

LA REHABILITACIÓN DE LA ESPARTEINA

Su modo de acción

por el profesor

C. SOULA

Profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina de Toulouse

El empleo de la esparteina en las enfermedades del corazón ha entrado en plena decadencia en estos últimos años debido en gran parte a las críticas experimentales formuladas contra este medicamento. Recientemente hemos renovado el estudio del problema, ensayando de precisar el modo de acción del sulfato de esparteina sobre el corazón. Ello nos ha conducido a comprobar la existencia de una acción tónica directa de este alcaloide sobre el músculo y a la cual se deben los buenos efectos observados por algunos clínicos, justificantes sobradamente de su uso terapéutico.

La virtud de la esparteina como medicamento cardíaco se debe a su propiedad de exaltar la contracción tónica del miocardio, modificando y prolongando la sacudida sistólica por excitación del sarcoplasma. La esparteina aumenta el grado de contracción permanente o tónica del miocardio mediante la cual el corazón reacciona a cada instante bajo la presión de su contenido.

La evolución de las doctrinas fisiológicas sobre la función muscular ha puesto en evidencia desde los trabajos de BOTTAZZI, la importancia del factor "contracción tónica" claramente presentida por SCHIFF un tiempo antes bajo la denominación de contracción idiomuscular. En condiciones normales de funcionamiento todo músculo origina contracciones cuya amplitud y forma vienen determinadas por el estado de sus fibrillas y el estado de su sarcoplasma.

Desde el punto de vista fármaco-dinámico los agentes susceptibles de modificar la contractilidad de las fibrillas y del sarcoplasma no son los mismos. El sarcoplasma del que se hace depender la contracción tónica o lenta es particularmente sensible a las modificaciones químicas del medio y a los venenos.

El tipo de veneno exaltante de la contractilidad del sarcoplasma es la veratrina. Las investigaciones que he practicado conjuntamente con el doctor DELAS con el objeto de confirmar ciertos trabajos anteriores cuya interpretación no había sido bien señalada, nos han conducido a considerar a la esparteina como un alcaloide capaz de ejercer efectos análogos.

GRIFFE de Nancy, desde 1986 había notado los caracteres de la sacudida del músculo esparteinado, que se hacía "más baja y prolongada".

Juan WEIL en sus investigaciones sobre la cronaxia comparada del músculo y del nervio bajo la influencia de ciertos venenos, había también observado para la esparteina algunos efectos que autorizaban para clasificarla dentro del grupo de los venenos curarizantes (hechos que nosotros hemos reproducido y comprobado).

El estudio gráfico de la sacudida bajo la influencia de la esparteina nos ha permitido obtener en el sapo algunos miogramas con onda de contracción desdoblada

muy característica y absolutamente comparable a las obtenidas sobre el músculo veratrinizado. La esparteina como la veratrina y los venenos veratrinizantes en general modifica profundamente la excitación del sarcoplasma y la aumenta hasta hacerla sensible a los choques de inducción. Estos determinan en el músculo normal una sacudida breve inscribiendo una onda simple. El músculo esparteinado, por el contrario, da origen al igual que el músculo veratrinizado, a una sacudida simple pero en cuya línea descendente se injerta una segunda onda u onda secundaria menos alta pero mucho más larga, que la fisiología interpreta actualmente como expresión de la función contráctil del sarcoplasma. Esta función contráctil que no se manifiesta en el músculo normal, se encuentra en cambio exaltada en el músculo esparteinado y se produce como respuesta a un simple choque de inducción.

Esta acción tónica o contracturante de la esparteina sobre el músculo en general es importante señalarla. Los efectos de la esparteina sobre el automatismo cardíaco pueden efectivamente explicarse por esta acción sobre el músculo cardíaco independientemente de los posibles efectos que la esparteina pueda ejercer sobre los núcleos centrales o ganglionares del corazón o sobre sus terminaciones nerviosas.

Es precisamente en el conocimiento de esta acción sobre la contracción sarcoplásmica o tónica donde hemos hallado los elementos de interpretación de los efectos observados por nosotros sobre el corazón en perfusión (método de PACHON).

