantiene al animal con respiración artificial con bomba de Starling.
- 4.º Control de presión arterial en arteria femoral.
- 5.º Apertura del tórax con termocauterío a nivel del 4-5º espacio intercostal, colocando un separador de Gosset para aumentar el campo.

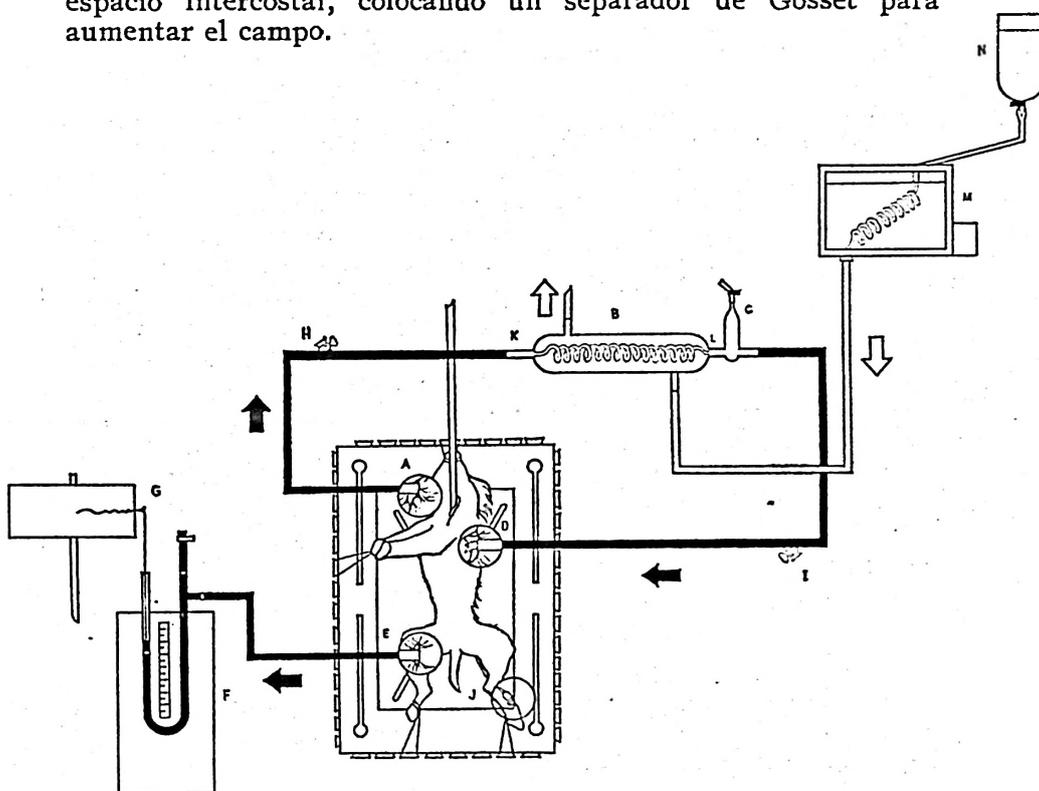


FIG. 1. Esquema mecanismo de control de circulación coronaria en perro. A) Conexión a carótida izquierda. B) Serpentín. C) Captador de burbujas. D) Cánula que se introduce en coronaria izquierda. E) Conexión en femoral para registro presión arterial. F) Manómetro de mercurio. G) Quimógrafo para registro presión arterial (femoral). H) Cánula para inyectar burbuja. I) Cánula para la administración de medicamentos. J) Cánula para la administración de medicamentos. K) Lugar donde se inicia el control de la burbuja. L) Lugar donde termina el control de la burbuja. M) Baño de órganos para calentamiento de agua del serpentín a 37°. N) Recipiente de agua. O) Entrada y salida de agua caliente.

6.º Sección del pericardio en una extensión de unos 5 cm. fijando el mismo con cuatro ligaduras a pared muscular torácica.

7.º Incisión en el miocardio para liberar la coronaria izquierda en la zona más próxima que se pueda a la orejuela.

8.º Disección roma de un centímetro de coronaria, pasando por el lecho de la misma dos ligaduras.

9.º Heparinización del perro con 200 mg. de heparina inyectada por vía safena.

10.º Liberación de la carótida derecha y conexión de la misma al sistema, rellenándolo con sangre arterial.

11.º Administración de suero fisiológico o glucosado en cantidad adecuada (generalmente, basta con 20-30 c.c.), por vía safena.

12.º Sección de la coronaria e introducción de una cánula que se conecta al sistema.

