

ACCION CARDIACA Y HEMODINAMICA DE LA FAGARINA

I-MERCK

POR LOS

Dres. Enrique Moisset de Espanes y Belzor Moyano Navarro

(Trabajo del Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Córdoba, R. A.) — Sociedad de Biología de Córdoba.
Reunión científica del 7 de mayo de 1936.

En 1930, Stuckert aisló varios de los alcaloides contenidos en una rutácea arbórea, el *Fágara-coco* (Gill.) Engl., planta indígena de la República Argentina, conocida vulgarmente por “coco”, “co-chucho”, “sauce hediondo”, etc.

El alcaloide denominado α Fagarina por Stuckert extraído de las hojas, tendría la fórmula empírica $C^{19}H^{22}NO^4$, y sería idéntico al preparado por E. Merck de Darmstadt como I Fagarina y utilizado en nuestro trabajo.

TECNICA

En todos nuestros experimentos empleamos como anestésico una inyección subcutánea de clorhidrato de morfina a razón de 0,005 gramos por kilogramo de peso (gr/kg.) y una solución de hidrato de cloral por vía endovenosa a razón de 0.15 gr/kg.

Hemos realizado dos series de ensayo. En una, de nueve perros de peso variado que sufrieron poco traumatismo, registramos el electrocardiograma (E.C.G.) con aparato Cambridge. En otra, de 18 perros, conjuntamente con el E.C.G. recogidos trazados de variación de presión en aorta y ventrículo izquierdo, mediante colocación de manómetros ópticos universales de Wiggers, previa extracción de la parrilla esternocostal y manteniendo mecánicamente la respiración artificial.

Siempre administramos el alcaloide por vía endovenosa a dosis que oscilan entre 0,002 y 0,010 gr/kg, repitiendo éstas a veces.

En algunos casos hemos trabajado con el corazón desnervado, o con ambos neumogástricos seccionados; también hemos practicado la excitación directa con corriente farádica de ambos vagos y del ventrículo derecho. En cada caso controlamos la eficacia de la corriente para tetanizar los músculos esqueléticos del animal en experimentación.

DESCRIPCION DE LOS EXPERIMENTOS

Dada la semejanza con que se han desarrollado los experimentos nos limitaremos a referir uno de ellos, que podrá servir como modelo.

Perro N°. 8 de la segunda serie a 6 ½ kg. de peso. Anestesia cloral-morfina. Respiración artificial. Manómetros ópticos colocados en aorta y ventrículo izquierdo. E. C. G. en D-II.

Procedimos a inyectar el alcaloide a la dosis de 0,010 gr/k apreciando taquicardia, al comienzo más acentuada (78-153-99); período de excitación latente poco influenciado, período isométrico sistólico aumentado en 0''01, período expulsivo reducido al principio para recuperarse en gran parte a los tres minutos (0''19 - 0''12 - 0''17); diástole acortada (0''52 - 0''20 - 0''38); la presión sistólica desciende en forma pronunciada y luego se recupera algo (0,5 - 4,5 - 6 centímetros de mercurio); la presión diastólica cae algo menos, pues la presión diferencial de 2,5 centímetros de mercurio (cm/Hg), se reduce a 1,5, la caída post-insaural se vuelve pequeña, desapareciendo a veces (1,5 - 0 - 0,4 cm/Hg), la regularidad e igualdad no se afectan.

El E. C. G. nos demuestra el ensanchamiento paulatino del espacio P-R (0''10 a 0''18), de la onda auricular (0''03 a 0''07) y del complejo QRS (0''03 a 0''11). El trazado obtenido a los ocho minutos de la inyección nos presenta el aspecto de lo clásicamente denominado como bloqueo de rama izquierda: espacio P-R ancho (0''16), complejo ventricular rápido ancho (0''11) y con melladu-

ras: R grande (8,5 mm.), S inexistente, T negativa y amplia (3,5 mm).

