

Cambios hemodinámicos producidos por molsidomina en pacientes con miocardiopatía congestiva

FERNANDO OTERO
DANIEL J. FERNANDEZ BERGES*
RICARDO AGEJAS
ALBERTO VAZQUEZ
ENRIQUE PAUTASSO
ANGEL RANOY
HUGO GESSAGHI
HECTOR LARDANI

Unidad de Cuidados Intensivos
Cardiovasculares,
Fundación Hermenegilda Pombo
de Rodríguez,
Academia Nacional de Medicina,
Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular.

Recibido para su publicación: 11/1982
Aceptado: 4/1983

En 9 pacientes portadores de cardiomiopatía congestiva se evaluó la acción hemodinámica de una nueva droga: molsidomina (M). A tal efecto y mediante la utilización de un catéter de Swan-Ganz de cuatro vías y computadora de volumen minuto se monitorearon hemodinámicamente en condiciones basales (CB) y a los 5, 15 y 30 minutos posteriores a la administración de 4 mg de M por vía sublingual, los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial sistólica, diastólica y media (TAM), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), resistencia vascular sistémica (RVS), presión capilar pulmonar (PCP), resistencia vascular pulmonar (RVP) e índice de trabajo-latido (ITL). Comparando en CB y al finalizar el estudio pudimos observar: una disminución de 80 ± 5 a 76 ± 5 l/m ($p < 0,01$), de la TAM, 91 ± 4 a 84 ± 4 mmHg ($p < 0,01$) y RVS de 3.087 ± 151 a 2.758 ± 131 d/c/s-5 ($p < 0,02$). Caída de la PCP de 27 ± 3 a 20 ± 3 mmHg ($p < 0,001$) y de la RVP de 1.367 ± 293 a 1.115 ± 256 d/c/s-5 ($p < 0,001$). Incremento del IS de 31 ± 3 ml/l/m² ($p < 0,05$), sin cambios significativos del IC de 2.380 ± 96 a 2.459 ± 82 ml/m² ($p < 0,3$) y del ITL de 34 ± 4 a 37 ± 4 gm/m² ($p < 0,1$). A la luz de estos resultados se concluye que en pacientes con severo fallo de bomba la acción fundamental de la M sería una vasodilatación, predominantemente sobre el árbol pulmonar y en menor medida del sistémico, expresado como una caída de la PCP, de la RVP, de la TAM y de la RVS, acompañados por leves incrementos del IS, pero sin cambios significativos del IC ni del ITL.

Es bien conocido que la función ventricular está regulada por la interacción de determinantes tales como la contractilidad miocárdica, la precarga, la postcarga y la frecuencia cardíaca, quedando en segundo plano la sinergia de contractilidad ventricular.¹

En individuos normales dichas variables interaccionan con el fin de mantener la eficiencia ventricular.^{2, 3}

En condiciones patológicas, por ejemplo ante la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, se ponen en marcha mecanismos compensadores: la ley de Starling, la hipertrofia ventricular y la activación del sistema simpatoadrenal. Esto último produce arterioconstricción con el consiguiente incremento de la resistencia vascular sistémica, y venoconstricción, aumentando la presión de fin de diástole y llevando al ventrículo a trabajar en una zona más aplanada de la curva correspondiente a la ley de Starling.^{4, 5, 6}

Dirección postal:
Fundación Hermenegilda Pombo
de Rodríguez
Unidad de Cuidados Intensivos
Cardiovasculares
Coronel Díaz 2423
(1425) Buenos Aires
Argentina

En estos pacientes, ambos hechos, el incremento de la resistencia vascular sistémica y el incremento de la presión de fin de diástole, producirán una caída del volumen minuto, estimulando aún más el sistema nervioso simpático y constituyendo un círculo vicioso, que es preciso interrumpir para lograr éxitos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.⁶

Numerosas publicaciones demuestran los beneficios hemodinámicos obtenidos mediante el empleo de drogas vasodilatadoras.⁷⁻²⁰