En estas condiciones seguimos la siguiente pauta :

1.º Obtención del control de la circulación coronaria, con el contaje de un mínimo de 20 burbujas. La burbuja se inyecta a la salida de la carótida y empieza a controlarse desde el momento que se desprende la cola de la burbuja. Las burbujas suelen ser uniformes, inyectándose 0,2 c.c. de aire con jeringa de insulina y con intervalo de 2 a 3 minutos.

2.º Los fármacos se administran, generalmente, por vía safena, comenzando por el tartrato de ergotamina y cuando la presión arterial se ha recuperado se administra el vasodilatador coronario. En ocasiones también se ha inyectado por vía coronaria. Comparamos los resultados obtenidos con los patrones obtenidos por nosotros mismos (2).

Resultados obtenidos

Describiremos la acción del tartrato de ergotamina sobre la circulación coronaria, así como las modificaciones que imprime a los vasodilatadores coronarios ya aludidos.

1.º ACCIÓN DEL TARTRATO DE ERGOTAMINA : Aunque ya ha sido descrita, insistimos sobre ella por las particularidades que presenta. Cuando se habla del efecto de los alcaloides insolubles del cornezuelo se hace simplemente mención a que disminuye el flujo coronario, pero no hemos encontrado referencia en la bibliografía consultada al aumento que aparece en un principio.

A. *Administrado por vía venosa.* — De esta forma la acción del tartrato de ergotamina es doble :

a) Aumento de la circulación coronaria, en franca dependencia con el aumento de la presión arterial, con una duración

proporcionada a lo que dura el aumento tensional, y que suele alcanzar de 10 a 20 minutos.

b) Disminución de la circulación coronaria, mucho más marcada, pronunciada y duradera que la primera. Tiene la característica de ser gradual y de discreta intensidad (de 20 a 40 por ciento), alcanzando el máximo en unos minutos y persistiendo durante un tiempo variable, que sobrepasa los 30 minutos como mínimo.

Esta acción que describimos la hemos visto en los cinco experimentos hechos, con dosis que han oscilado entre 117 y 555,55 gammas por kilo/peso.

La acción bifásica creemos que está en relación con el efecto muscular que tiene la ergotamina. Así vimos que cuando se inyecta, el efecto sobre fibra muscular es tan marcado que es capaz de modificar la presión arterial aumentándola, y precisamente la hipertensión provoca un mayor flujo coronario, pues nosotros aceptamos que uno de los factores más importantes que rigen el caudal coronario es la presión en círculo mayor.

Por el contrario, en la segunda etapa, cuando la presión arterial se ha normalizado por la puesta en juego de los factores compensadores, lo que priva es el efecto constrictor sobre fibra vascular y por eso la reducción de la cantidad de sangre que pasa por coronarias al ofrecer éstas una mayor resistencia.

B. *Administrado por vía coronaria.* — Con las mismas dosis que usamos por vía venosa el animal muere, probablemente por la intensa anoxia a consecuencia del marcado déficit del riego miocárdico. Con dosis menores (66 gammas/kilo peso) el primero de los efectos descritos de aumento del flujo, no aparece por no modificarse la presión arterial.

2.º ACCIÓN DE LOS VASODILATADORES CORONARIOS ADMINISTRADOS DESPUÉS DEL TARTRATO DE ERGOTAMINA.

Utilizamos papaverina, teofilinaetilendiamina y persantín, cuya actividad coronaria dilatadora es bien conocida y que ya hemos estudiado nosotros con la misma técnica y condiciones (2).

Si bien no nos vamos a extender con amplitud en lo que ya describíamos, creemos, sin embargo, interesante que resumamos esquemáticamente el efecto sobre circulación coronaria de estas sustancias con el fin de resaltar las variaciones que observamos, y así vemos que :

La papaverina aumenta el flujo coronario en un 67 % sin modificar la presión arterial, de manera brusca y con recuperación más lenta que la teofilinaetilendiamina y más rápida que el persantín.

La teofilinaetilendiamina aumenta menos el flujo coronario (33 %), tampoco modifica la presión arterial y su efecto es de comienzo brusco y poco persistente.

	Papaverina	Teofilina	Persantín	Tartrato de Ergotamina	Papaverina	Teofilina	Persantín
Efecto sobre presión arterial.	1.º Hipotensión discreta. 2.º Normalización.	No hay modificaciones.	1.º Ligera hipotensión (menos que la papaverina) 2.º Normalización.	1.º Hipertensión que puede ser ligera o intensa. 2.º Normalización.	1.º Hipotensión. 2.º Hipertensión. 3.º Normalización.	No modifica	No modifica
Efecto sobre el flujo coronario.	Aumenta	Aumenta	Aumenta	1.º Aumenta. 2.º Disminuye.	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Comienzo de acción	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Inmediato	Inmediato
Intensidad de acción	66 % de Incremento.	33 % de Incremento.	120 % de Incremento.	1.º El incremento es variable (10-60 %). 2.º La disminución es igualmente variable (10-40 %).	La disminución no es muy intensa variando del 10-40 %.	Sucede igual	Sucede igual
Duración del efecto.	—Más que la teofilina. —Menos que el persantín.	—Menos que la papaverina.	Más que la papaverina y que la teofilina	1.º El aumento del flujo 10-20 minutos. 2.º La disminución más de 30 minutos.	No se ha podido determinar la misma por la variabilidad de los resultados, pues es del orden de los 30 minutos por lo menos.		

