

## Valoración hemodinámica de la administración oral del 5-mononitrato de isosorbide

HERNAN C. DOVAL\*  
JUAN G. KRAUSS  
Sr. JULIO YURRAMENDI  
Servicio de Cardiología,  
Hospital Italiano de Buenos Aires.

\* Para optar a Miembro Titular.

Recibido para su publicación: 4/1984  
Aceptado: 5/1984

*En 16 pacientes se estudió el efecto de 40 mg de 5-mononitrato de isosorbide por vía oral sobre la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (PA) y presión pulmonar (PP), en posición acostado y sentado. Se efectuaron dos registros basales que se repitieron a los 15 y 30 minutos, y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas. Se efectuó un registro continuo de la presión de la arteria pulmonar en posición acostado, entre la administración de la droga y el primer registro completo de los 15 minutos; a los 5 minutos se observó un descenso significativo de la PP sistólica y diastólica. El valor de la FC aumentó alrededor de 4 latidos/minuto a partir de los 15 minutos y se mantuvo durante las 8 horas. La caída de la PA acostado y sentado siguió una curva similar pero más acentuada en la posición sentado. La PA sistólica disminuyó significativamente a los 15 minutos, fue máxima a los 30 minutos y se mantuvo igual 5 horas, comenzando a elevarse a la sexta y séptima horas, con normalización a las 8 horas. La PA diastólica no sufrió variaciones significativas en posición acostado y sí lo hizo entre los 15 minutos y las 2 horas en posición sentado. Las PP sistólicas, diastólicas y medias, acostado y sentado, se mantuvieron significativamente bajas durante 7 horas.*

Se ha demostrado en la última década que los "nitritos por vía oral" son efectivos para aumentar el lecho venoso de capacitancia, produciendo redistribución de la volemia con aumento de la cantidad de sangre en el lecho venoso periférico.

La redistribución de la volemia produce una disminución de la precarga ventricular izquierda; una de las maneras de medirlo es mediante el descenso de la "presión capilar pulmonar" o, en ausencia de hiperresistencia, de la "presión diastólica" de la arteria pulmonar.

Los trabajos publicados sobre el efecto hemodinámico del dinitrato de isosorbide por vía oral demuestran que la duración máxima de dicho efecto es de 4 a 5 horas,<sup>2-6</sup> pero comienza a disminuir a partir de la primera a segunda hora.

La droga ideal para el tratamiento crónico de los pacientes con falla de bomba debe caracterizarse por un rápido comienzo de acción, efecto prolongado y uniforme. Ante la posibilidad de que un nuevo nitrito (el 5-mononitrato de isosorbide) reúna estas condiciones, se realizó un ensayo clínico con esta droga.

Dirección postal:  
Servicio de Cardiología  
Hospital Italiano  
Gascón 450  
(1181) Buenos Aires  
Argentina

### MATERIAL Y METODO

La población estuvo constituida por 16 pacientes en los que se

Tabla 1  
Frecuencia cardíaca (n = 16)

	Basal		Minutos			Horas								DS
	1	2	15	30	60	2	3	4	5	6	7	8		
Acostado	83,8	84,4	86,8	88,0	87,8	85,9	87,7	87,8	89,2	88,9	88,4	88,4	3,2	
				*	*		*	*	**	**	**	**		
Sentado	85,6	85,4	88,9	89,9	89,8	88,1	89,8	90,5	89,7	90,5	90,9	90,7	3,3	
			*	**	**		**	**	**	**	**	**		

\*:  $p < 0,05$

\*\* :  $p < 0,01$

Test "t" de Dunnett (contraste de valores medios versus segunda determinación del basal)

realizó cirugía cardíaca a cielo abierto: 9 puentes aortocoronarios y 7 reemplazos valvulares.

Todos los pacientes tenían colocados, según la sistemática del Servicio, un catéter en la arteria pulmonar y otro en la arteria radial; luego de 48 a 72 horas de la operación, y habiéndose evaluado que el paciente se encontraba con valores hemodinámicos estables, se realizó el ensayo con el 5-mononitrato de isosorbide.

Durante el período de ensayo con el nuevo nitrato, los pacientes no recibieron drogas vasoactivas, digital, diuréticos, ni otros vasodilatadores.