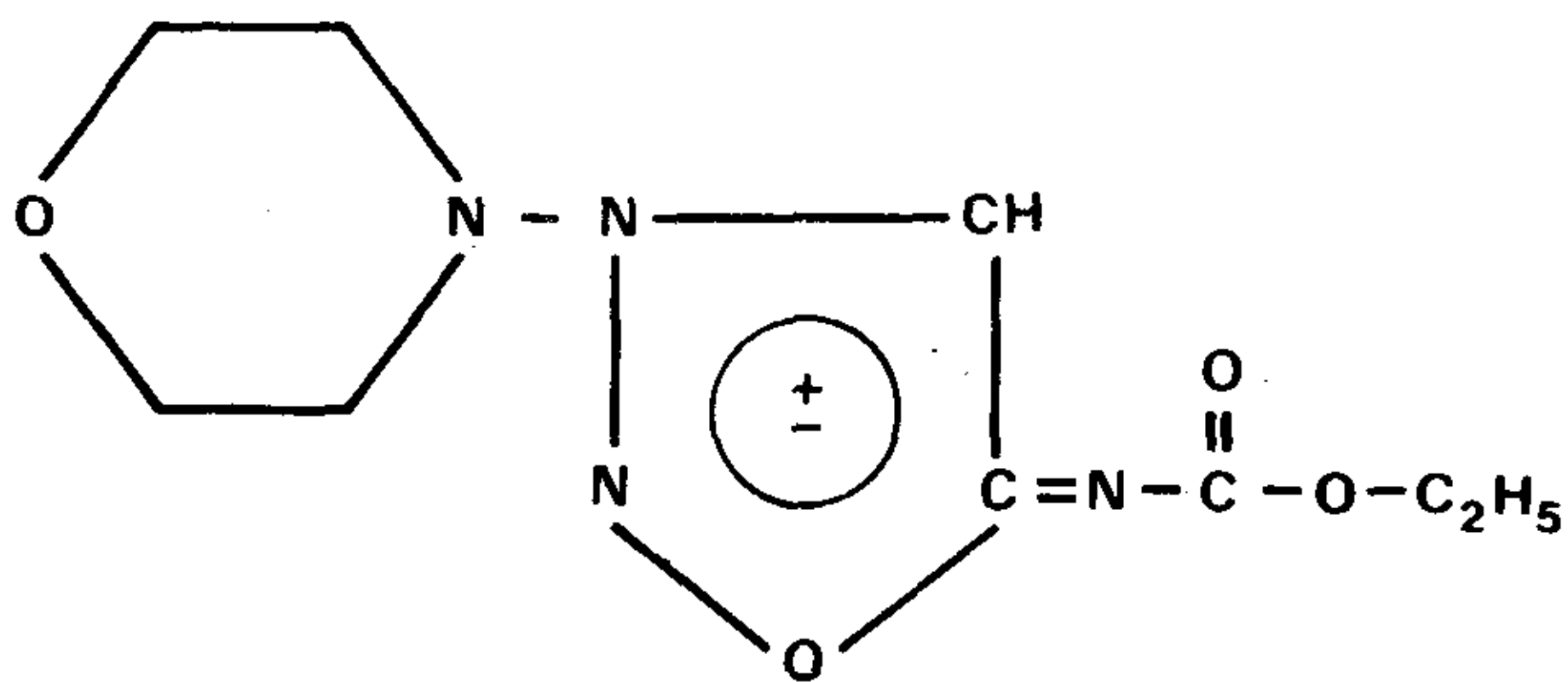
Molsidomina (M) es un derivado tri-sustituido de las sidnoniminas (Fig. 1) cuya acción sobre la circulación coronaria ha sido estudiada previamente.^{21, 22} No ha ocurrido lo mismo con su efecto vasodilatador periférico.

En realidad estos derivados mesoiónicos fueron introducidos en 1935 como antiinflamatorios por Earl y Mackney, pero recién en la década del 60 se describen e investigan experimentalmente sus propiedades hipotensoras.^{23, 24, 25}

El propósito de este trabajo fue determinar los efectos hemodinámicos de la M en pacientes portadores de miocardiopatía congestiva (CC) severa, investigando su acción sobre la vasculatura pulmonar y periférica y su repercusión sobre la función ventricular izquierda.

MATERIAL Y METODO

La población en estudio estuvo constituida por 9 pacientes portadores de miocardiopatía congestiva diagnosticada en base a datos clínicos, radiológicos y ecocardiográficos. Siete eran hombres y dos mujeres. Las edades oscilaron entre 18 y 67 años (promedio: 42,8 años). Todos se encontraban en clase funcional III-IV



Etil ester de N-carboxi-3-morfolino-sidnonimina

Fig. 1. Molsidomina: estructura química.

de la NYHA, recibiendo tratamiento convencional de digital, diuréticos y régimen hiposódico.