Es sin duda alguna muy útil recordar aquí la importancia del factor tonicidad en la contractilidad del miocardio. Este factor ha sido puesto en evidencia por FANO para la aurícula (en la tortuga) y por BUSQUET para el ventrículo (en el corazón del conejo). FANO ha demostrado que cada sístole auricular viene a superponerse sobre un estado de contracción anterior cuya intensidad experimenta variaciones periódicas lentas de suerte que gráficamente el pie de los sístoles describe una curva sinuosa cuyos períodos corresponden a las ondas de contracción y de relajamiento del sarcoplasma.

Al propio tiempo BUSQUET ha señalado en el cardiograma ventricular inscrito según el método de perfusión de PACHON, variaciones rítmicas de la amplitud cuya existencia hemos también comprobado nosotros en un gran número de perfusiones. Estas variaciones no son por otro lado observables en todos los corazones, pero son extremadamente frecuentes y proceden de las alternativas de aumento o disminución de la tonicidad del músculo ventricular.

Estos hechos observados en el curso del funcionamiento normal ponen de manifiesto la importancia del sarcoplasma dentro de la fisiología del miocardio.

Es evidente que si la energía y la amplitud del sístole intervienen como factores primordialmente determinantes de la evacuación cardíaca y de la presión arterial, el grado de contracción permanente del miocardio así como la fuerza de retracción elástica del saco sobre su contenido sanguíneo representan el factor de resistencia a la dilatación.

La esparteina aparece en las experiencias de perfusión como un agente bien precisado que aumenta el grado de contracción tónica del miocardio exaltando la contractilidad del sarcoplasma. En efecto, durante el paso del suero de Locke esparteinado por el corazón en perfusión, se vé claramente como los sístoles presentan una disminución de amplitud considerable que va desde un paso bastante prolongado hasta la extinción, determinando al fin un paro del corazón en contractura.

La disminución de amplitud de las pulsaciones cardíacas debe interpretarse como procedente de un aumento del tono miocárdico mediante una disminución de los límites dentro de los cuales el corazón puede modificar el contenido de sus cavidades. Es una disminución de amplitud a expensas de una elevación del umbral inferior de la contracción ventricular. Todo ello se traduce sobre la gráfica por la elevación del pié de cada sístole. Prácticamente es una mejor retracción del miocardio sobre su contenido, un aumento del poder reaccional contra las fuerzas que tienden a dilatar el corazón.

Hemos creído que el método pletismográfico es el método inscriptor de elección para registrar las variaciones de tonicidad en los músculos huecos, es decir, para tener una interpretación objetiva de estos diferentes estados de resistencia a la distensión.

Buen número de autores han señalado la mayor lentitud en el ritmo del corazón de la rana bajo la influencia de la esparteina. Nosotros hemos estudiado este fenómeno sobre el sapo, mediante un dispositivo sumamente simple, que creemos original y que nos parece susceptible de ser utilizado en gran número de casos.

Se introduce el corazón del sapo dentro de un pequeñísimo embudo provisto en su abertura de un diafragma de caucho perforado para permitir el paso del corazón. El pico del embudo comunica con un tambor sensible mediante un tubo de goma. Con este dispositivo se obtienen bellos trazados pletismográficos del corazón del sapo de una amplitud muy superior a todos los cardiogramas obtenidos con la pinza cardiográfica de MAREY. Utilizando además una velocidad conveniente del cilindro inscriptor se obtienen datos sumamente útiles sobre la forma del sístole partiendo de sus variaciones de volumen.

Puesto en marcha el aparato no precisa ninguna nueva modificación ni maniobra, obteniéndose de este modo sobre el sapo la inscripción de los movimientos normales del corazón durante algunas horas. Para estudiar los efectos de un medicamento sobre el corazón, basta practicar algunas inyecciones dentro de la gran vena abdominal con ayuda de una finísima aguja que puede dejarse fija en su lugar.

Los efectos modificadores de la esparteina estudiados en estas condiciones son los siguientes:

La inyección de una dosis débil determina, al mismo tiempo que la contracción tónica, un aumento de la amplitud. Nos ha parecido que este fenómeno señalado por algunos autores y en particular por F. y L.-J. MERCIER, es el efecto de las dosis débiles alejadas de la dosis tóxica.