Se midieron la presión arterial sistólica, diastólica y media, acostado y sentado, y la presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media en posición acostado y sentado (la presión diastólica pulmonar se consideró homóloga a la presión capilar pulmonar, ya que ningún paciente tenía gradiente de presiones entre ellas), utilizándose transductores Statham P 23 D y un registrador Gould de tres canales. Como referencia para el cero de presión se utilizó la línea axilar media en posición de decúbito dorsal y una línea horizontal al ángulo de Louis en posición sentado.

Todas estas mediciones se repitieron en los dos registros basales separados entre sí por 15 a 30 minutos; se administraron 40 mg de 5-mononitrato de isosorbide por vía oral y se

repitieron los mismos registros a los 15 y 30 minutos, y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas.

Se realizó un registro continuo de la presión de la arteria pulmonar a baja velocidad en el período que medió entre la administración de la droga y el primer registro completo a los 15 minutos, en 15 de 16 pacientes, debido a que uno de los registros no se pudo utilizar por fallas técnicas. El registro continuo permitió establecer con precisión el momento en que comenzaba a descender la presión pulmonar; para poder graficar este efecto se seleccionaron las mediciones de los 5 y 10 minutos.

Los datos fueron analizados estadísticamente mediante un "análisis de varianza con bloques al azar", donde cada paciente constituyó un bloque.

Se utilizó como valor de desvío estándar (DS) la raíz cuadrada del cuadrado medio del residuo del análisis de varianza con separación por bloques, y es el mismo para todos los valores involucrados de cada variable.

Mediante el test "T" de Dunnett,<sup>1</sup> de comparaciones múltiples, se compararon los valores medios de cada uno de los controles posteriores versus el segundo valor basal. La comparación del primero y segundo valor basal permitió asegurar la reproducibilidad de dicho valor.