Diez minutos después de la primera inyección se hace otra, también de 0,010 gr/kg, observándose: bradicardia (99 a 51); prolongamiento de la excitación latente (0''01 a 0''03); alargamiento del período isométrico sistólico (0''07 a 0''09), del expulsivo (0''16 a 0''23), y de la diástole (0''38 a 0''85); descenso de la presión sistólica (6 a 4 cm/Hg); y diastólica (4,5 a 2 cm/Hg); escasa influencia sobre la presión diferencial y caída postarterial; regularidad o igualdad no afectadas.

El E. C. G. es inestable en su forma: en algunos momentos se aprecia una R grande, S pequeña y T negativa; en otros, únicamente da tres ondulaciones positivas P (2,5 mm), R (2,5 mm) y T (4 mm); en otros instantes, desaparece R, S se vuelve grande (5 mm) con manchas y T es positiva y amplia (6,5 mm).

El espacio P-R alcanza 0''28 (la onda auricular 0''15) y el complejo QRS 0''18.

RESULTADOS

Analizaremos por separado los resultados obtenidos en las diversas fases del trabajo cardíaco.

Frecuencia cardíaca. — Las dosis de 0,002 o de 0,010gr/kg, actúan en la misma forma. En todo ensayo mezclado con una frecuencia cardíaca superior a 100, la bradicardia es la regla; en cambio cuando la frecuencia inicial es baja, se obtiene taquicardia.

La acumulación de alcaloide por inyecciones sucesivas, produce bradicardia

Período isométrico sistólico. — Las dosis de 0,002 gr/kg, no lo influyen; las de 0,010, producen alteraciones insignificantes que rara vez pasan de 0''1. Las dosis tóxicas alargan este período de la sístole

Período expulsivo. — Las dosis de 0,002 gr/kg, no afectan esta fase de la revolución cardíaca. Las de 0,010 gr/kg, en un 60 % de los casos, producen modificaciones de \mp 0''01 y en el 40 %

resistente, lo alargan en mayor proporción. Las dosis tóxicas provocan un alargamiento del período expulsivo que oscila entre el 30 y el 100 %.

Período protodiastólico. — No es influenciado por las dosis pequeñas; recién cuando la aplicación de la substancia llega a grandes dosis, sufre un alargamiento.

Diástole. — Las modificaciones de tiempos impresas a la revolución cardíaca por las variaciones de frecuencia, repercuten especialmente sobre este período.

Excitación latente. — No es afectada por las dosis de 0,002 gr/kg, en cambio, con las de 0,010 gr/kg, se prolonga en 0'01 o 0'02. La intoxicación alarga este período hasta seis veces su valor inicial.

Presión sistólica. — La dosis de 0,002 gr/kg, generalmente la aumentan en más o menos 1 cm/Hg; las de 0,010 gr/kg, suelen hacerla descender alrededor de 2 cm/Hg. Las dosis tóxicas producen marcado descenso de la presión sanguínea, llevándola a veces hasta su desaparición.

Presión diastólica. — Con 0,002 gr/kg aumenta alrededor de 1 ½ cm/Hg; con 0,010 gr/kg descende en término medio 1 ½ cm/Hg. Las dosis tóxicas producen una marcada depresión diastólica.

Presión diferencial. — Cualquiera sea la dosis empleada, su reducción es la regla.

Caída post-incisural. — Constantemente, cualquiera sea la dosis empleada, se reduce, llegando a desaparecer a veces.

Espacio P-R. — La administración de la droga trae siempre un ensanchamiento de esta parte del E.C.C., de más o menos un 50 % cuando se han empleado dosis de 0,002 gr/kg, llegando hasta el 300 % cuando se aplican dosis fuertes.

Onda P. — Cuando la dosis empleado es de 0,002 gr/kg, su debilitamiento necesita alrededor de 35 % más de tiempo, y cuando el alcaloide se administra a dosis letales, demora hasta un 400 % más.