En la experiencia que sigue, se verá que para una

dosis de 0'02 gr. administrada al sapo se obtuvo un notable aumento de amplitud a pesar del manifiesto efecto contracturante, pero este aumento fué de bastante breve duración. La influencia medicamentosa había cesado al cabo de tres horas. Veremos no obstante que puede ser extremadamente prolongada.

Esta experiencia corresponde por consiguiente a una dosis normal de esparteina si se toma como punto de partida de su aplicación terapéutica, por cuanto ha determinado a la vez un aumento de la actividad cardíaca y una más perfecta expulsión del contenido ventricular.

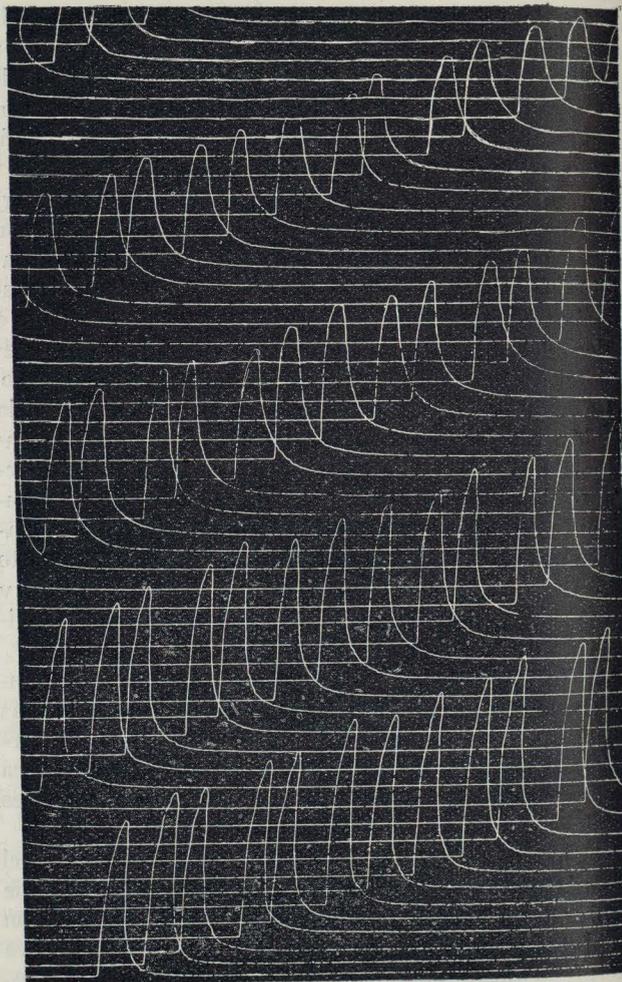


Fig. 1
Trazado de las contracciones del gastronecmio del sapo normal. 20 excitaciones por minuto, Vuelta del cilindro en 15 segundos. Inscripción de abajo arriba.

La inyección de dosis más elevadas no deja persistir sino muy fugazmente el ya citado aumento de amplitud. Es sin embargo muy marcado en los comienzos de la acción medicamentosa como va a verse.

A un sapo se le administra la dosis de 0'04 grs. de sulfato de esparteina. Se produce un aumento de la amplitud con moderación de la frecuencia de los latidos cardíacos al igual que en el caso precedente, pero la amplitud es menos crecida que en los casos de dosis débiles. El registro gráfico a gran velocidad permite

