

ACCION HEMODINAMICA DE LA FAGARINA II—MERK

POR EL

Dr. Enrique Moisset de Espanés

(Instituto de Fisiología de la Fac. de Ciencias Médicas de Córdoba, R. A.)

La fagarina II—Merek es uno de los alcaloides que pueden extraerse de las hojas del Fágara-coco (Cill.) Engl., rutácea arbórea de la República Argentina. Su fórmula empírica probable sería $C_{18}H_{20}O_4N$ y su punto de fusión se encontraría entre los 201° y 202°. Este alcaloide es ópticamente inactivo y sus sales muy poco solubles.

Según Stuckert podría ser una combinación de los alcaloides por él aislados y denominados β y α fagarina. Los únicos conocimientos que poseemos con respecto a su acción farmacodinámica, tienen origen en algunos experimentos realizados por Merek de Darmstadt. De ellos se desprende que la fagarina II, retarda la respiración, disminuye pasajeramente la presión sanguínea y no tiene efectos analgésicos apreciables. (Véase Stuckert, 1933).

Una porción de droga facilitada por el Profesor Stuckert, nos permitió iniciar estas investigaciones. Pero por su escasez no pudimos continuar analizando algunos hechos interesantes, como las modificaciones de la excitabilidad y conductibilidad del miocardio y su acción sobre la coagulación de la sangre.

TECNICA Y RESULTADOS

Trabajamos con 17 perros de peso variable, oscilando entre 3½ y 10 kilos, anestesiados con cloral-morfina. Obtuvimos los gráficos en papel ahumado, registrándose la presión sanguínea de la caró-

tida primitiva, por intermedio de un manómetro de Ludwig. En algunos casos, con tambor de Marey inscribimos las variaciones del volumen de la pata, y los movimientos respiratorios por medio de una cánula introducida en la cavidad pleural. La droga fué administrada en solución salina fisiológica al $\frac{1}{2}\%$, por la yugular externa.

Dada la semejanza de los resultados obtenidos en los diversos ensayos, nos limitaremos a la descripción de algunos experimentos, de aquellos que permiten señalar la marcha de la investigación.

Los resultados obtenidos en el Perro N°. 1 ♂ de $7\frac{1}{2}$ kg. de peso, ilustran acerca de la marcha del experimento en el animal intacto, anestesiado. Al inyectar 0,0025 gramos por kilo de Fagarina, vimos un aumento de la presión sanguínea (10 a 11 cm. de Hg.), de la frecuencia cardíaca (76 a 88) y del número de respiraciones. El volumen de la pata inervada acusó una escasa disminución. Por tres veces repetimos la misma dosis comprobando los mismos efectos. Pero una nueva inyección de 0,005 gramos por kilo de peso, produjo una disminución de la presión sanguínea (10,5 a 9,5) que se recuperó a los pocos minutos.

El Perro N°. 2 ♂ de $3\frac{1}{2}$ kilos, también intacto, ilustra acerca de los efectos de la droga sobre la excitabilidad vagal y la coagulación de la sangre. Después de una inyección de 0,0025 gramos por kilo, se presentó el aumento habitual y pasajero de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca. La excitación del neumogástrico izquierdo provocaba el paro cardíaco, antes de la inyección, con una separación de los carretes de 14 cm., y después de ella, sólo de 12 cm. El tiempo de coagulación de la sangre venosa que antes de la inyección era de 8 minutos, se redujo a dos minutos. La repetición de la dosis dió origen a las mismas modificaciones enunciadas anteriormente, pero algo más duraderas. La sección de los neumogástricos provocó un aumento de la presión sanguínea (6,5 a 8,5) y de la frecuencia cardíaca (66 a 88), demostrando la persistencia del tono vagel. Una nueva inyección de 0,0025 gramos por kilo, a pesar de la sección de los vagos, provocó también un aumento de la presión sanguínea (8 a 10) y de la frecuencia cardíaca (80 a 92). Una nueva dosis de 0,015 gramos por kilo, provocó una caída a 0 de la presión sanguínea, mientras el corazón continuaba

latiendo con una frecuencia muy baja y sístoles incapaces de expulsar sangre. En estas condiciones, por faradización, provocamos la fibrilación ventricular que fué de ondas gruesas.

El Perro N°. 9 ♀ de 6½ kilos de peso, ilustra sobre los efectos de la droga en animales sin suprarenales, ni senos carotídeos,

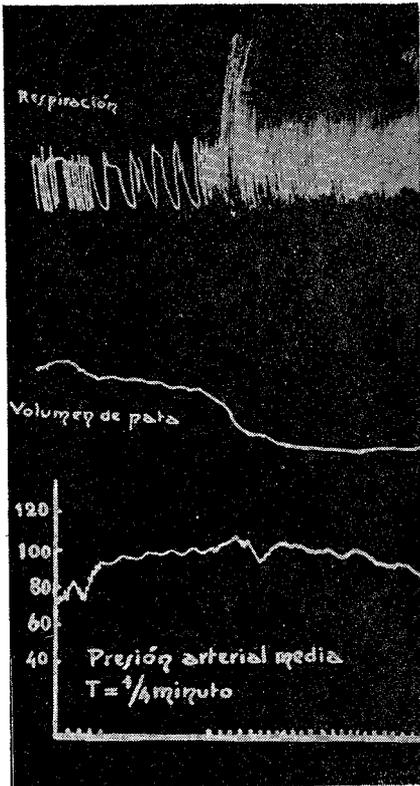


FIGURA 1

Perro N°. 9 de 6½ kg. — Efectos de una inyección endovenosa de fagarina II—Merck, a razón de 0,0052 gramos por kilo de peso, después de la sección de ambos neumogástricos y de la extirpación de las cápsulas suprarenales y senos carotídeos.