## RESULTADOS

La frecuencia cardíaca aumentó a partir de los

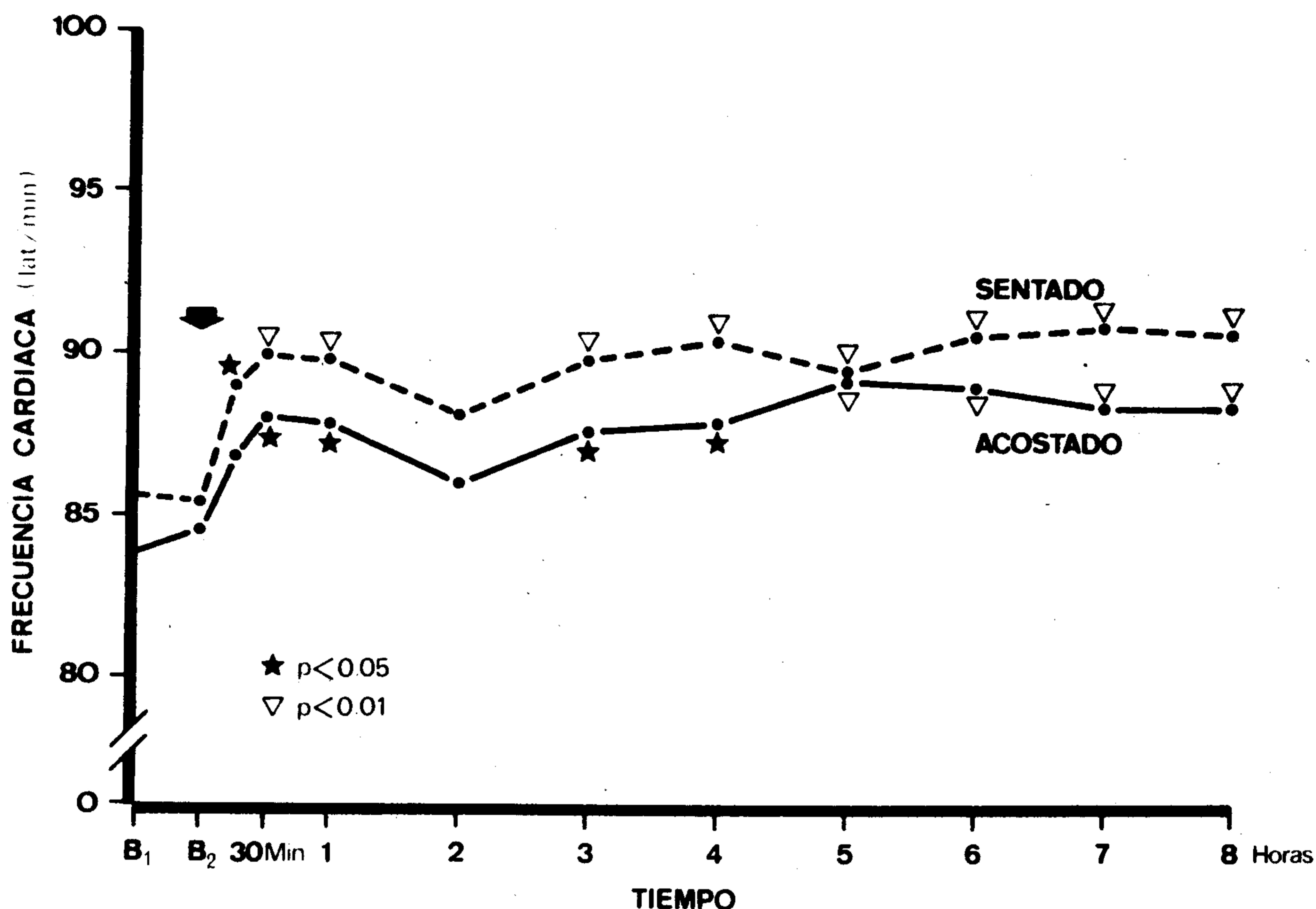


Fig. 1

15 minutos en posición sentada y de los 30 minutos en decúbito dorsal, manteniéndose hasta las ocho horas del estudio (Tabla 1, Fig. 1). El aumento fue solamente del orden de las 4 pulsaciones/minuto.

La presión arterial sistólica en decúbito dorsal disminuyó significativamente ( $p < 0,01$ ) a partir de los 15 minutos, manteniéndose en esos niveles hasta las 5 horas, cuando comenzó a elevarse nuevamente [valores moderadamente significativos ( $p < 0,05$  a la sexta y séptima horas)], hasta equipararse con el valor basal, a las 8 horas (Tabla 2, Fig. 2).

La presión arterial diastólica acostado no mostró prácticamente cambios, salvo el de las

dos horas, que se encontró moderadamente disminuido ( $p < 0,05$ ).

La presión arterial media, en decúbito dorsal, se comportó en forma similar a la presión sistólica (Tabla 2, Fig. 2). La presión arterial sistólica sentado mostró la misma variación, pero más acentuada que en las mediciones acostadas; descendió significativamente ( $p < 0,05$ ) a partir de los 15 minutos hasta las 5 horas (Tabla 2, Fig. 2).

En posición sentado, la presión arterial diastólica disminuyó a partir de los 15 minutos y se mantuvo disminuida ( $p < 0,05$ ) solamente hasta las dos horas (Tabla 2, Fig. 2). Nuevamente la presión arterial media, ahora en posición sentado, respondió en forma similar a la

Tabla 2  
Presión arterial (n = 16)

	Basal		Minutos			Horas								DS
	1	2	15	30	60	2	3	4	5	6	7	8		
Pres. arter. sentado	Sistólica	118,9	118,6	109,8 **	104,9 **	105,3 **	106,2 **	106,2 **	107,0 **	110,0 **	111,6 *	111,4 *	111,3	7,2
	Diastólica	66,2	66,4	63,9	63,1	64,1	61,3 *	63,5	64,0	66,3	64,6	66,4	70,0	4,4
	Media	89,6	89,9	84,3 *	80,4 **	80,3 **	80,6 **	81,9 **	82,5 **	84,9 *	84,5 *	85,4 *	89,2	5,1
Pres. arter. acostado	Sistólica	114,7	115,5	99,7 **	97,3 **	99,5 **	101,4 **	103,4 **	104,8 **	106,6 *	109,0	110,5	114,4	8,0
	Diastólica	65,4	65,9	59,3 **	59,8 **	60,0 **	59,4 **	62,6	61,9	63,9	64,4	65,6	67,8	4,9
	Media	85,7	85,6	76,8 **	75,3 **	76,6 **	76,8 **	79,8 *	80,8 *	82,6	83,6	85,1	87,9	5,6

\*:  $p < 0,05$

\*\* :  $p < 0,01$

Test "t" de Dunnet (contraste de valores medios versus segunda determinación del basal)

presión arterial sistólica (Tabla 2, Fig. 2).

