

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**EFFECTO DEL CLORHIDRATO DE NYLIDRIN SOBRE LA PRESION
SANGUINEA DEL CIRCUITO MENOR
ESTUDIO EXPERIMENTAL Y CLINICO**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

OSCAR ARMANDO FONSECA C.

PREVIA LA OPCION DEL TITULO

DE

DOCTOR EN MEDICINA

SAN SALVADOR

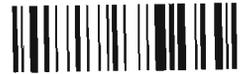
EL SALVADOR

CENTRO AMERICA

NOVIEMBRE DE 1959

S. 718
6762
959
FM.
EJ. 2

UES BIBLIOTECA CENTRAL



INVENTARIO: 10106982

061459

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Rector:

DR. NAPOLEON RODRIGUEZ RUIZ.

Secretario General:

DR. ROBERTO EMILIO CUELLAR MILLA.

Decano:

DR. JOSE KURI A.

Secretario:

DR. ANTONIO MATEU LLORT.

JURADOS QUE PRACTICARON EXAMENES

PRIVADOS DE DOCTORAMIENTO

CLINICA MEDICA:

Dr. Luis Edmundo Vásquez.
Dr. Víctor Manuel Álvarez Lazo.
Dr. Gustavo Oriani h.

CLINICA QUIRURGICA:

Dr. Luis A. Macías
Dr. Salvador Infante.
Dr. Fernando Alvarado Piza.

CLINICA OBSTETRICA:

Dr. Antonio Lazo Guerra.
Dr. José I. Mayen.
Dr. Antonio Mateu Llort.

JURADOS DE DOCTORAMIENTO PUBLICO:

PRESIDENTE: Dr. Julio Zamora.
PRIMER VOCAL: Dra. María Isabel Rodríguez.
SEGUNDO VOCAL: Dr. Pedro Sánchez García.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Ricardo S. Quesada

A la Dra. María Isabel Rodríguez.

Al Dr. Pedro Sánchez García.

Al personal Médico, Técnico y Administrativo del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Escuela de Medicina, en especial a la Srta. Lillian Vaquero. Al personal del Servicio de Cardiología del Hospital Rosales.

DEDICATORIA.

A mis padres:

Julio Fonseca

Ernestina de Fonseca.

A mi esposa:

Norma Judith Fonseca.

PLAN DE TRABAJO.

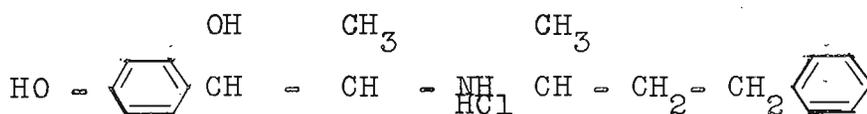
- I INTRODUCCI ON.
- II METODO .
- III RESULTADOS.
- IV DISCUSION Y COMENTARIO.
- V RESUMEN.
- VI REFERENCIAS.

INTRODUCCION.

El problema de la hipertensión del circuito menor, sea ésta aguda o de tipo crónico, es uno de los más importantes en la práctica médica y quirúrgica.

En el afán de hallar un medicamento que combatiera eficazmente la hipertensión pulmonar, enfocamos nuestra atención en el Clorhidrato de Nylidrin, droga que por sus propiedades de vasodilatador arteriolar muy bien demostradas (1-2-3) creímos que podía llegar a ser el medicamento de elección en éstos casos.

El Clorhidrato de Nylidrin, conocido en el comercio con el nombre de Arlidín, "es un polvo blanco cristalino, cuya fórmula estructural es la siguiente:



1-(p-hidroxifenil)-2-(1-methyl-3-fenilpropilamino) propanol-hidrocloreto.

Administrada oral o parenteralmente a animales de laboratorio, causa un aumento en el débito cardíaco, aumento del flujo sanguíneo en la piel y músculos y un ligero descenso en la presión arterial media. La acción vasodilatadora periférica del Arlidín y la respuesta depresora parece ocurrir por vía inhibitoria simpaticomimética.