con vagos seccionados y bajo respiración artificial. Al inyectarse 3 miligramos de fagarina II por kilo de peso, se observó que la frecuencia cardíaca pasó de 160 a 184 y la presión sanguínea de 7,7 a 10,6 cm. de Hg.; los movimientos respiratorios aumentaron en frecuencia (11 a 16) y amplitud; el volumen de la pata disminuyó. (Véase figura 1). Algunos minutos después el cuadro se normalizó. Transcurrido un tiempo inyectamos 0,025 miligramos de adrena-

lina, obteniendo la curva típica. Luego, un minuto después de administrar 3 mgr. por kilo, de fagarina II, repetimos la misma dosis de adrenalina y observamos que la curva de presión sanguínea alcanzó un nivel algo más alto que antes y su descenso a la normal se realizó más lentamente; la frecuencia cardíaca también fué mayor. (Véase figura 2). Más tarde inyectamos 1 cc. de una solución

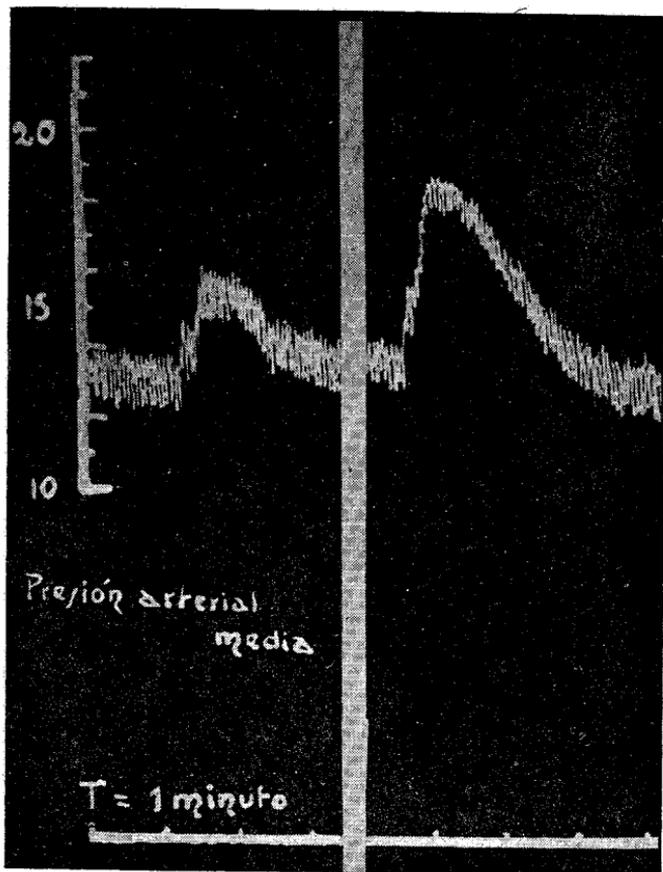


FIGURA 2

Perro No. 15 de 8 kgr.— Con ambos neumogástricos seccionados. Efecto de una inyección endovenosa de 0,01 mgr. de adrenalina antes y después de inyectar 0,0025 gramos por kilo, de fagarina II.

de nitrato de pilocarpina al 1% y obtuvimos descenso de la presión sanguínea (7 a 0 cm. de Hg.) y disminución neta y marcada de la frecuencia cardíaca. Después de la recuperación administramos nuevamente la misma dosis anterior de fagarina II, y un minuto más tarde repetimos la pilocarpina a la dosis de 1 cc. Notamos que la frecuencia cardíaca disminuyó escasamente y la presión sanguínea descendió de 10,8 a 7,8 cm. de Hg. (Véase figura 3).