Complejo ventricular rápido (QRS). — Esta parte del E.C.G. está constantemente más ensanchada que la P-R. Así, por ejemplo, en su desarrollo emplea un 40 % más, cuando la dosis es de 0,002 gr/kg., y en algunos casos llega hasta el 600 %, cuando ha habido gran acumulación de droga.

Otras características del E.C.G. — Con relativa frecuencia el marcapaso se encuentra descendido, apareciendo en algunas oportunidades, ritmo nodal. El trazado E.C.G. demuestra la dificultad de la conducción intracardiaca del estímulo y permite observar, en un mismo animal, dibujos sucesivos que podrían interpretarse como el bloqueo de una de las ramas del haz de His y que luego se transforman en el de la otra. También en algunas ocasiones aparecen bloqueos parciales del tipo 2/1. Algunas veces se presentan extrasístoles de tipo nodal o ventricular.

La fibrilación del corazón con que termina la intoxicación fagárica, o la producida por la excitación eléctrica del ventrículo intoxicado, muestra ondulaciones bifásicas y lentas; la lentitud es tal, que su propagación por el músculo cardíaco se aprecia fácilmente a la observación directa.

Tono vagal. — Su disminución es constante; generalmente está abolido y la excitación directa de los neumogástricos, con corrientes intensas, no obtiene respuesta por parte del corazón.

Excitabilidad cardíaca. — Está disminuída en forma marcada. Para producir la fibrilación del corazón es menester aplicar los electrodos directamente sobre el ventrículo por mucho tiempo. En una ocasión la obtuvimos recién después de once segundos de excitación con corriente eléctrica capaz de hacer entrar en contracción tetánica a los músculos esqueléticos.

DISCUSION

1381

¿Qué influencia tiene la droga sobre la frecuencia cardíaca? En unos casos fué depresora y en otros estimulante. Analizando los hechos observamos que todos los experimentos iniciados con frecuencias bajas (menor de 100), denotaban aceleración cardíaca,

conservando un tipo rítmico e inalterable la sístole (Véase figs 1 y 2

Es decir, se presentaba el cuadro de taquicardia, sinusal, ya por aumento del tono de los aceleradores o disminución de los moderadores.

Intentamos comprobar el estado de los neumogástricos y su excitación a pesar de utilizar corrientes excesivas, nos demostró la