La toxicidad aguda y crónica fué encontrada de ser de orden bajo. La dosis letal en ratones es mayor que 250 mgr. x kilo de peso. El compuesto parecer lentamente metabolizado en el cuerpo." (4)

Estudiando la fórmula estructural del Arlidín encontramos que

zamiento o supresión de las funciones fenólicas y a veces la simple modificación de la posología, pueden lograr invertir el tipo de acción farmacológica (7).

Si las arterias pulmonares se comportan como los vasos arteriales periféricos, el Arlidín teóricamente podría hacer descender la presión pulmonar ya sea en casos agudos, en los que se deba a una constricción espasmódica de todo el árbol arterial pulmonar, o en casos crónicos, en los que aún cuando la causa determinante de la hipertensión sea otra, el factor de vasoconstricción es coadyuvante en el mantenimiento de dicha hipertensión; en ambos casos, una vasodilatación arteriolar sería la solución para mejorar éste trastorno.

Así pues, consideramos justificada la tarea de iniciar la investigación en el terreno experimental y de ser posible, en la clínica.

METODO.

Dividimos nuestro trabajo en tres partes, dos de ellas de carácter experimental y una de ellas de carácter clínico.

En las dos primeras partes, las experimentales, probamos la droga en perros; la primera de ellas se hizo en animales con presión pulmonar normal, y en la segunda, aumentamos artificialmente la presión del circuito menor para estudiar el efecto de la droga en éstas condiciones. La tercera parte fué de tipo clínico y en ella estudiamos el efecto del medicamento en sujetos humanos.

la. Parte.

Se hizo tres experimentos empleando perros cuyo peso fluctuó entre cuatro y diez kilos. Se les anestesió con Nembutal Sódico (35 mgr. x kilo) por vía intraperitoneal. Se utilizó Arlidín en dosis de 3 mgr. x kilo de peso.

Después de probar varios métodos para la inyección y el registro de las presiones directamente de la Arteria Pulmonar, optamos por el método siguiente: Se practicó apertura del tórax bajo respiración artificial. Se hacía una ventana en el pericardio para la disección de la arteria, y una vez expuesta, se hacía una punción con una aguja # 14 de paredes delgadas, a través de la cuál se introducía un catéter de Polietileno, que estaba conectado a un transductor de presiones. (Stathan No. P23AA) hasta colocarlo en una rama gruesa de la arteria. Ya instalado todo el sistema, se hacía un registro inicial de la presión pulmonar hasta conseguir una curva -

estable; al mismo tiempo se registraba el Electrocardiograma por medio de electrodos convenientemente colocados. Para el registro tanto de fenómenos mecánicos como eléctricos, se utilizó el Polígrafo Grass y otras veces el Dynograph Offner.

Una vez obtenidos los registros de control se procedía a la inyección de la droga, directamente a la arteria pulmonar, por medio de una válvula de tres vías colocadas entre el catéter y el traductor de presiones. Después de lavar el catéter con suero fisiológico heparinizado, para estar seguros de que toda la dosis había pasado a la arteria, se conectaba de nuevo el registro de las presiones y se obtenía las curvas continuamente, a veces hasta por espacio de dos horas.

2a. Parte.

Se hizo cinco experimentos, empleando perros cuyo peso fluctuó entre cinco y veinte kilos; en ellos elevamos artificialmente la presión del circuito menor produciendo un estado anoxémico. (5-6) Para ello hicimos respirar al animal una mezcla de O_2 al 5% en NO_2 (Oxido Nitroso).

El método fué el siguiente : Después de obtener una curva satisfactoria de la presión normal del perro, por un procedimiento similar al de la primera parte, se procedía a conectar el tubo traqueal al aparato de anestesia y a hacerlo respirar la mezcla de gases ya mencionada; constantemente registrabamos la curva de presión, dándonos cuenta de como iba ésta elevandose. Cuando ya creíamos que había subido hasta el máximo, procedíamos a la inyección de Clorhi-

drato de Nylidrin y a registrar de nuevo las presiones.

3a. Parte.