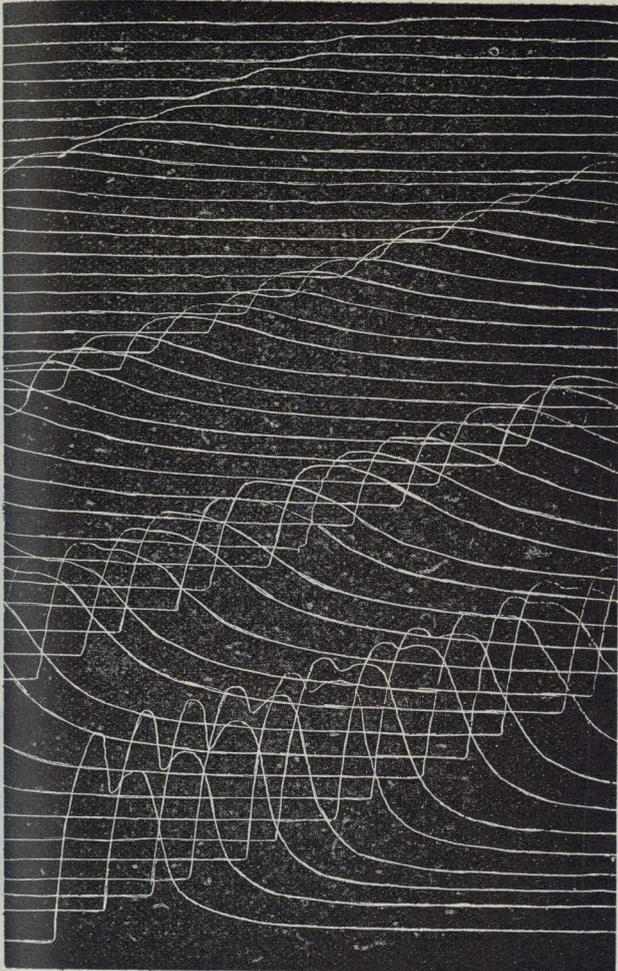


Fig. 2

Trazado de las contracciones de un gastronecemia de sapo, bajo la influencia del sulfato de esparteina, inyectado a la dosis de 0'01 gr, en el saco linfático dorsol.

comprobar el poder de contracción tónica del miocardio esparteinado, así en la aurícula como sobre el ventrículo.

En estas gráficas es fácil observar los caracteres propios de la lentitud de ritmo obtenida y se comprende la razón de esta acción moderadora por la propia forma del sístole. Este se manifiesta en el corazón esparteinado con una mayor prolongación de la meseta o vértice de su trazado. Con ello se expresa claramente que las propiedades del músculo cardíaco han sido modificadas en el sentido de su aptitud para producir presiones prolongadas sobre la masa sanguínea.

Una última experiencia fijará mejor las ideas sobre una propiedad de la esparteina, que tiene una gran importancia por lo que atañe a sus indicaciones terapéuticas y es: la prolongada duración de sus efectos sobre el músculo que ha impregnado. Tanto es así, que el retorno a la normal no ha sido observado en ninguna de nuestras observaciones antes de una hora por lo menos, aun en aquellos casos en que han sido empleadas dosis muy débiles. Es más, hemos visto prolongarse el efecto tónico hasta veinte horas, como lo