A través de una vena antecubital y bajo control fluoroscópico se introdujo un catéter de Swan-Ganz de cuatro vías para la medición de presiones capilar y arterial pulmonar.²⁶ El volumen minuto (VM) fue determinado en tres oportunidades consecutivas mediante la utilización del mismo catéter y de una computadora de termodilución.^{27, 28} El promedio de estos valores fue determinado para su análisis.

La tensión arterial sistólica y diastólica (TAS-TAD) fue determinada mediante método esfingomanométrico.

La tensión arterial media (TAM) se calculó sumando un tercio de la diferencial más la tensión arterial diastólica.

La frecuencia cardíaca (FC) se midió por medio del trazado electrocardiográfico.

En base a estos datos fueron calculadas las siguientes variables hemodinámicas: índice cardíaco (IC) (m/min/m²), índice sistólico (IS) (ml/m²), resistencia vascular sistémica (RVS) (dynas/cm/s⁻⁵); resistencia vascular pulmonar (RVP) (dynas/cm/s⁻⁵) en mmHg, índice trabajo latido (ITL) (gm/m²) y relación RVS/RVP.

Dado que las drogas vasodilatadoras pueden ejercer una acción cuantitativamente diferente sobre la circulación sistémica o pulmonar y para tratar de objetivar tal afirmación se comparó la relación RVS/RVP (RS/RP) en condiciones basales y luego de la administración de M. Un incremento en el mismo, hablaría de un mayor efecto sobre la circulación pulmonar que sobre la sistémica, o en otras palabras, más sobre la precarga cardíaca que sobre la postcarga.

De acuerdo con el protocolo de estudio, dentro de la sala de hemodinamia, y una vez que los pacientes se encontraron en condiciones basales y estables (CB) se procedió a la determinación de las variables hemodinámicas ya enunciadas, repitiéndose el mismo procedimiento a los 30 minutos de la administración de 4 mg de M por vía sublingual.

Los resultados fueron expresados por el promedio seguido del error estándar. Se utilizó el test de Student para muestras apareadas, considerándose una diferencia significativa cuando se obtuvo un valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Comparando los parámetros hemodinámicos en CB y a los 30 minutos posteriores a la administración de M, pudimos observar los siguientes resultados (ver Tabla 1):

Frecuencia cardíaca: Su caída fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en el conjunto de la población. Sin embargo, en 6 de los pacientes su modificación osciló en valores inferiores al 5% (Fig. 2).

Tensión arterial media: Con excepción de un paciente que no presentó cambios, los 8 restantes disminuyeron las cifras de IAM en porcentajes que variaron del 3% al 14%: 91 ± 4 mmHg ($p < 0,01$) (Fig. 2) a 84 ± 4 mmHg.

Presión capilar pulmonar: Una caída significativa de la PCP (19% al 41%) caracterizó a la población analizada: 27 ± 3 a 20 ± 3 mmHg ($p < 0,001$) (Fig. 3).

Índice cardíaco: Como se puede observar en la Fig. 3, luego de la administración de M el IC presentó una respuesta heterogénea: aumentó en 4, cayó en 1, no presentó variaciones en los 4 restantes: 2.380 ± 96 ml/m² a 2.459 ± 82 ($p < 0,3$).

Resistencia vascular pulmonar: Al igual que la PCP, todos los pacientes presentaron caídas de la RVP en porcentajes que variaron entre 9% y 33%: 1.367 ± 293 a 1.115 ± 256 mmHg ($p < 0,001$) (Fig. 4).

Resistencia vascular sistémica: Con excepción de 3 pacientes que no presentaron modificaciones, los 6 restantes disminuyeron la RVS entre un 14% y un 22%: 3.087 ± 151 a 2.758 ± 131 ($p < 0,02$) (Fig. 4).

Índice sistólico: Cinco de los 9 pacientes estudiados no presentaron modificaciones del IS superiores al 5%, en tanto que los 4 restantes lo incrementaron en porcentajes que oscilaron entre el 11% y el 23%: 31 ± 3 a 34 ± 2 ml/lat/m² ($p < 0,05$) (Fig. 5).

Índice trabajo latido: De manera similar al IS, el ITL se caracterizó por no presentar modificaciones en 5 pacientes, aumentando en un porcentaje superior al 20% en los 4 restantes: 34 ± 4 a 37 ± 4 gm ($p < 0,1$) (Fig. 5).

Relación RVS/RVP: Incrementos que variaron entre 5% y 23% fue el comportamiento que

caracterizó al total de la población evaluada: $2,9 \pm 0,9$ a $3,3 \pm 1,0$ ($p < 0,002$).