En ésta última parte ensayamos la droga en cinco sujetos humanos cuyas edades fluctuaron entre dieciocho y treinticinco años. Se escogió pacientes en los cuáles estábamos seguros que no había Patología Pulmonar ni Cardíaca que pudiera haber alterado la presión -- del circuito menor. La noche anterior al procedimiento se les ^Xdaba con Fenobarbital Sódico a dosis de 0.10 gr. por vía oral; en la mañana se repetía la dosis del sedante y se les llevaba al laboratorio en ayunas. En ellos usamos una dosis única de 5 mgr. sin tomar en cuenta su peso.

El método usado fué el siguiente: 1o.- Disección de una vena superficial del pliegue del codo e introducción por ella de un catéter (# 7-8) conectado a un traductor de presiones (Stathan #P23AA) hasta colocarlo en el tronco de la arteria pulmonar. 2o.- Registro inicial de la presión pulmonar y consumo de oxígeno durante cinco minutos.- 3o.- Inyección de 5 mgr. de Clorhidrato de Nylidrin directamente en la arteria pulmonar a través del catéter. 4o.- Registro de la presión pulmonar cada cinco minutos. 5o.- Registro del consumo de oxígeno después de quince minutos de la inyección de la droga, y nuevamente a la media hora de la inyección.

Durante toda la experiencia se registraba el electrocardiograma del paciente y las presiones sistémicas por medio de una aguja introducida en la arteria femoral y conectada a un traductor de presiones

Para el registro de presiones y electrocardiograma en éstos procedimientos se utilizó un Poly Viso Sanborn de cuatro canales.

RESULTADOS.Parte 1.

Como puede observarse en el cuadro # 1, el Arlidín no produjo variaciones de importancia; después de una discreta alza inicial, que duró aproximadamente quince segundos, la presión retornó a su nivel inicial. (Fig. # I)

CUADRO No. 1

EFEECTO DE LA INYECCION DE ARLIDIN EN LA
PRESION PULMONAR DE PERROS NORMOTENSOS.

Perro No.	Presión de Control	Arlidín en Tronco Pulm.	Presión Inmediata.	10 Minutos después	20 Minutos después.
1	55/15	3 mgr/Kg.	55/15	55/15	55/15
2	42/8	3 mgr/Kg.	50/10	30/10	40/5
3	50/10	3 mgr/Kg.	70/10	60/10	60/10

