

SOBRE EL SINERGISMO DE LOS EFECTOS VASCULARES DE ESTRICNINA Y CARDIAZOL

POR RODOLFO GAVIDIA

*Departamento de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de San Marcos.*

El Cardiazol desde el punto de vista del sinergismo con otros fármacos ha sido hasta hoy poco estudiado. LABES demostró la existencia de un sinergismo potenciatrix con el ácido prúsico, merced al cual llega a disminuir hasta la mitad las dosis liminar convulsivante de Cardiazol. Los opiáceos, los hipertensores y el nitrito de amilo también reducen, según BIEHLER, la dosis convulsivante mínima. La hidratación y el aumento de la reserva alcalina tienen la misma acción. GUTIÉRREZ-NORIEGA, estudió el sinergismo con la estricnina sobre las convulsiones y observó sinergismo adicional solo en una tercera parte de sus experimentos.

El presente trabajo trata del sinergismo de los efectos vasculares del cardiazol y de la estricnina con algunas observaciones sobre las acciones de las mismas drogas sobre la vejiga urinaria.

METODO

La presión arterial fué tomada en la carótida, con el manómetro de Ludwig. La presión vesical ha sido medida con un manómetro de agua en conexión con la cavidad vesical, y es referida por tanto a centímetros de agua.

Se emplearon perros de cinco a ocho kilogramos de peso, excepción hecha en uno sólo que tuvo algunos kilogramos más de las cifras señaladas. Previa curarización y con respiración artificial, las dosis utilizadas se refirieron a kilogramos de peso, empleándose siempre dosis subconvulsivantes como se puede apreciar en las tablas adjuntas.

Las experiencias verificadas se han agrupado en tres secciones. En la primera, (tabla I) se ha suministrado primero cardiazol y luego estricnina, mediando entre cada inyección un lapso de tiempo no menor de

cinco minutos. No se consignan en esta tabla, experiencias en las cuales las drogas referidas se han suministrado al mismo tiempo en una sola inyección. En la segunda sección (tabla II) se invirtió el orden de los fármacos, con el objeto de apreciar si existe o no, un synergismo recíproco. En la tercera (tabla III) se han agrupado las experiencias en las cuales se practicó la bivagotomía antes de la aplicación de los fármacos, con el objeto de eliminar el parasimpático, cuyo estímulo por las drogas que estudiamos perturba los efectos hipertensores.

Las cifras numéricas que se ofrecen en las tablas mencionadas son las medias aritméticas de las cifras individuales, y no expresan los va-

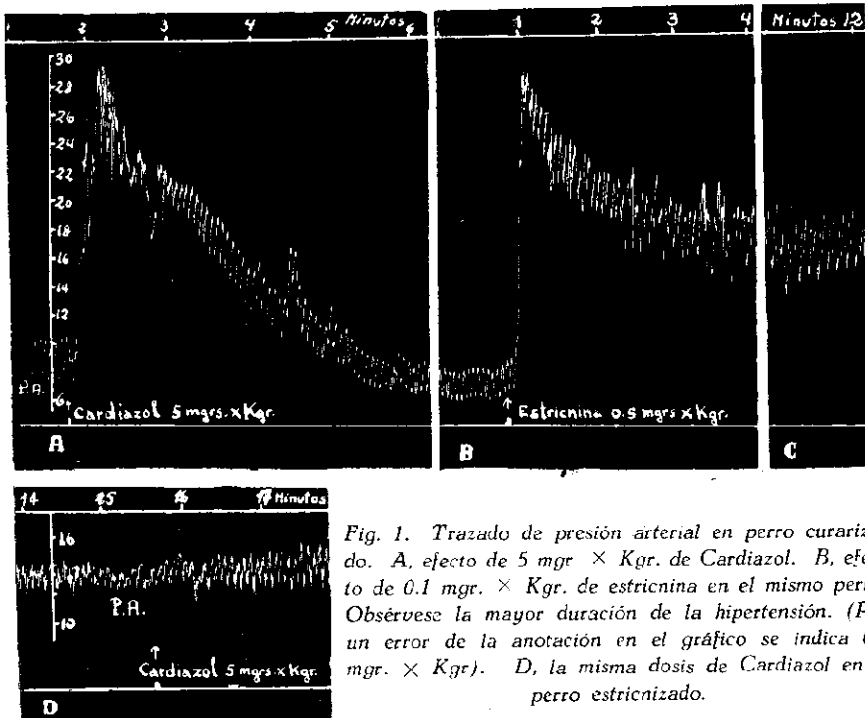


Fig. 1. Trazado de presión arterial en perro curarizado. A, efecto de 5 mgr. \times Kgr. de Cardiazol. B, efecto de 0.1 mgr. \times Kgr. de estricnina en el mismo perro. Obsérvese la mayor duración de la hipertensión. (Por un error de la anotación en el gráfico se indica 0.5 mgr. \times Kgr). D, la misma dosis de Cardiazol en el perro estricnizado.

lores absolutos de presión arterial, sino el aumento que experimentó la presión después de cada una de las inyecciones. La columna final expresa la diferencia de los efectos de la primera y segunda inyección de las drogas cuyo synergismo se estudia.