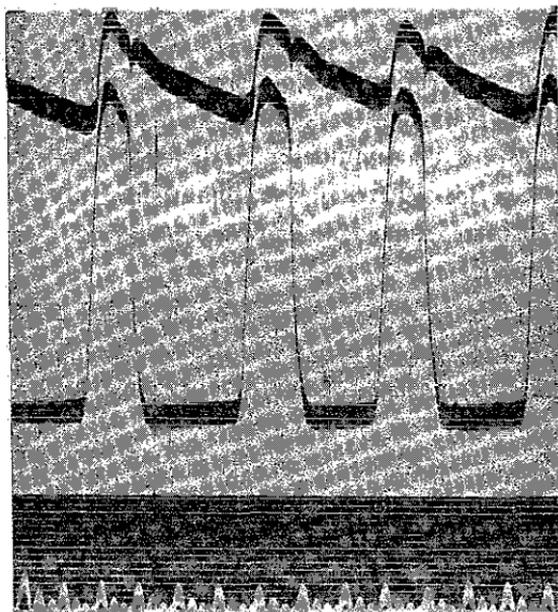


Figura 1

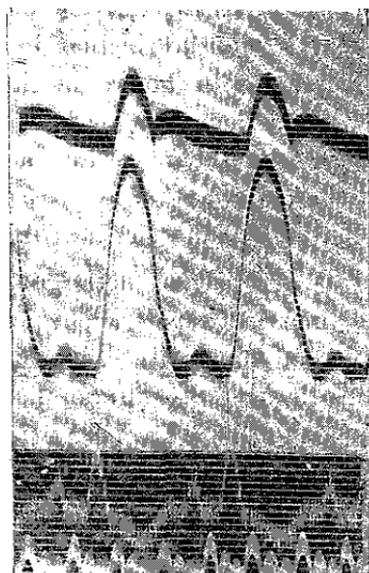


Figura 2

Trazados obtenidos en el Perro N° 8 de la segunda serie, antes de la administración del alcaloide y 8 minutos después de una inyección endovenosa de 0,010 gr/Kg. — Frecuencia: 78-99; P-R: 0'10-0'16; QRS: 0'03-0'11 (llegó hasta 0'18); Presión sistólica: 9,5-6 cm/Hg; Presión diastólica: 7-4,5 cm/Hg.; Caída post-incisural: 1,5-0,4 cm/Hg

falta de respuesta por parte del corazón. La inhibición del vago es evidente. La Fagarina obra, pues, deprimiendo e inhibiendo los neumogástricos; actúa, por lo tanto, en forma semejante a la atropina.

Nos queda por analizar los casos en que la frecuencia disminuye. Todos los ensayos en los que este fenómeno se hizo presente,

fueron iniciados con frecuencias elevadas, muy superiores a cien. Igual cosa ocurrió con los experimentos de Stuckert y Sartori (1932). Era evidente que iniciábamos los ensayos con un predominio de los aceleradores, o más bien con una disminución del tono vagal, quizá ocasionada por el traumatismo sufrido. La administración del alcaloide producía la disminución de la frecuencia, pero conservando un ritmo regular y sin afectar la sístole. La excitabilidad del neumogástrico, comprobada también en estos casos, estaba abolida. No pudiendo actuar los nervios moderadores del corazón, la disminución de la frecuencia cardíaca debía ser ocasionada por una acción depresora sobre el marcapaso. La acumulación de la droga hacía más patente esta acción sobre los centros del automatismo cardíaco, pues, en todos los ensayos, sin excepción, la intoxicación conduce a una bradicardia acentuada.

Podemos decir entonces, que la fagarina tiene una acción cronotropa positiva por inhibición del vago y negativa por depresión del marcapaso cardíaco. Del juego o coordinación de estas dos influencias resultarán las variaciones de frecuencia.

En el estado de intoxicación la acción depresora del marcapaso es muy intensa y por eso hay bradicardia. Las dosis débiles influirían escasamente sobre el marcapaso y al inhibir el vago provocarían taquicardia.

¿Cómo se comporta la presión sanguínea ante la aplicación de la fagarina? Es menester analizar por separado la acción de las dosis débiles y fuertes. Con dosis débiles (2 mg/kg.) comprobamos el aumento de la presión sistólica, disminución de la diferencial y reducción de la caída post-incisural. Varios son los factores que contribuyen a la regulación de la presión sanguínea. El aumento de la resistencia vascular ha de entrar en juego, pues los trazados obtenidos nos demuestran que la caída post-incisural se reduce (diferencia de presión entre el comienzo y fin de la diástole). (Véase lo típico de las figs. 1 y 2). La frecuencia, otro de los factores que influyen sobre las variaciones de presión, aumenta. Las otras causas que pudieran actuar, como gasto y cantidad de sangre, no han sido evaluadas, pero podemos presumir que no

participan en este caso. La cantidad de sangre no tiene por qué haberse modificado, ya que no ha habido pérdida ni aumento de la masa circulante. No conocemos la viscosidad por no haberla medido. El gasto ha de ser sensiblemente el mismo, dadas las características de las dos fases de la sístole y la amplitud de las contracciones.

La fagarina parece ser vasoconstrictora, pues aumenta la resistencia periférica, como lo comprueba la reducción de la caída post-incisural. (Véase figs. 1 y 2).