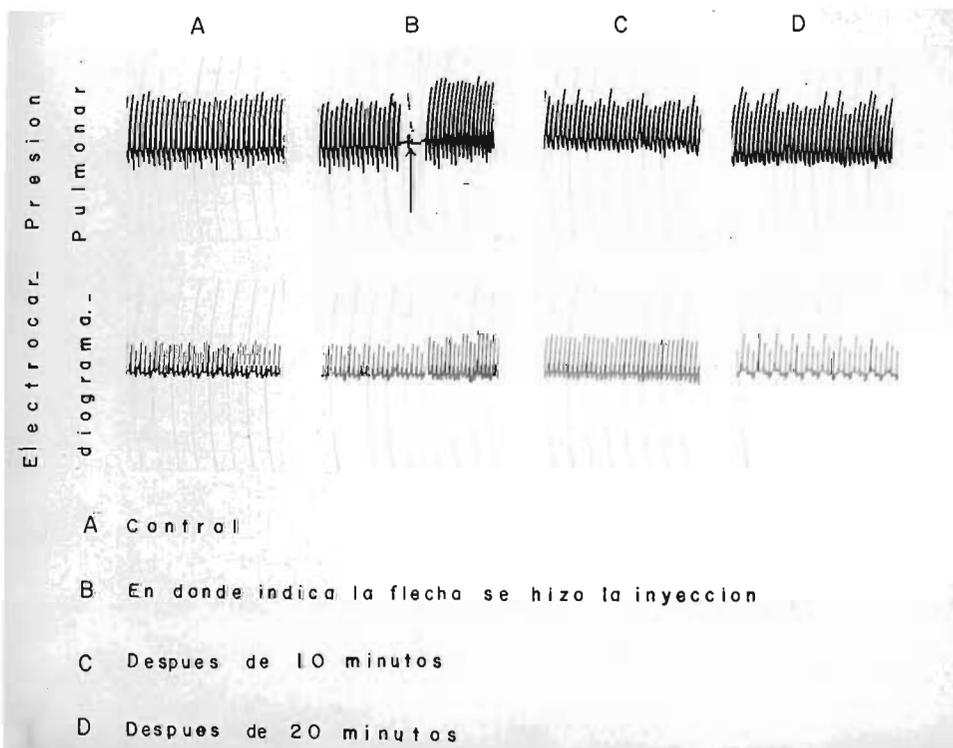


Fig. #1. Experimento demostrativo de los efectos de la inyección de 3 mgr/Kg. de Arlidín en la arteria pulmonar (indicada en la flecha) de perros normotensos pulmonares.

Parte 2.

Los efectos de la inyección de Arlidin en el tronco de la arteria pulmonar, están sumariados en el cuadro No. 2. Como puede verse, la droga produjo, en los casos en donde se registró, una alza inicial de la presión sistólica, que fué considerable, pero de corta duración (15 seg. aproximadamente); la presión diastólica en cambio, mostró una ligera tendencia a bajar. Cinco minutos después, en cuatro casos, hubo un franco descenso de ambas presiones, al compararlas con las obtenidas después de 10 minutos de anoxia. (Fig. # 2).

En un caso (# 3), el efecto fué completamente opuesto, a pesar de haber inyectado solamente la mitad de la dosis acostumbrada; en el observamos la subida inicial y el descenso consiguiente de la presión sistólica, pero aquí, en vez de continuar descendiendo, se mantuvo alta, Este mismo resultado se repitió al inyectar dos nuevas dosis de la droga, cuando habíamos visto que la presión se había mantenido estable. La presión diastólica mostró siempre la tendencia a bajar a los cinco minutos de la inyección había llegado a cero

CUADRO # 2.

EFEECTO DE LA INYECCION DE ARLIDIN EN LA PRESION PULMONAR
DE PERROS HIPERTENSOS PULMONARES.

Perro No.	Presión Pulmo- nar Normal.	Presión Pulmo- nar, después 10 min. Anorexia	Inyección Arlidín	Presión Inmediata	5 Minutos después
1	20/7	47/17	3mgr/Kg.	53/12	25/12
2	12/5	26/10	3mgr/Kg.	--	10/7
3	35/5	60/8	1.5mgr/Kg.	90/5	70/0
4	17/7	40/20	3mgr/Kg.	75/10	20/6
5	20/5	40/7	3mgr/Kg.	--	5/0