También se estudiaron los reflejos óculo-cardíaco y seno-carotídeo, los cuales fueron determinados antes y después de las inyecciones. Los resultados promediales del último se ofrecen en la tabla IV.

RESULTADOS

Los resultados del primer grupo de experimentos, consignados en la tabla I, se han dividido en dos subgrupos, según que hubiera sinergismo (cifras superiores de la tabla) o resultado opuesto (cifras inferiores). En la última columna se expresa con los signos + ó — el resultado final. Se advierte que en los casos en que el resultado fué negativo, es decir en los que la segunda inyección de Cardiazol produjo una hipertensión menor que la primera, la hipertensión estricnínica fué muy notable. Según esto, cuando la estricnina estimula o aumenta la sensibilidad de los centros vasoconstrictores, pero sin producir una descarga de impulsos hipertensivos suficientemente intensa para determinar hipertensión, aumenta la sensibilidad de aquellos centros para el Cardiazol. Al contrario, cuando el estímulo estricnínico de los centros vasoconstrictores produce una gran descarga de impulsos hipertensivos e hipertensión, disminuye notablemente la sensibilidad de dichos centros al Cardiazol. (Fig. 1. D). En otros términos, el desarrollo de la acción farmacológica de la droga empleada como sinergizante (estricnina) anula o deprime la acción del Cardiazol. Pero cuando la estricnina actúa en forma tal que solo sensibiliza los centros nerviosos pero sin originar una reacción, el sinergismo es evidente.

TABLA I

Nº de Experimentos	Card. mgrs. × Kg.	Aumento pres. m.m.Hg	Estric. mgrs. × Kg.	Aumento pres. m.m.Hg	Card. mgrs. × Kg.	Aumento pres. m.m.Hg	Diferencia m.m.Hg.
4	7	45	0.1	66	7	92	+ 47
4	7	97	0.1	180.	7	32	— 65

En el segundo grupo de experimentos (tabla II) la hipertensión producida por la substancia utilizada como sinergizante no tiene la misma importancia. También en este caso los resultados positivos aparecen sólo en la mitad de los experimentos. En el tercer grupo, en animales con vagos seccionados (tabla III) los resultados son análogos a los del primer grupo, (tabla I) pues los perros que presentaron gran hiper-

tensión estriónica ofrecieron resultados negativos, es decir, la hipertensión de la segunda inyección de Cardiazol fué menor que la primera.

Finalmente, en tres experimentos, no consignados en las tablas, se observó que la inyección simultánea de cardiazol y de estriquina produ-