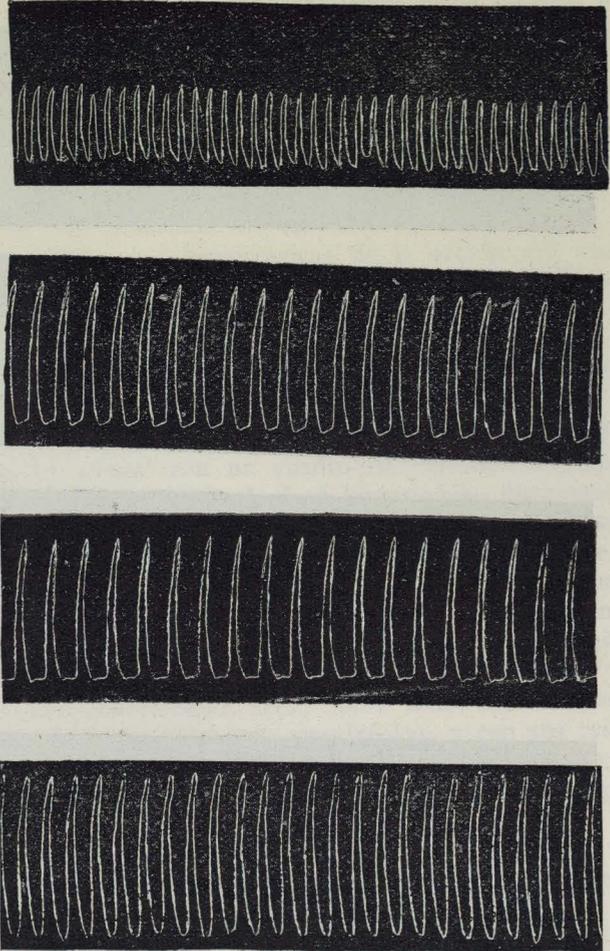


Fig. 3

Pletismograma del corazón del sapo. Velocidad del cilindro 0'602 M. por segundo, 1.—Al empezar la experiencia. 2.—20 minutos después de la inyección de 0'02 gr. de esparteina Houdé. 3.—45 minutos después de la inyección. 4—3 horas después de la inyección.

manifiesta claramente el caso siguiente a pesar de que, como es sabido, los batracios poseen una gran rapidez en el poder de eliminación.

Sobre un sapo al cual habíamos administrado una dosis de 0'04 de sulfato de Esparteina, el efecto tónico era todavía tan intenso al cabo de seis horas que no quise interrumpir el experimento. Al poner el cilindro registrador en marcha al cabo de 20 horas pude comprobar que los efectos de la esparteina apenas habían variado desde la aplicación de la inyección.

Las propiedades todas de la esparteina, tanto sobre las sistematizaciones extrínsecas del corazón, como sobre el miocardio, la presentan como dotada de propiedades efectivas para combatir la taquicardia y la dilatación cardíaca.

Creo no obstante indicar aquí la conveniencia de utilizar sulfato de esparteina muy puro siempre que se quieran estudiar sus efectos. En diferentes ocasiones he insistido sobre el efecto de disminuir la amplitud de las contracciones cardíacas que se observa en el corazón en perfusión y que precisamente en este efecto de orden tóxico debía ver el médico el me-

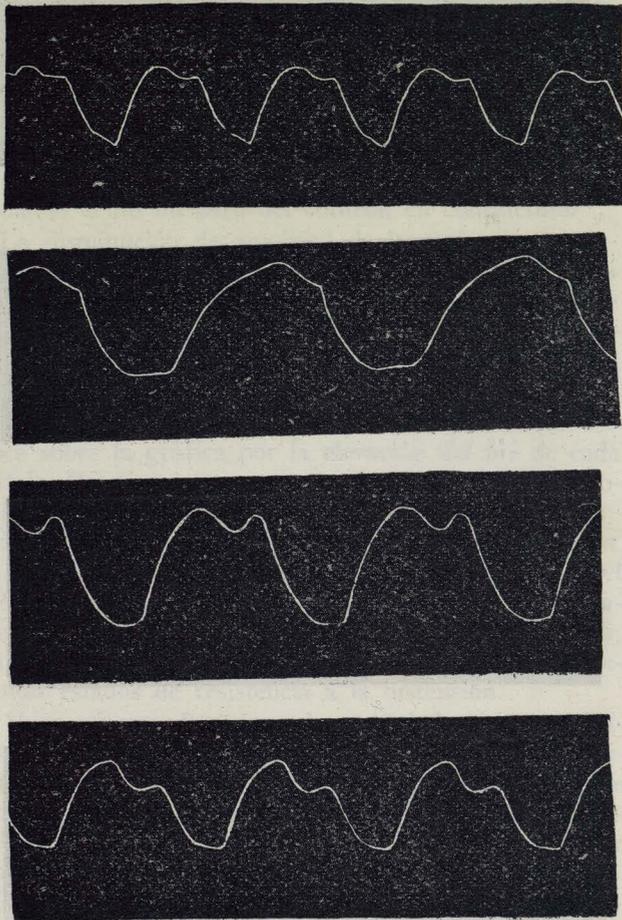


Fig. 4

Pletismograma del corazón del sapo. Velocidad del cilindro 0'013 M. por segundo. 1.—Al empezar la experiencia. 2.—Un minuto después de la inyección de 0'04 y de sulfato de esparteina Houdé. 3.—4 horas después de la inyección. 4.—5 horas después de la inyección.