El análisis de los resultados de la medición de la arteria pulmonar se efectuó en 15 pacientes, pues uno no poseía los valores de 5 y 10 minutos de la presión pulmonar acostado. Puede observarse que a partir de los 5 minutos se manifestó un descenso significativo de la presión arterial pulmonar sistólica y diastólica en posición acostada, que se mantuvo hasta las 7 horas (Tabla 3, Fig. 3). Lo mismo ocurrió con la presión pulmonar media acostada registrada a partir de los 15 minutos. En cuanto a la presión arterial pulmonar en posición sentado, se detectó un descenso a partir de los 15 minutos, que fue el primer registro, y se mantuvo hasta las 5 horas para la presión pulmonar sistólica, hasta las 6 horas para la presión pulmonar diastólica y hasta

las 7 horas en el caso de la presión pulmonar media (Tabla 3, Fig. 3).

## DISCUSION

Este protocolo de estudio se diseñó para conocer el comienzo, momento máximo y duración del efecto hemodinámico sobre la precarga producidos por 40 mg de 5-mononitrato de isosorbide por vía oral.

El registro continuo de las presiones pulmonares en posición decúbito dorsal nos permitió reconocer que ya a los 5 minutos existe un descenso significativo de la presión diastólica pulmonar. En este momento, 8 de 15 pacientes (53%) habían descendido 2 mmHg o más la pre-