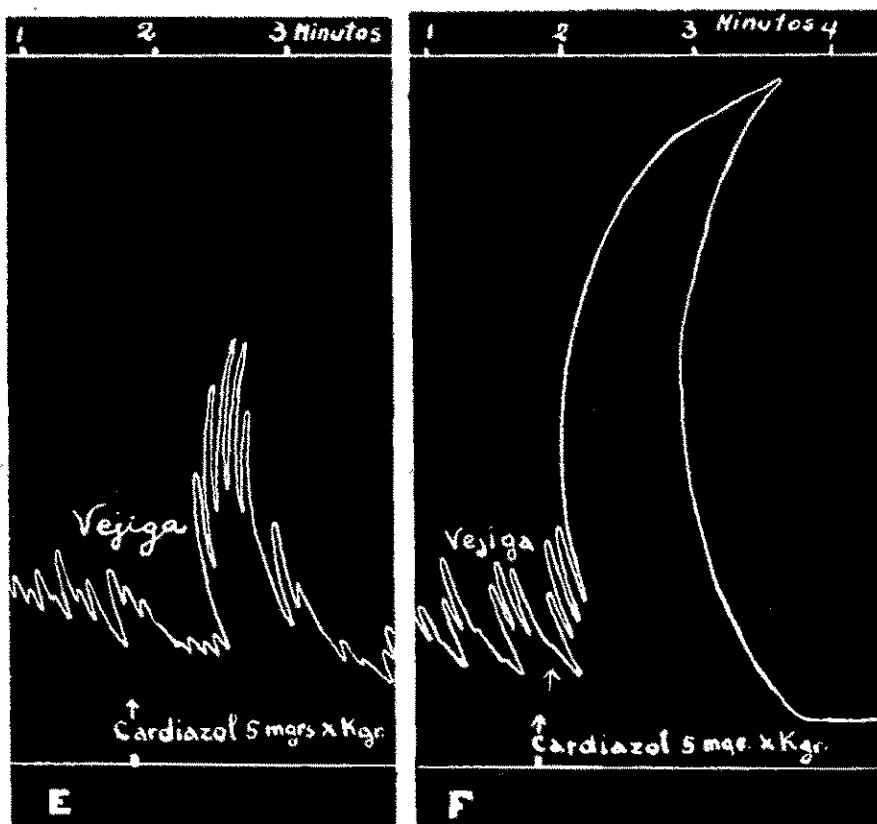


Fig. 2. Contracción de la vejiga urinaria producida por Cardiazol (5 mgr. \times Kgr.) en un perro curarizado. Efecto de la misma dosis después de una inyección de estriquina.

jo efectos notablemente mayores que los producidos por la inyección sucesiva de ambas drogas.

Cada una de las cifras consignadas en las tablas es el promedio aritmético del número de experimentos expresados en la primera columna.

TABLA II

Nº de Experimentos	Estric. mgrs. × Kg.	Aumen- to pres. m.m.Hg	Card. mgrs. × Kg.	Aumen- to pres. m.m.Hg	Estric. mgrs. × Kg.	Aumen- to pres. m.m.Hg	Diferencia m.m.Hg.
5	0.05	62	5	86	0.05	+ 42	-- 20
4	0.05	58	5	35	0.05	0	-- 58

Respecto a la presión vesical, en todas las experiencias en que se ha tomado, el cardiazol determinó contracciones vesicales de fuerte intensidad; la estricnina intensificó esta acción farmacodinámica (v. la fig. 2).

Respecto a la acción del Cardiazol y estricnina sobre el reflejo óculo-cardíaco, no se pueden sacar conclusiones por ser los resultados muy variables, intensificándose en unos casos, disminuyendo o permaneciendo invariable en otros.

TABLA III

Nº de Experimentos	Card. mgrs. × Kg.	Aumen- to pres. m.m.Hg	Estric. mgrs. × Kg.	Aumen- to pres. m.m.Hg	Card. mgrs. × Kg.	Aumen- to pres. m.m.Hg	Diferencia m.m.Hg.
5	5	37	0.1	37	5	117	+ 80
3	5	82	0.1	116	5	2	-- 80

El reflejo seno-carotideo (v. la tabla IV), disminuyó en algunos casos, y en otros se observó aumento después de las inyecciones de estricnina o cardiazol, comprobándose en forma muy regular que en aquellos casos en que dicho reflejo era muy débil el cardiazol y la estricnina lo intensificaron, produciéndose el efecto opuesto cuando el reflejo inicial era intenso.

TABLA IV

Nº de Experimentos	R. S. C.	Estricnina mgrs. × Kg.	R. S. C.	Cardiazol mgrs. × Kg.	R. S. C.
4	7 m. m.	0.05	25 m. m.	5	32 m. m.
5	28 m. m.	0.05	14 m. m.	5	6 m. m.

La elevación de la presión arterial a las dosis empleadas fué más precoz con el cardiazol que con la estricnina es decir, el período de latencia del efecto vascular estricnico es mayor que el correspondiente del cardiazol. Además, la elevación de la presión producida por el cardiazol tiende rápidamente a bajar a la cifra de punto de partida, lo que no sucede después de la aplicación de la estricnina que se mantiene estable por encima de la cifra de presión inicial, sin que sea posible precisar el tiempo de duración de esta cifra de presión, constatándose en los gráficos registrados durante todo el tiempo que duró el experimento.

DISCUSION

El estudio de las acciones vasculares del Cardiazol y de la estricnina en los perros curarizados demuestra que el sinergismo de estas drogas, a dosis subconvulsivantes, sólo se presenta aproximadamente en mitad de los casos estudiados. En otro grupo se observó el efecto opuesto, la hipertensión cardiazólica fué menor en el perro estricnizado que en el perro no estricnizado. En un pequeño número de experimentos la estricnización no produjo ningún efecto sobre el efecto vascular del cardiazol.

No es posible en la actualidad precisar porqué en algunos casos hay sinergismo y en otros no. Estudiando el mismo problema sobre los efectos convulsivantes en los perros, GUTIÉRREZ-NORIEGA encontró la misma desigualdad de resultados (sólo en 29.4 % de casos hubo sinergismo adicional, y resultado negativo en los restantes). Si se tiene en cuenta que los estimulantes del sistema nervioso —en especial el cardiazol y la estricnina— producen también efectos depresivos, cómo lo han demostrado MALONEY y MEYERS para el primero y BUSQUET para la segunda, la falta de uniformidad de los resultados sería originada por esta doble modalidad de acción. La falta de sinergismo en los casos en que la inyección de estricnina produjo un enérgico efecto hipertensivo indicaría que el debilitamiento de la acción del cardiazol se debe al efecto depresivo postestricnico de los centros vasoconstrictores. Esta hipótesis nos explicaría solamente los resultados de la tabla II, pues la acción del Cardiazol es fugaz y deja en pos de sí un estado depresivo. Mas importante sería el caso en que el efecto del Cardiazol disminuye o se anula en el curso de la reacción estricnica (tablas I y II), lo que indica que cuando esta droga (la estricnina) actúa simplemente como sensibilizador de los centros vasoconstrictores, sin originar descargas hipertensivas de importancia, hay sinergismo; el estímulo enérgico de los centros vaso-

constrictores por la estricnina, disminuye la sensibilidad de los mismos al Cardiazol.