Las dosis tóxicas provocan una caída de la presión sanguínea. Su mecanismo parece ser complejo. El análisis de los experimentos

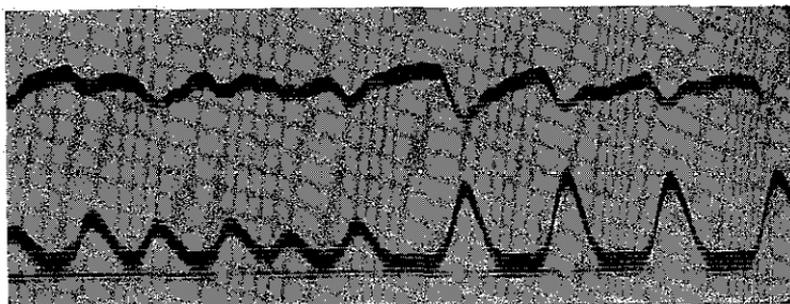


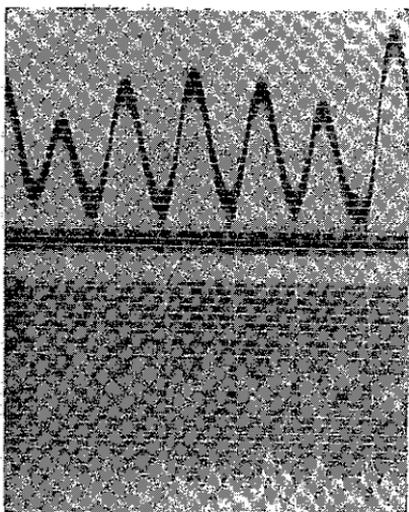
Figura 3

Trazado obtenido en el Perro N° 9 de la segunda serie después de dos inyecciones de 0,010 gr/Kg. cada una; mientras se excita directamente el ventrículo izquierdo y se deja de excitar. Curva de presión en ventrículo izquierdo y aorta

demuestra factores que obran en sentido opuesto. Tenemos por un lado aumento de la resistencia periférica, que debería provocarnos hipertensión, y por otro, disminución de la potencia cardíaca, que debe ser marcada para que a pesar del aumento de la resistencia periférica, haya hipotensión acentuada.

La potencia cardíaca está disminuída en función de la frecuencia que disminuye y del gasto que seguramente ha de ser menor. La disminución de la frecuencia no parece ser tan marcada como para que de por sí sola, contrarreste el aumento de la resistencia periférica y provoque tal caída de tensión.

Estos hechos, el alargamiento de los períodos de la sístole y la menor amplitud de las ondas, dejan la convicción de la disminución de la energía cardíaca. La contractilidad del miocardio está afectada seriamente por administración de dosis fuertes de fagarina.



9 Figura 4

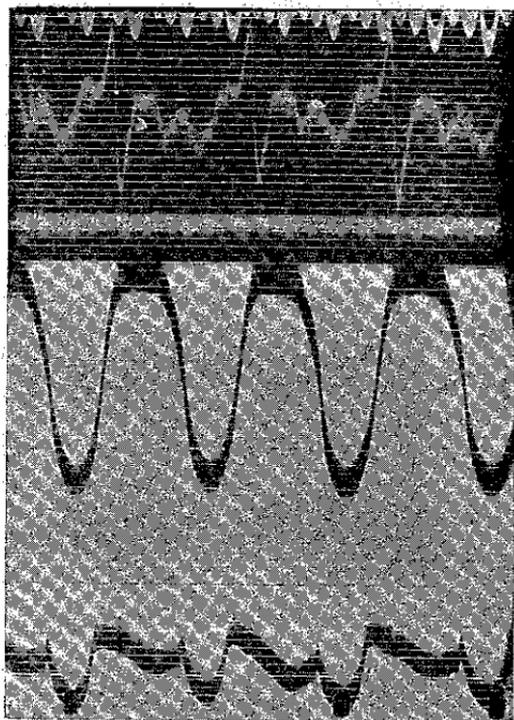


Figura 5

Trazados obtenidos en el Perro N° 10 de la Segunda Serie, antes de administrado el alcaloide y después de dos minutos de inyectados; 0,010 gr/Kg. — Frecuencia: 224-107; QRS: 0'04-0'13; Presión sistólica: 4.5 cm/Hg

La excitabilidad cardíaca disminuye. El período de excitación latente está alargado y es necesario emplear corrientes intensas y durante mucho tiempo para hacer entrar en fibrilación el corazón. El umbral de excitación está elevado, el período refractario es mayor.