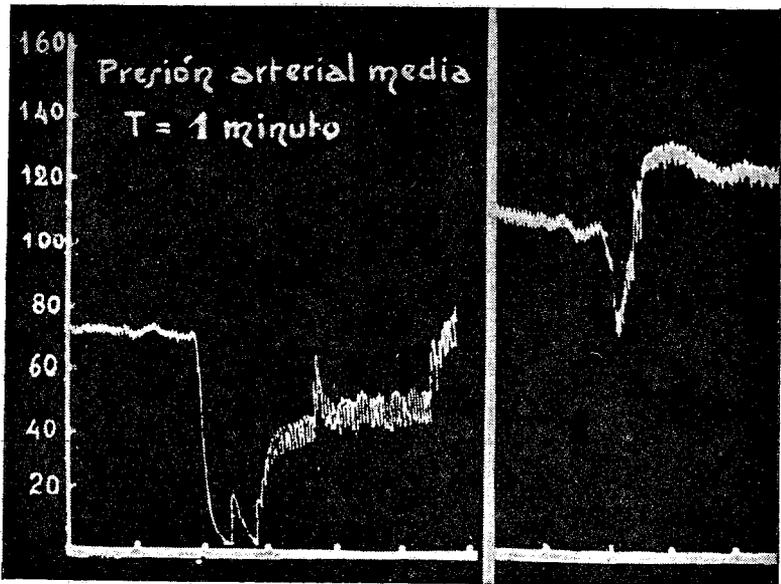


FIGURA 3

Perro N° 9 de 6½ kg., al que se seccionaron ambos neumogástrico y extirparon las cápsulas suprarrenales y senos carotídeos. Acción de 1 cc. de nitrato de pilocarpina al 1%, antes y después de inyectar 0,0025 gramos por kilo, de fagarina II.

En el Perro N° 10 ♂ de 6¾ kilos, se comprobó que la extirpación de los ganglios estrellados modifica fundamentalmente los resultados y que en estas condiciones y bajo la influencia de la fagarina II, las curvas correspondientes a la pilocarpina y a la adrenalina experimentan las mismas modificaciones relatadas a propósito del perro N° 9.

En diversos animales se comprobó que los vagos por acción de la fagarina II—Merck, disminuyen su excitabilidad sin perder totalmente su tono.

Cuando se practican varias inyecciones llegándose a administrar dosis grandes del alcaloide, los ventrículos se contraen con un ritmo muy lento y sus contracciones son incapaces de expulsar sangre, entrando luego el corazón fibrilación gruesa. En otros animales, por faradización, provocamos la fibrilación ventricular de tipo grueso. La intensidad necesaria para desencadenarla fué superior a la habitualmente empleada en los animales no tratados.

La aceleración de la coagulación sanguínea se manifiesta también cuando la droga es adicionada en el tubo de ensayo. La sangre oxalatada no coagula por la adición del alcaloide.

En 6 sapos, *Bufo arenarum* (Hens.) comprobamos que la droga provocaba un aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la excitabilidad vagal.

DISCUSION

La acción hipertensora es evidente. Si en algunos casos no es tan franca, se debe a la diversa susceptibilidad de los animales o a la mala solubilidad del alcaloide. La hipertensión obedece a un aumento de la frecuencia cardíaca y a una vasoconstricción periférica comprobada por las modificaciones del volumen de la pata. Estos fenómenos no obedecen a una descarga de adrenalina, pues aparecen también en los suprarrenoprivos.

El aumento de la frecuencia cardíaca tiene por causa una disminución del tono vagal y una acción directa sobre el miocardio. La moderación del tono vagal la comprobamos por la disminución de la excitabilidad eléctrica de los neumogástricos en aquellos animales que no tienen una frecuencia muy elevada. La acción de inhibición parcial sobre el parasimpático es periférica. Así vemos que la inyección de fagarina II, modera los efectos de la pilocarpina. Véase figura 3.

No podemos pensar en una excitación de los centros simpáticos porque la extirpación de los ganglios estrellados no modifica los

efectos de la droga. No es posible por ahora, establecer en forma precisa el sitio de acción. El reforzamiento observado en la curva de adrenalina (Véase figura 2), puede obedecer a diversos mecanismos. Podría ello ser debido a una excitación de las extremidades simpáticas, o a una acción desarrollada sobre los mismos elementos afectados por la adrenalina. Y aquí podría tratarse de una sensibilización o suma de efectos. Su ataque periférico queda bien comprobado porque en los perros con corazón desnervado y sin senos carotídeos ni suprarrenales, el alcaloide produce también taquicardia, hipertensión y vasoconstricción periférica.

Con la fagarina II—Merck, al igual que con la fagarina I, (Moisset de Espanés y Moyano Navarro, 1936) se observa que la fibrilación ventricular se hace a ondas gruesas y que el umbral fárrádico de fibrilación está aumentado. Es probable entonces que este alcaloide también retarde la conductibilidad y disminuya la excitabilidad del miocardio.

El proceso de la coagulación de la sangre se acelera in vivo e in vitro. La fagarina II, no tiene en este caso efecto de trombina, porque agregada a sangre oxalatada no provoca la coagulación.

La escasez de la droga no nos ha permitido continuar el estudio.

CONCLUSIONES

La fagarina II—Merck es:

- a) hipertensora por vasoconstricción periférica y aumento de la frecuencia cardíaca.
- b) Taquicardizante por disminución del tono vagal y acción periférica directa sobre el miocardio.
- c) Depresora de la conductibilidad y excitabilidad cardíacas.
- d) Aceleradora del proceso de la coagulación sanguínea, in vivo e in vitro.

BIBLIOGRAFIA

- Moisset de Espanés y Moyano Navarro: Rev. de la Soc. Arg. de Biol., 1936, XII, 137.
- Stuckert, G. V.: 2ª. Contribución al conocimiento del Fágara-coco (Gill.) Engl., Imprenta de la Universidad, Córdoba, 1933.