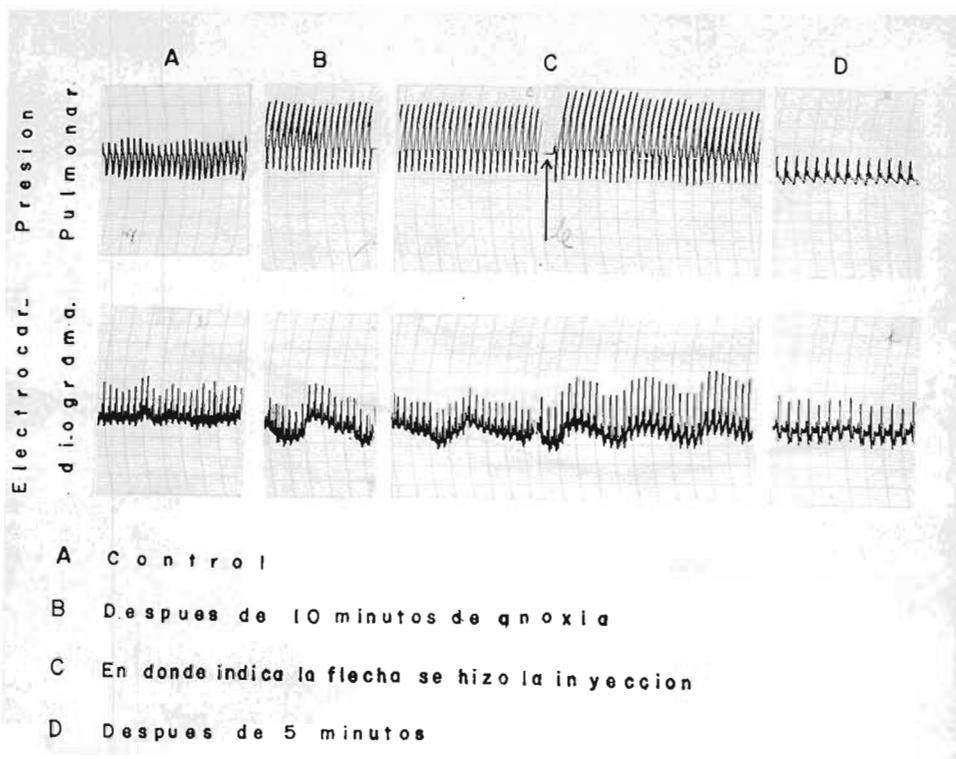


Fig. # 2 . Experimento demostrativo de los efectos de la inyección de 3 mgr/Kg. de Arlidín en la arteria pulmonar, de perros hipertensos pulmonares. (Indicada en la flecha.)

Parte 3.

Los efectos de la inyección de cinco miligramos de Arlidín, directamente en la arteria pulmonar, son sumariados en el cuadro # 3. A los diez minutos de la inyección, la presión pulmonar había sufrido una ligera caída, observada principalmente en la presión sistólica, siendo la baja diastólica menos manifiesta; a los veinte minutos, las presiones se mantenían más o menos estables; a los treinta minutos, se nota que la caída ha sido muy discreta. La presión sistémica sufrió caídas de más importancia y en ninguno de los casos retornó a las cifras de control al cabo de treinta minutos.

CUADRO # 3.

EFFECTOS DE LA INYECCION DE ARLIDIN EN LAS PRESIONES SISTEMICA
Y PULMONAR DE SUJETOS HUMANOS.

Caso No.	Control		Inyección Arlidín	10 min. después		20. min después		30min. Desp	
	TA.	P.P.		TA.	P.P.	TA.	P.P.	TA.	P.P.
1	<u>155</u> 95	<u>19</u> 11	5 mgr.	<u>140</u> 70	<u>17</u> 12	<u>140</u> 80	<u>19</u> 15	<u>135</u> 60	<u>18</u> 13
2	<u>130</u> 60	<u>15</u> 6	5 mgr.	<u>108</u> 55	<u>10</u> 5	<u>100</u> 50	<u>10</u> 4	<u>100</u> 50	<u>10</u> 5
3	<u>140</u> 60	<u>38</u> 21	5 mgr.	<u>130</u> 70	<u>36</u> 23	<u>140</u> 70	<u>42</u> 31	<u>135</u> 70	<u>46</u> 33
4	<u>110</u> 75	<u>20</u> 9	5 mgr.	<u>100</u> 60	<u>16</u> 5	<u>100</u> 70	<u>16</u> 5	<u>100</u> 75	<u>16</u> 5
5	<u>165</u> 80	<u>14</u> 3	5 mgr.	<u>150</u> 70	<u>10</u> 1.5	<u>165</u> 70	<u>10</u> 8	<u>165</u> 70	<u>10</u> 5

DISCUSION Y COMENTARIO.

Consideramos de interés señalar, en primer término, que el Arlidín mostró un amplio margen de seguridad para su uso. Dentro de los límites utilizados no se observó efectos tóxicos.

Un comportamiento diferente pudimos observar en la respuesta de los casos normales, sea experimentales o clínicos, con el lote de perros hipertensos pulmonares.