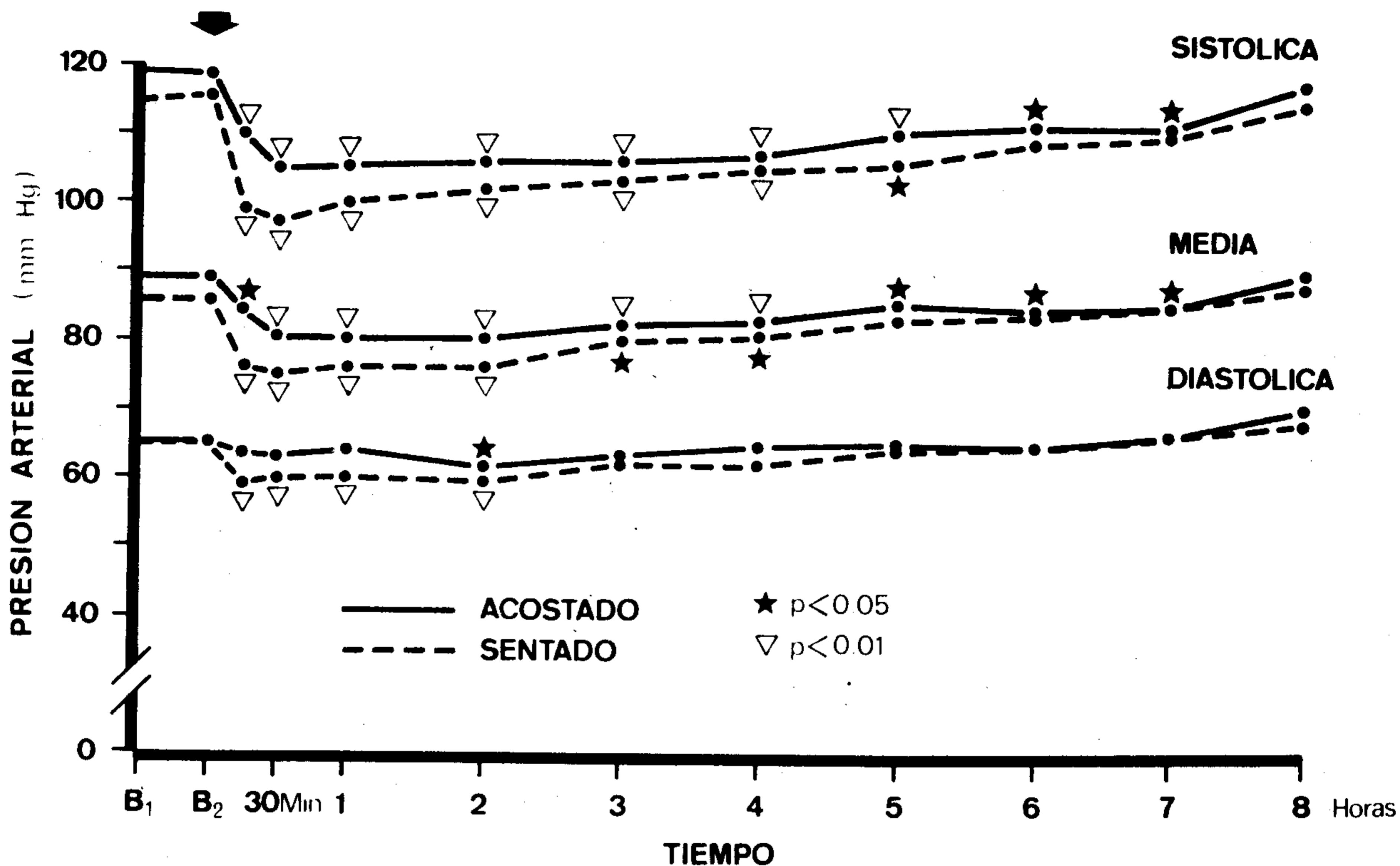


Fig. 2

sión diastólica pulmonar y a los 10 minutos ya lo habían hecho 12 pacientes (80% del total).

El efecto máximo de la droga se observó en forma homogénea a los 30 minutos, ya sea al considerar el aumento de la frecuencia cardíaca, o la caída de la presión sistólica arterial (sentado y acostado) y presión diastólica pulmonar (sentado y acostado). En posición sentado la variación de los parámetros considerados fue estadísticamente significativa hasta las 6 horas, y en posición acostado se prolongó 7 horas. Además es necesario destacar que luego del efecto máximo los parámetros se mantuvieron estables en el transcurso de las 6 horas y comenzaron a normalizarse, hasta llegar a valores similares a los basales, a las 8 horas.

Realizando un análisis comparativo de estos hallazgos con los efectos hemodinámicos publicados del dinitrato de isosorbide por vía oral, encontramos lo siguiente.

La frecuencia cardíaca no varió significativamente con la ingestión de 20 mg de dinitrato de isosorbide por vía bucal en los trabajos de Franciosa y colaboradores,<sup>2</sup> Williams y colaboradores,<sup>3</sup> Hardarson y colaboradores,<sup>4</sup> y tampoco en el de Bussmann y colaboradores,<sup>5</sup> que utilizan una dosis de 10 mg inicial y a los 30 minutos otra dosis suplementaria de 20 mg. En nuestro trabajo se observó un aumento leve de la frecuencia cardíaca, que tuvo valor estadístico, pero sólo fue de 4 latidos/minuto.

Con el dinitrato de isosorbide oral, el momento de aparición de la máxima caída de la presión arterial sistólica acostado fue más tardío: ocurrió a la hora en el trabajo de Franciosa y colaboradores,<sup>2</sup> Williams y colaboradores,<sup>3</sup> y a las dos horas en el de Hardarson y colaboradores.<sup>4</sup>

Con el 5-mononitrato de isosorbide la presión arterial diastólica acostado no sufrió cambios significativos, al igual que lo publicado por

Tabla 3  
Presiones pulmonares

	Basal		Minutos						Horas						DS	
	1	2	5	10	15	30	60	2	3	4	5	6	7	8		
Pres. pulm. acostado	Sistólica	38,9	38,7	35,5 *	33,8 **	30,9 **	29,1 **	29,4 **	30,5 **	29,8 **	31,0 **	32,7 **	33,7 **	35,7 *	36,4	2,9
	Diastólica	16,9	17,0	14,9 **	13,8 **	12,9 **	11,8 **	11,6 **	11,7 **	11,4 **	11,7 **	12,1 **	12,5 **	14,2 **	15,7	1,4
	Media	23,8	23,6	—	—	18,5 **	17,3 **	17,2 **	17,6 **	17,1 **	17,7 **	18,4 **	18,5 **	20,8 **	22,1	1,6
Pres. Pulm. sentado	Sistólica	29,5	28,7	—	—	21,1 **	19,7 **	20,7 **	21,5 **	22,4 **	23,2 **	24,1 **	24,9	26,1	17,1	2,8
	Diastólica	9,2	9,1	—	—	6,0 **	5,5 **	5,5 **	5,8 **	5,5 **	6,0 **	5,9 **	6,5 **	8,0	8,8	1,5
	Media	15,4	15,3	—	—	11,1 **	10,3 **	10,6 **	11,1 **	11,1 **	11,7 **	11,6 **	12,1 **	13,5 *	14,5	1,6

\*:  $p < 0,05$

\*\* :  $p < 0,01$

Test "t" de Dunnet (contraste de valores medios versus segunda determinación del basal)

Hardarson<sup>4</sup> con el dinitrato de isosorbide, aunque algunos autores notaron una leve disminución.<sup>2</sup>

La presión arterial media acostado siguió a las variaciones de la presión arterial sistólica cuando utilizamos el 5-mononitrato de isosorbide, al igual que lo publicado para el dinitrato de isosorbide.