DISCUSION

Los efectos hemodinámicos observados luego de la administración de 4 mg de M por vía sublingual en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, estuvieron caracterizados por una marcada vasodilatación a nivel del árbol pulmonar, expresada por una significativa caída de la PCP y de la RVP con una leve a moderada acción a nivel del circuito sistémico, expresada por un descenso de la TAM y la RVS.

Estos efectos se acompañaron de pequeños pero estadísticamente significativos incrementos del IS, sin modificaciones del IC y del ITL. La FC presentó una leve pero significativa reducción.

Es relativamente escasa la literatura publicada sobre la farmacodinamia de la M. Aptekar y colaboradores²⁹ reportaron el efecto hemodinámico en pacientes portadores de infarto agudo de miocardio (IAM) no complicado.

Sus hallazgos a los 15' y 60' posteriores a la administración de la droga fueron similares a nuestros datos, en lo que a FC, TAM, PCP e IC se refiere.

El comportamiento del IS e ITL, en cambio, fue diferente. Aquellos autores no encontraron cambios del IS, en tanto que nuestra población presentó un incremento del orden del 10%, estadísticamente significativo.

Encuentran, en cambio, un descenso del ITL que osciló entre el 11% y el 14% (para los 15' y 60' respectivamente), estadísticamente significativo ($p < 0,05$), mientras nosotros encontramos un leve aumento del ITL, que no presentó significación estadística. Sin embargo hay que señalar que esta comparación no es totalmente válida por tratarse de pacientes con diferente etiología, con distinto grado de deterioro funcional de ventrículo izquierdo, y también con diferente vía de administración (endovenosa en el estudio citado y sublingual en el nuestro).

Es probable, sin embargo, que los pacientes con elevada PCP respondan con mejorías del IC e IS, en tanto que aquellos sin descompensación

Tabla 1

Paciente		FC	TAM	CP	IC	IS	RVS	RVP	ITL	RS/RP
1	Basal	67	83	25	2.457	36	2.696	1.234	34	2,18
	M	68	80	19	2.743	40	2.316	956	41	2,42
	%	1	-3	-24	11	11	-14	-22	20	11
2	Basal	72	87	24	2.163	30	3.320	1.000	32	3,32
	M	72	80	14	2.211	31	2.896	834	39	3,47
	%	-	-8	-41	2	3	-12	-16	21	5
3	Basal	99	113	35	2.528	26	3.584	1.427	34	2,51
	M	94	105	28	2.415	27	3.479	1.290	33	2,91
	%	-5	-7	-20	4	3	-2	-9	-3	16
4	Basal	75	88	20	1.898	25	3.660	958	30	3,82
	M	72	75	11	2.102	29	2.854	685	32	4,17
	%	-4	-14	-40	10	16	-22	-28	6	9
5	Basal	94	107	42	2.400	26	3.560	1.634	29	2,18
	M	84	103	31	2.727	32	3.021	1.302	39	2,32
	%	-10	-3	-26	13	18	-15	-20	34	6
6	Basal	60	98	22	2.970	49	2.610	745	63	3,50
	M	58	92	17	2.686	47	2.737	651	58	4,20
	%	-3	-6	-22	-9	-4	4	-12	-7	20
7	Basal	100	90	23	2.353	24	3.073	785	26	3,91
	M	98	77	16	2.470	25	2.501	520	24	4,81
	%	-2	-14	-30	4	4	-18	-33	-7	23
8	Basal	60	77	20	2.325	39	2.647	890	42	2,97
	M	58	77	15	2.186	39	2.849	777	45	3,67
	%	-3	-	-25	5	-	7	-12	7	24
9	Basal	88	77	36	2.323	26	2.630	1.707	20	1,54
	M	82	70	29	2.590	32	2.168	1.300	24	1,67
	%	-6	-9	-19	11	23	-17	-23	20	8
Basal	\bar{X} DS	79±4	91±4	27±3	2.380±96	31±3	3.087±131	1.367±293	34±4	2,88±0,9
M	\bar{X} DS	76±4	84±4	20±3	2.459±82	34±2	2.758±131	1.113±256	37±4	3,29±1,02
P		0,01	0,01	0,001	0,3	0,05	0,02	0,001	0,1	0,002

hemodinámica muestren caídas leves de tales índices.

La FC, la contractilidad miocárdica, la precarga y la postcarga son los encargados de regular la performance ventricular. La ICC se caracteriza por presentar en mayor o menor medida,

de acuerdo con su etiopatogenia, una disminución de la contractilidad y un incremento de la pre y postcarga. El tratamiento correcto de la falla ventricular (ICC) debe ser dirigido a corregir las variables afectadas.