Un trazado obtenido mientras se excitaba directamente el ventrículo, nos demostró que el corazón latía con ritmo propio, dife-

rente al de las interrupciones de la corriente (véase fig. 3), y sin que en ningún momento aparecieran extrasístoles. Para el ensayo empleamos una corriente excesiva que hacía entrar en contracción tetánica los músculos esqueléticos del animal en experimentación. La fibrilación a ondas lentas puede abonar también la suposición de una acción bathmotropa negativa.

Es verdad que la disminución de la conductibilidad intracardíaca ha de intervenir sin duda en los hechos mencionados.

La temperatura no puede tener mayor frecuencia en la disminución de la excitabilidad. Además el enfriamiento del animal inmovilizado en la mesa de trabajo con el tórax ampliamente abierto, en todos los casos es igual, mientras que la disminución de la excitabilidad depende de la dosis empleada.

No olvidemos las extrasístoles aparecidas en uno que otro experimento. En el músculo cardíaco hemos colocado una fuente de excitación; el manómetro, cuerpo extraño de cierto grosor, introducido entre las fibras ventriculares, crea excitaciones mecánicas que fácilmente pueden traducirse por extrasístoles. De manera que por el momento no podemos interpretarlos como originadas por un aumento de la excitabilidad.

La conductibilidad intracardíaca está evidente y francamente viciada y al parecer aún más en su parte intraventricular (véase figura 6). A simple vista la diferencia entre el trastorno de la conductibilidad intraventricular e intraauricular, parece mayor, en razón de que el marcapaso está descendido. La onda auricular demora hasta un 400 % más de tiempo en su debnecamiento y el complejo ventricular rápido se ensancha en algunos casos hasta en un 60 %. Existe en realidad una dificultad en la conducción del estímulo intracardíaco, que se hace más potente en el ventrículo.

Los complejos ventriculares semejan a menudo los cuadros que en la clínica se denominan como bloqueos de las ramas del haz de His. (Véase figs. 2 y 6). Sin embargo, dejan entrever que estas características E. C. G. no son patognomónicas del bloqueo aislado de una sola de las ramas. La acción de la droga no puede ser selectiva y afectar sólo una de las ramas, sino que debe alterar la

conductibilidad en ambos ventrículos al mismo tiempo. Por otra parte, como un argumento más, y muy demostrativo tenemos los hechos observados. En varios casos, un mismo animal, después de presentar el cuadro de bloqueo de rama izquierda (denominación clásica) acusó el cuadro inverso que correspondía al de la otra rama. Para admitir que primero estuvo afectada una de las ramas y luego la otra, sería menester aceptar en el alcaloide una selectividad de acción y una versatilidad particularísima.