El persantín, es de los tres el que más influye sobre el flujo coronario (120 % de incremento), no produce variaciones de la presión arterial y se presenta rápidamente y perdura mucho su efecto.

Si administramos estos vasodilatadores coronarios cuando previamente se ha inyectado tartrato de ergotamina y el efecto de éste tiende a desaparecer, apreciamos que sistemáticamente todas las dosis de cualquiera de los tres vasodilatadores citados, produce una disminución del flujo coronario, que es persistente, duradera y de mayor intensidad que la que produjo el tartrato de ergotamina.

Resumimos en el esquema de la página anterior todo lo que hemos expuesto.

Resumen

Se estudia la acción sobre flujo coronario del tartrato de ergotamina, viéndose que su acción es doble: primero aumenta y luego disminuye.

Estas dos acciones están relacionadas con el efecto muscular que posee el alcaloide del cornezuelo de centeno, así en el primer caso cuando su actividad musculotrópica es máxima lo que se traduce por aumento de la presión arterial, ésta es capaz de vencer el espasmo de las coronarias y produce mayor flujo coronario, mientras que cuando decrece su efecto por la intervención de factores compensadores y, por tanto, tiende a normalizarse la presión arterial, el espasmo coronario se aprecia de manera clara y se traduce por disminución de la cantidad de sangre que pasa por ellas.

También describimos la importancia que tiene el tartrato de ergotamina sobre el efecto de algunos vasodilatadores coronarios (teofilinaetilendiamina, persantín y papaverina) a los que transforma en vasoconstrictores coronarios.

Summary

Inversion of the coronary-dilator effect of certain drugs by ergotamine tartrate

Using the bubble-passage method, through a system for measuring coronary flux, as described in Figure 1, we have made a study, in dogs anesthetized with the mixture of chloralose and urethane, as well as being subjected to artificial respiration and carotid-coronary connection by means of the system proposed, of the effect of ergotamine tartrate on the coronary flux, and of the influence of this alkaloid on the action of certain coronary vasodilators.

Although we are told, in the bibliography consulted, that ergotamine produces coronary vasoconstriction, we have seen that this effect is preceded by an increase in the coronary flux, and we attribute this double action to the distinct degree of muscu-

lotropic activity possessed by this alkaloid; thus, in a first phase, this musculotropic action is maximum, showing itself in an increase in the arterial pressure which, in the last instance, is the element capable of overcoming the resistance offered by the coronary bed (?) and of increasing the amount of blood which passes through the vascular-cardiac system. However, when the arterial pressure returns to its normal state through the action of compensating factors and the decrease in the activity of the ergotamine, the coronary spasm predominates and therefore the flux decreases.

Apart from this, we have observed the inversion, due to ergotamine tartrate, of the coronary-dilator effect of papaverine, theophiline-ethylenoidiamine and persantine.

We have drawn up a schedule which summarizes the action of these coronary vasodilators (before and after ergotamine tartrate) on arterial pressure, coronary flux, intensity and duration, as also that of ergotamine tartrate.

Bibliografía

- (1) DALE, H. H. : *J. Physiol.*, 34, 163, 1906.
- (2) ESPLUGUES, J., V. TORMO, F. ALGARRA y A. BRUGGER : *R. Clim. Esp.*, 83, 210-222, 1961.
- (3) FROMMERZ, K. : *Experientia*, 2, 146, 1946.
- (4) HAZARD, R., BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. : *Comp. rend. Soc. Biol.*, 141, 691, 1947.
- (5) HAZARD, R., BEAUVALLET, M. et GIUDICELLI, R. : *Comp. rend. Soc. Biol.*, 146, 241, 1952.
- (6) KING, T. O. : *Fed. Proc.*, 7, 233, 1941.
- (7) KONZETT, H. : *Experientia*, 4, 403, 1948.
- (8) LANDS, A. M., LUDUENA, F. P., GRANT, J. I., ANANENKO, E. and TAINTER, M. L. : *J. Pharmacol.*, 100, 284, 1950.
- (9) WOODBURY, R. A., BRAVER, S. D. and FERGUSON, T. N. : *J. Pharmacol.*, 98, 32 1950.