Cambios en la relación RS/RP identifican el

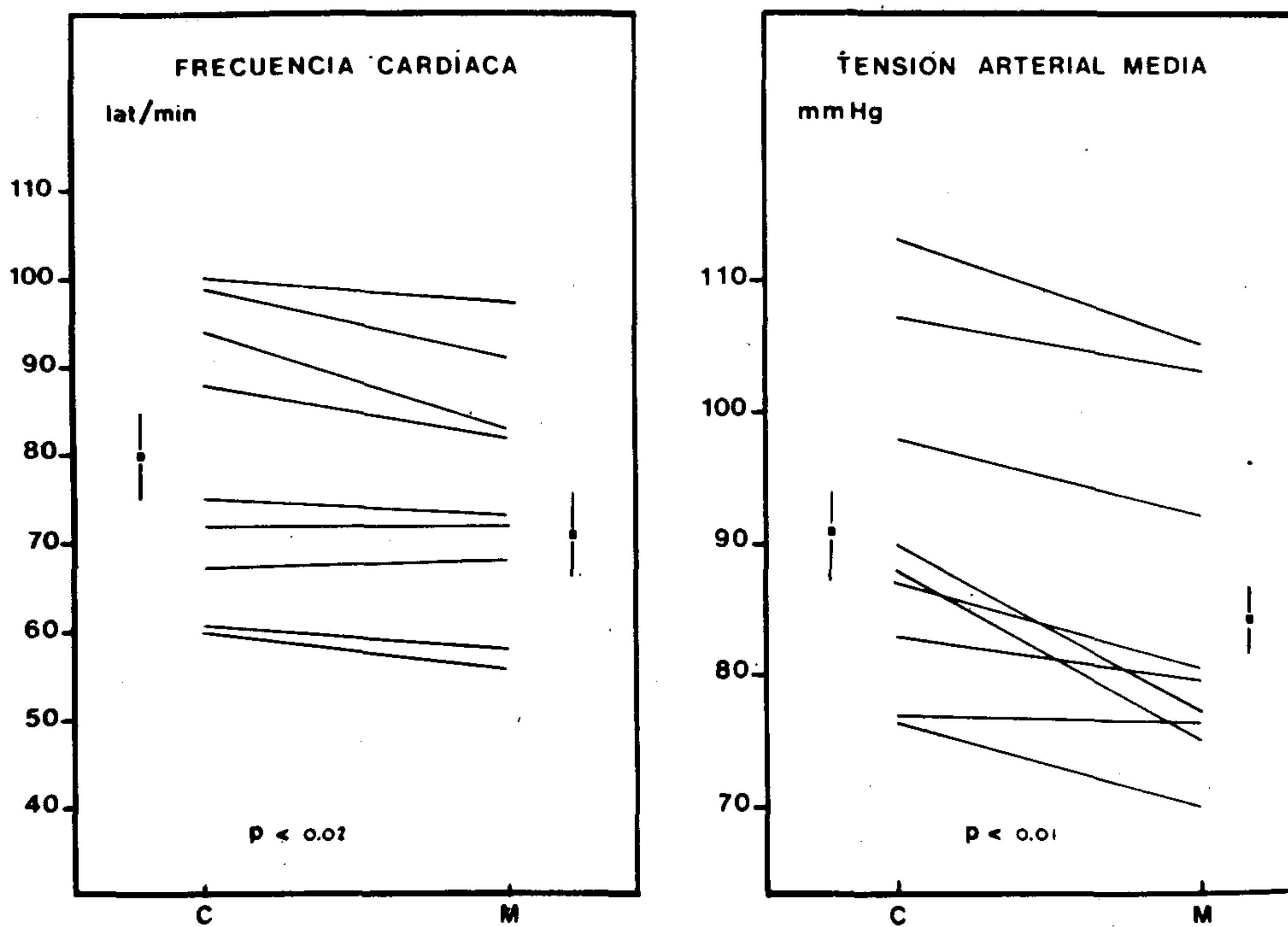


Fig. 2. Comportamiento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial media.