El dinitrato de isosorbide oral produce un descenso de la presión diastólica pulmonar a los 5 minutos en algunos pacientes, siendo significativo a los 20 minutos, con un descenso de 3 mmHg;<sup>2</sup> el efecto comienza a disminuir entre una y dos horas y desaparece luego de las cuatro y media a cinco horas. El 5-mononitrato de isosorbide, como se ha referido en los resultados, produce un descenso significativo a los 5 minu-

tos; el máximo ocurre a los 30 minutos y dura en forma estable hasta las 6 horas; comienza a descender a la séptima hora, con valores todavía estadísticamente significativos, y recién desaparece el efecto a las ocho horas.

Las diferencias halladas entre el 5-mononitrato de isosorbide y el dinitrato de isosorbide pueden deberse a su distinta farmacocinética. El dinitrato de isosorbide se inactiva metabólicamente en una proporción elevada al pasar por la pared intestinal y el hígado (efecto de primer pasaje), siendo menos activo por vía oral que sublingual o intravenosa, y existiendo, por lo tanto, gran dispersión en la concentración sanguínea con ausencia de correlación proporcional entre dosis, concentración y efecto.

Su acción se debe a tres compuestos que aumentan progresivamente en sangre: la droga madre, el dinitrato de isosorbide, de corta vida