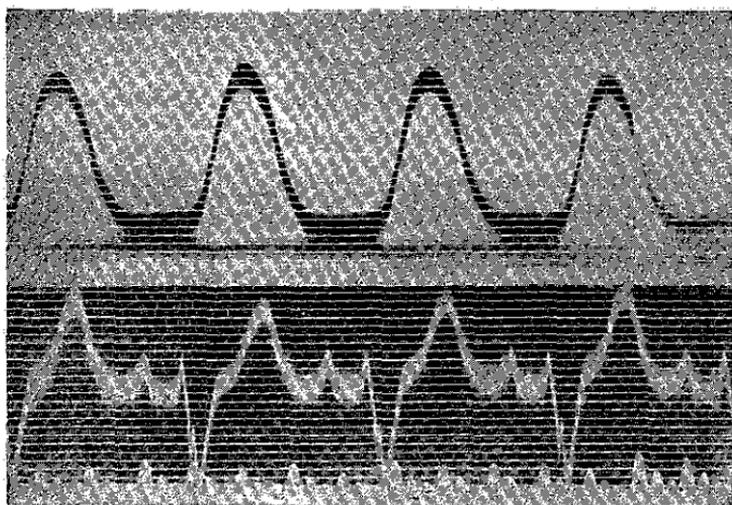


Figura 6

Trazado obtenido en el Perro N° 9, medio minuto después de una segunda inyección de 0,010 gr/Kg. — Frecuencia: 82; P-R: 0''18; QRS: 0''18 (llegó hasta 0''28); Presión sistólica: 3,5 cm/Hg.; Presión diastólica: 2,5 cm/Hg.

Los resultados obtenidos con la fagarina nos recuerdan a la quinidina, pues ambas tienen gran semejanza en su acción, especialmente en lo que se refiere a las modificaciones E.C.G.

Ignacy Pines, de Varsovia, en un estudio del accidente "S" del E.C.G. en "marche d'escalier", recuerda trabajos de Hecht y Rothberger, de Kornis, y de Friedberg y Levinson, quienes encontraron que fuertes dosis de quinina producían cuadros semejantes a los de bloqueo de rama. Además, White, Marvin y Burwell, en

un caso clínico, tuvieron oportunidad de constatar un cuadro de bloqueo intraventricular, consecutivo a una dosis fuerte de quinina.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

La Fagarina I-Merck, alcaloide de las hojas de la Fágara-coco, aislado por Stuckert (1930) y denominado también *a* Fagarina, posee las siguientes propiedades en lo que a su acción cardíaca y circulatoria se refiere.

1) Cronotropa positiva, atropinizante, por inhibición del tono vagal, comprobada por el aumento de la frecuencia cardíaca e inexcitabilidad eléctrica del neumogástrico.

2) Depresora del mareapaso (acción cronotropa negativa) atenuada por la disminución de la frecuencia cardíaca una vez inhibido el vago. El aumento de las dosis acentúa esta acción.

3) Hipertensora a dosis pequeñas, por aumento de la frecuencia y resistencia periférica.

4) Hipotensora a dosis grandes o tóxicas, por disminución de la frecuencia y de la energía cardíaca que predominan francamente sobre el aumento de la resistencia periférica.

5) Vasoconstrictora, cualquiera sea la dosis empleada, representada en los trazados gráficos por la reducción de la caída post-insural.

6) Inotropa negativa marcada, a dosis grandes, caracterizada por la caída de la presión sanguínea, disminución de la frecuencia sístoles prolongados y de poca amplitud.

7) Dromotropa negativa, comprobada por el E C G. Con dosis fuertes el tiempo de conducción llega a aumentos considerables (P-R a 300 % y QRS a 600 %) y aparecen trazados del tipo denominado clásicamente como de bloqueo de ramas del haz de His.

8) Bathmotropa negativa, caracterizada por aumento de la excitación latente, escasa acción de la corriente tetanizante y fibrilación a ondas lentas.

Una descripción más detallada de los experimentos puede encontrarse en los trabajos de adscripción, realizados en el Instituto de Fisiología de Córdoba, dirigido por el Prof. Dr. Oscar Orías, y que por separado presentamos este año a la Universidad Nacional de Córdoba.

BIBLIOGRAFIA

Friedberg y Levinson: Citados por Pines. — *Hecht y Rothberger*. Citados por Pines. — *Korns*: Citado por Pines. — *Pines I*: Arch. mal. d. coeur, 1935, XXVIII, 727. — *Stuckert, Guillermo V.*: Investigaciones del Laboratorio de Química Biológica, 2ª Contribución al conocimiento del Fagaro-coco. Imprenta de la Universidad de Córdoba, 1933. — *White, Marvin y Burwell*: Citados por Pines. — *Wiggers C. J.*: The Pressure Pulses in the Cardiovascular System. Logmans, Green and Co, London, New York, Toronto 1928.