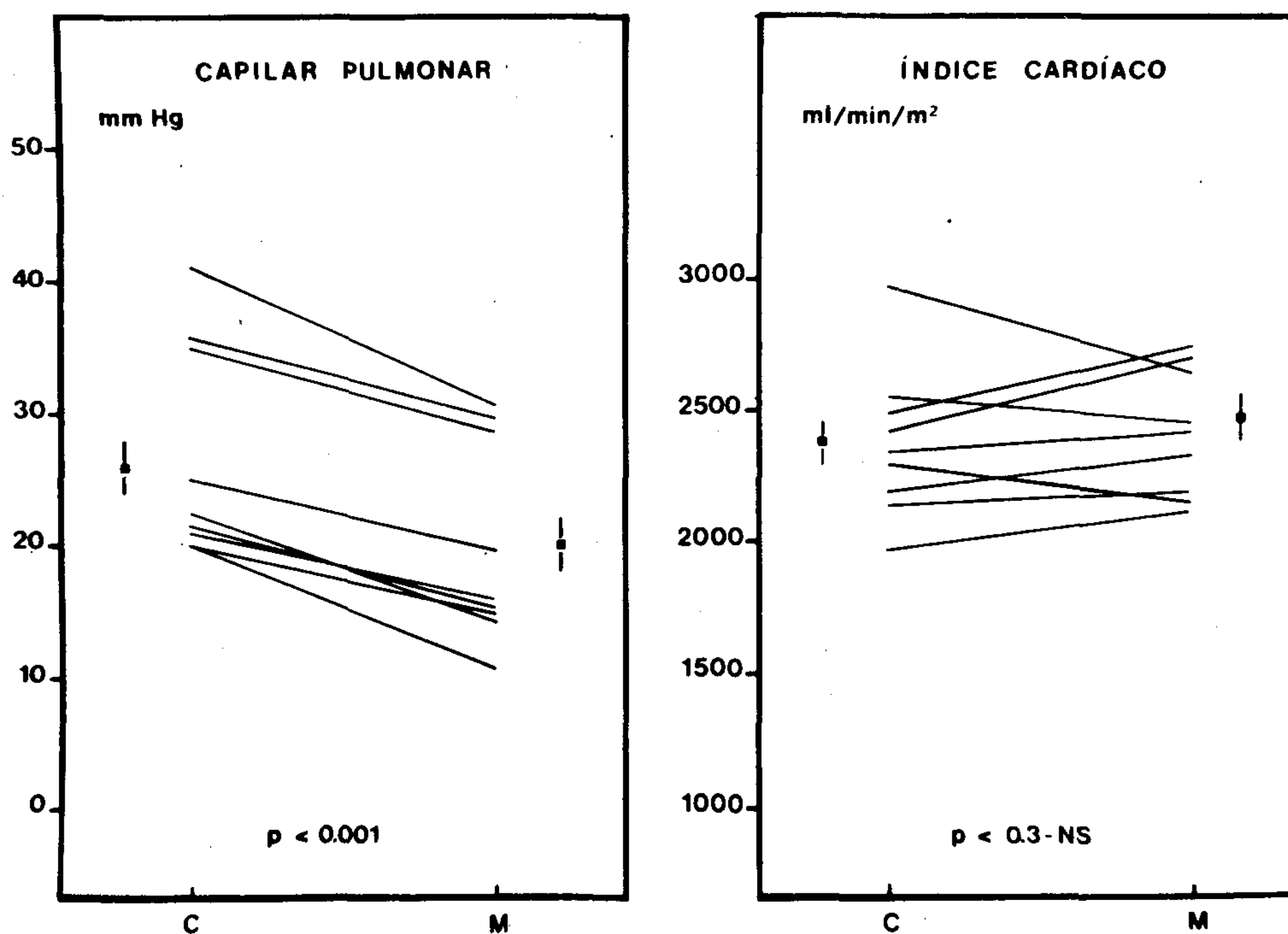


Fig. 3. Comportamiento del índice cardíaco y presión capilar pulmonar.