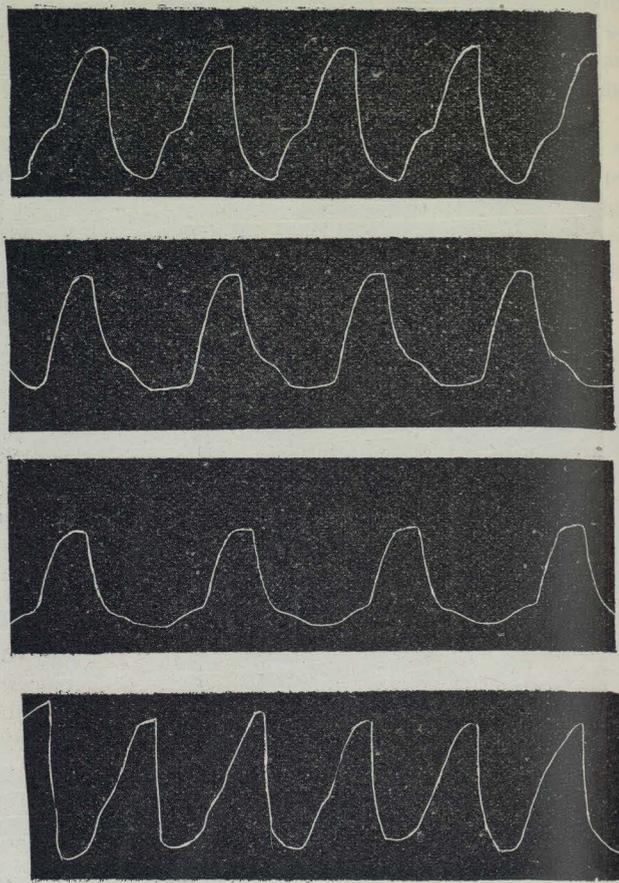


Fig. 5

Pletismograma del corazón del sapo. Velocidad del cilindro 0'013 M. por segundo. 1.—Antes de la experiencia. 2.—15 minutos después de la inyección de 0'04 gr. de sulfato de esparteina Houdé. 3.—Una hora después de la inyección. 4.—Más de 20 horas después de la inyección.

canismo de producción de los resultados útiles observados en la práctica. En definitiva la disminución de la amplitud es un hecho de contractura.

De todo ello se deduce que la dosis terapéutica se funda sobre un veneno contracturante administrado a una simple dosis tónica.

He comprobado que las esparteinas impuras determinan rápidamente el paro del corazón aun a dosis débiles. Es preciso no olvidar que la esparteina no es el solo alcaloide de la retama. La retama común, *genista scoparia*, contiene además de la Esparteina, la Sarotamina (valor 1918), la Genisteina (valor 1918), la Scoparina y muy recientemente BUSQUET (1922) ha conseguido aislar un agente vaso-constrictor por cuya potencia y por la analogía de sus propiedades puede colocarse al lado de la adrenalina. Es muy posible que la toxicidad de ciertas esparteinas sea particularmente debida a la presencia de este último principio.

Es por tanto muy conveniente no recurrir sino al sulfato de esparteina bien cristalizado. Se observa de este modo que los efectos contracturantes solo se observan a dosis elevadas y que la influencia tónica se ejerce en cambio dentro de límites más amplios antes de

llegar a determinar el paro del corazón. El empleo del producto puro a pequeñas dosis solo permite observar al principio de las experiencias el ya indicado aumento de la amplitud, cosa que no se consigue jamás observar con la mayor parte de las esparteinas del comercio.

LAS HEMORRAGIAS ENCEFÁLICAS

Sus síndromes

Trabajo de la Cátedra de Patología Médica
a cargo del profesor A. Ferrer Cagigal

por

BENITO PERPIÑA

Interno por oposición de la Clínica

La hemorragia cerebral; es con el absceso y con el tumor, el motivo de una serie de trastornos que se agrupan distintamente según las variaciones de la topografía de la lesión anatómo-patológica.

La hemorragia, a diferencia del tumor o del absceso, ofrece y este criterio era el defendido por NOTHNAGEL, la ventaja de ser una lesión generalmente de tipo esta-