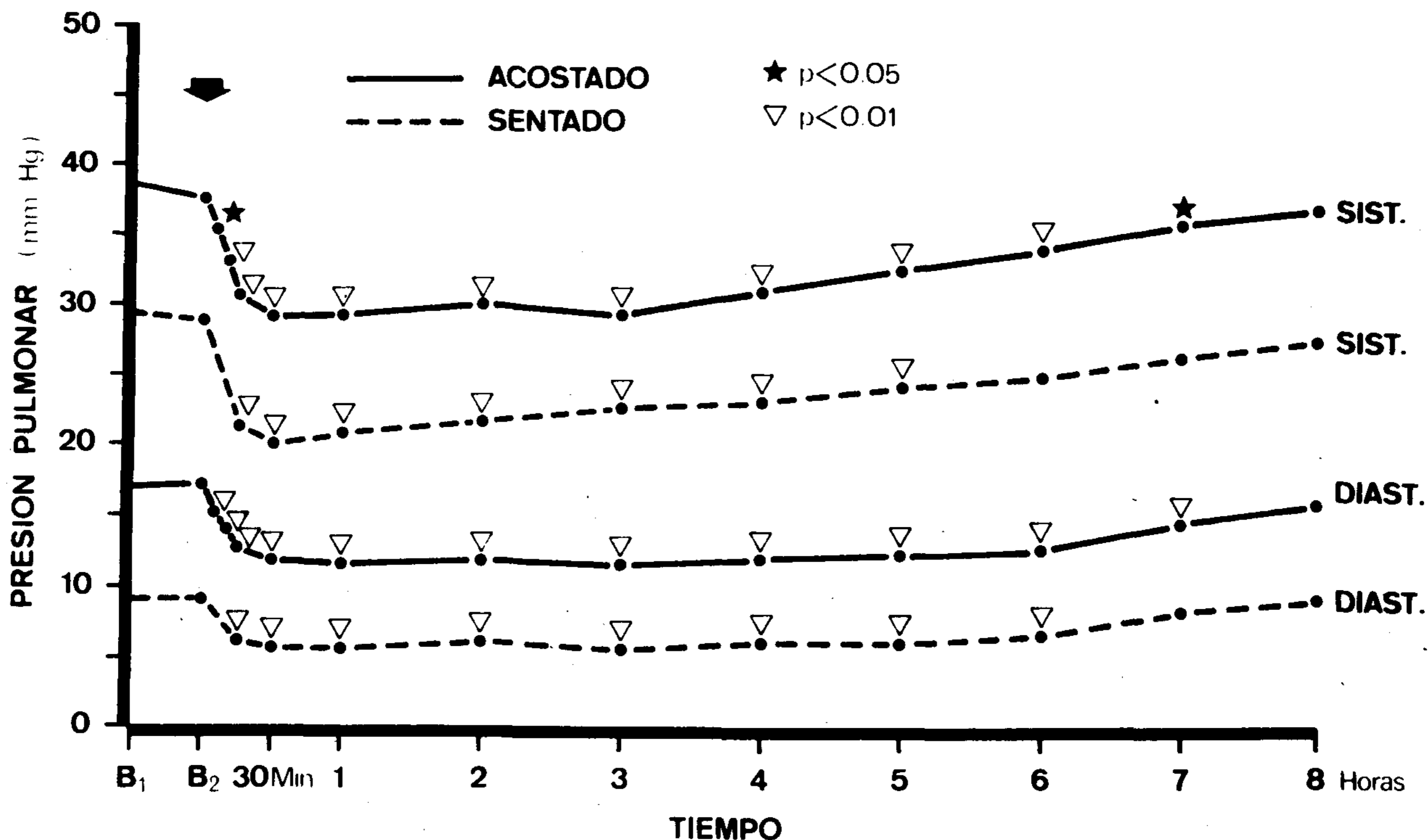


Fig. 3

media (aproximadamente 30 minutos), y sus dos metabolitos, el 2-mononitrato de isosorbide y fundamentalmente el 5-mononitrato de isosorbide.

Al administrar el 5-mononitrato de isosorbide, estamos suministrando una sola sustancia activa con una absorción rápida y completa (biodisponibilidad del 100%), con ausencia de efecto del primer pasaje, y como consecuencia una notoria menor dispersión de las concentraciones en suero, lo cual permite, durante el tratamiento, establecer relaciones entre la dosis, la concentración en sangre y el efecto conseguido.

Además la vida media de 5-mononitrato de isosorbide llega a ser ocho veces mayor que la del dinitrato de isosorbide (aproximadamente cuatro horas), por lo cual se logra un efecto prolongado y permite su administración cada ocho horas.

#### HEMODYNAMIE DURING ORAL ADMINISTRATION OF "5-MONONITRATE OF ISOSORBIDE"

*In sixteen patients the effect of 40 mg of "5-mononitrate of isosorbide" administered orally was studied over the cardiac frequency (CF), arterial pressure (AP) and pulmonary pressure (PP) in on upright and sitting position. Two basal registers were taken and repeated at 15 and 30 minutes interval and at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 hours interval. A continuous register of the pulmonary arterial pressure was taken in lying position between the drug administration and the complete first register of the 15 minutes; after 5 minutes a significant drop of the systolic and diastolic pressure was observed. The cardiac frequency increased about 4 beats/per minute after 15 minutes and remained during the eight hours. The drop in the arterial pressure in both lying and sitting position continued a similar curve but more marked in the sitting position.*

*The systolic arterial pressure descended significantly after 15 minutes, it reached the maximum at 30 minutes, and remained the same during 5 hours; beginning to increase at 6 and 7 hours with normalization at 8 hours. The diastolic arterial pressure didn't show significant variations in the lying down position, but it did in the sitting down position between 15 minutes and 2 hours. The systolic, diastolic and medium pulmonary pressures remained significantly low in the lying down and sitting position during 7 hours.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Steel RGD, Torrie JH: Principles and procedure of statistics. Mc Graw Hill, New York, 1960.
2. Franciosa JA, Mikulic E, Cohn JN, Ernesto J, Fabie A: Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation* 50: 1020-1024, 1974.
3. Williams DO, Bommer WJ, Miller PR, Amsterdam EA, Mason DT: Hemodynamic assessment of oral peripheral vasodilator therapy in chronic congestive heart failure. *The American J of Cardiol* 39: 84-90, 1977.
4. Hardarson T, Henning H, O'Rourke RA: Prolonged salutary effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin ointment on regional left ventricular function. *The American J of Cardiol* 40: 90-97, 1977.
5. Bussmann WD, Lohner J, Kaltenbach M: Orally administered isosorbide dinitrate in patients with and without left ventricular failure due to acute myocardial infarction. *The American J of Cardiol* 39: 91-96, 1977.
6. Winsor T, Kaye H, Mills B: Hemodynamic response of oral long-acting nitrates. Evidence of gastrointestinal absorption. *Chest* 62: 407-413, 1972.