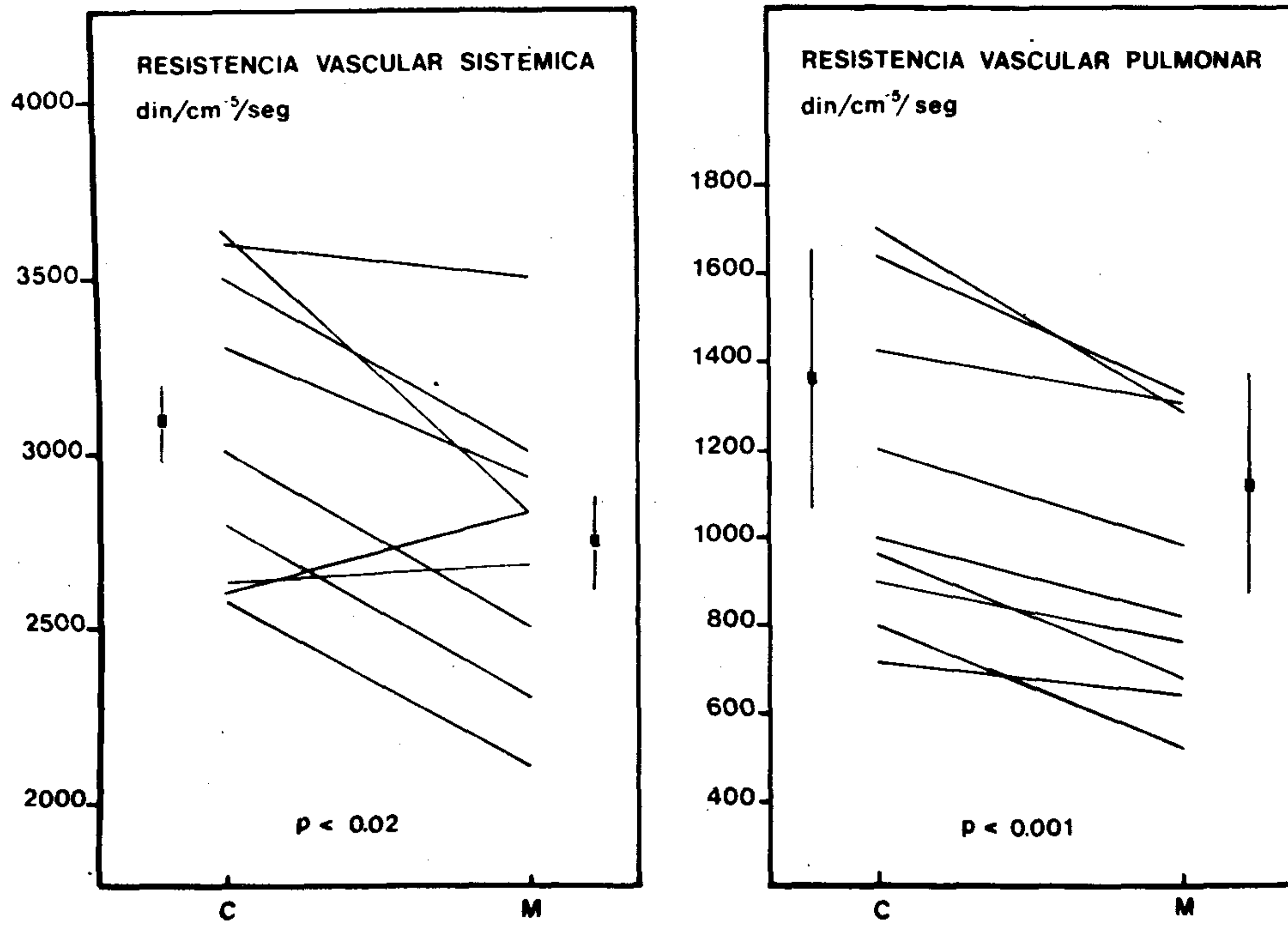


Fig. 4. Comportamiento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares.