La no variación de presión en los grupos de perros normales y en los casos clínicos, presenta una diferencia interesante en el efecto de la droga sobre las estructuras vasculares arteriales pulmonares, con su acción sobre los vasos arteriales periféricos. En otras palabras, el Arlidín ha mostrado en manos de otros investigadores (3-4) y lo pudimos confirmar en nuestros experimentos, un efecto hipotensor moderado, que puede ser explicado como la consecuencia de la vasodilatación periférica. Sin embargo, éste efecto no aparece en los vasos pulmonares normales, lo cuál viene a proporcionarnos un ejemplo del diferente comportamiento que pueden tener, frente a los mismos agentes, las distintas estructuras vasculares. Cabe traer a cuenta la discusión, aún actual, acerca de la estructura vascular pulmonar, según la cual se señala que en el circuito pulmonar no existen estructuras arteriolas propiamente dichas (9) sino que serían arterias de menor calibre que pasan directamente a capilares. Quedaría en el terreno de la discusión, el planteamiento de si esa es la razón por la cual, en casos como los nuestros, el comportamien

to del lecho vascular pulmonar es diferente del lecho sistémico.

Es interesante insistir en los resultados obtenidos en nuestros casos con hipertensión pulmonar producida por anoxia; en estos casos el Arlidín produjo un descenso franco de la presión pulmonar.

Esto nos planteó la necesidad de investigar la misma droga en casos clínicos con hipertensión pulmonar. Lamentamos no poder proporcionar estos datos, pero al momento, por dificultades de laboratorio, este estudio no pudo ser llevado a cabo. Sin embargo, es nuestra opinión que este trabajo debe ser realizado tan pronto como pueda disponerse de las facilidades necesarias, antes de poder dar una opinión definitiva sobre el valor terapéutico del Arlidín para combatir la hipertensión pulmonar.

Consideramos este estudio como una modesta colaboración a los trabajos experimentales de nuestro país, aunque pequeño puede servir de base a futuras investigaciones.

RESUMEN.

- 1o. Se presenta un estudio experimental y clínico sobre los efectos del Clorhidrato de Nylidrin en la circulación menor, tanto en perros como en sujetos humanos normotensos, y en perros -- con hipertensión pulmonar por anoxia.
- 2o. Los efectos de la droga en los casos con presión normal fueron similares, tanto en perros como en humanos: después de una subida inicial, las presiones volvían a su nivel original.
- 3o. Los efectos de la droga en los casos con hipertensión pulmonar fueron más marcados: después de la subida inicial, la presión descendió y se mantuvo en niveles por debajo de la cifra inicial.
- 4o. Se recomienda un estudio de la droga en sujetos humanos hipertensos pulmonares antes de poder dar opinión definitiva respecto a su valor terapéutico.

REFERENCIAS.

- 1.- Arlidín en el tratamiento de las Enfermedades Vasculares Periféricas. Hugh L. Murphy, M.D., and David H. Klasson, M.D., New York State Journal of Medicine, Vol 57, No. 11, 1908-1910, Jun 1957.
- 2.- Medidas vasodilatadoras en el tratamiento de las Enfermedades Vasculares Periféricas. David H. Klasson, M.D., Journal of -- the American Geriatrics Society, Vol. 6, No. 1, Jun 1958.
- 3.- Estudios con Dilatol (Arlidín) una substancia vasodilatadora. A. G. Ridell M. B., M. Steel, M.D., y J. M. McCoy M.S. Angiology, Vol 5, No. 4, August 1954.
- 4.- Principios Farmacológicos de la Medicina Práctica. Krantz and Carr. William and Wilkins, Baltimore 1958.
- 5.- Observations on the Effects of Hypoxia on the Pulmonary Vascular bed. Helen N. Duke. J. Physiol. 1957-135, 45-51.
- 6.- Effects of Anoxia on Pressure, Resistance, and Blood Volume of Pulmonary Vessels. Aviado, Cerletti, Alanis. Am. J. Physiol 1952-169-460-470.
- 7.- Relación de Estructura entre Substancias Simpaticomiméticas y Simpaticolíticas. D. Bovet y F. Bovet-Nitti. Actualités Pharmacologiques, Sixieme Série, 1953-25, 47.
- 8.- Comunicación personal del Dr. Sánchez García, P.
- 9.- Brenner, O: Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. Arch. Int. Med., 56: 211-237, 1935.