En nuestros experimentos no se observó ninguna relación entre la modalidad de los resultados y la presión arterial inicial. Más interesante, desde el punto de vista terapéutico, es el hecho de que la hipertensión estriánica es más prolongada que la cardiazólica. (Fig. 1).

Sobre el reflejo seno-carotídeo de los perros curarizados la estricnina y el Cardiazol tienen acción estimulante cuando el reflejo inicial es débil. Efectos estimulantes generales fueron obtenidos por MULLER y CHAKRAVARTI. Sobre la acción de los estimulantes estudiados en el reflejo óculo-cardíaco no fué posible obtener un resultado uniforme.

RESUMEN

Se estudió el sinergismo de estricnina y Cardiazol sobre la presión arterial en 29 perros curarizados. Los resultados son los siguientes:

1. En los casos en que la acción hipertensiva de la estricnina fué muy pequeña o nula (50 % del total de experimentos) esta droga tuvo efecto sinergista potenciatrix sobre la acción vascular del Cardiazol.
2. En los casos en que la estricnina produjo fuerte acción hipertensiva y en que el Cardiazol se inyectó durante la hipertensión, no hubo sinergismo. Al contrario la hipertensión cardiazólica en el perro estriánizado fué en este caso muy inferior a la hipertensión cardiazólica del perro no estriánizado.
3. La hipertensión estriánica dura más que la hipertensión cardiazólica.
4. Sobre el reflejo seno-carotídeo la estricnina y el cardiazol tienen acción estimulante solo en los casos en que el reflejo inicial es débil.
5. Sobre el reflejo óculo-cardíaco los resultados son muy variables.
6. La vejiga urinaria es muy sensible al cardiazol y a la estricnina, reaccionando siempre con intensa contracción, aún a dosis subconvulsivantes. Fué posible demostrar sinergismo en esta acción entre dichas drogas.

Agradecemos al Dr. Gutiérrez-Noriega por sus sugerencias y criticismo en este trabajo, y al Sr. Alfredo Vera por su colaboración en la parte experimental.

SUMMARY

A study was made of the sinergism of Cardiazol and strychnine on the arterial blood pressure of 29 dogs treated with curare.

1. In the cases in which the hypertensive action of the strychnine was very small or absent (50 % of the total experiments) there was synergism between that drug and the Cardiazol.
2. In the cases where the strychnine caused strong hypertensive action and where the Cardiazol was injected during the hypertension, there was no synergism. On the contrary, the cardiazolic hypertension in the strychnine dog was in this case very inferior to the cardiazolic hypertension of the non-strychnized dog.
3. The strychnic hypertension lasts longer than the cardiazolic hypertension.
4. Upon the sinus-carotid reflex the strychnine and the cardiazol have stimulant action only in the cases in which the initial reflex is weak.
5. Upon the oculocardiac reflex the results are very variable.
6. The bladder is very sensitive to cardiazol and strychnine, always reacting with an intense contraction, and even at subconvulsivant doses. It was possible to demonstrate synergism in this action between these drugs.

BIBLIOGRAFIA

1. W. BIEHLER : *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und ihre Grenzgebiete*, v. 116, p. 2, 1940.
2. H. BUSQUET & CH. VISNIAE : *Compt. Rend. des Séanc. de la Société de Biologie*, v. 128, p. 729, 1938.
3. M. CHAKRAVARTI : *Journal of Pharmacology y and Experimental Therapeutics*, v. 66, p. 153, 1939.
4. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Actualidad Médica Peruana*, v. 5, p. 102, 1940.

5. R. LABES, K. WEDELL & KL. SOCHRING : *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 185, p. 379, 1937, y v. 185, p. 512, 1937. (cit. GUTIÉRREZ-NORIEGA).
6. A. H. MALONEY : *Quartely Journal of Experimental Physiology*, v. 25, p. 155, 1935.
7. R. MEYERS : *Journal of Neurophysiology*, v. 4, p. 250, 1941.
8. MÜLLER : *Kongressbericht II. XVI International Physiol. Kongress*, 187, 1938. (cit. CHAKRÁVARTI).