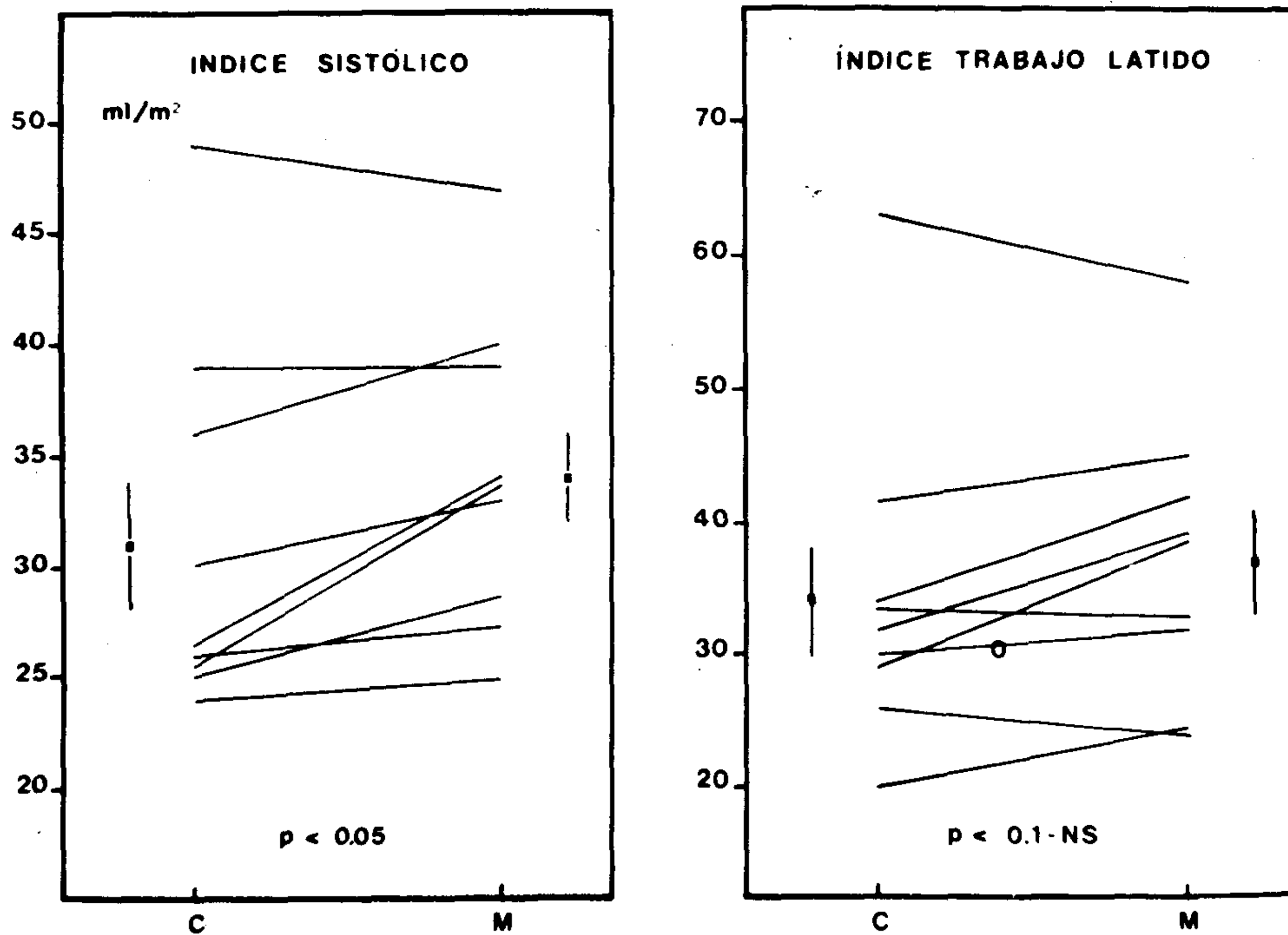


Fig. 5. Comportamiento del índice sistólico e índice trabajo latido.

predominio de acción sobre el sector venoso o arterial. Si bien es cierto que M provocó caídas de la RVS y RVP, los incrementos estadísticamente significativos de la relación RS/RP, logrados en base a mayores efectos sobre la RVP que sobre la RVS, objetivaron el predominio del efecto venoso de esta droga.

CONCLUSIONES - PERSPECTIVAS

En resumen, M produce en pacientes con ICC una mejoría hemodinámica franca a expensas de una marcada vasodilatación pulmonar y en menor grado sistémica, disminuyendo la pre y postcarga.

Tal como ha sido comprobado, sus efectos hemodinámicos son similares a los del dinitrato de isosorbide, aunque con dos diferencias salientes: la duración de acción, que llegaría a 8 horas para la vía oral, y la ausencia de efecto taquicardizante.³⁰

Por tal motivo la segunda parte de este trabajo consistirá en estudiar el comportamiento de M por vía oral (4 mg) cada 8 horas, durante lapsos más prolongados.

De comprobarse, esta hipótesis constituiría un real aporte a la terapéutica de los pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca refractaria.

HEMODYNAMIC CHANGES PRODUCED BY MOLSIDOMINE IN PATIENTS WITH CONGESTIVE CARDIOMYOPATHY

In nine patients with CC we evaluated the hemodynamic effects of Molsidomine (M) with a Swan-Ganz catheter and a cardiac output computer and the following measures were performed in the control state (CS), and 5, 15 and 30 minutes after sublingual administration of 4 mg of M: heart rate (HR), mean aortic pressure (MAP), cardiac index (CI), stroke volume index (SVI), systemic vascular resistance (SVR), pulmonary wedge pressure (PWP), pulmonary vascular resistance (PVR) and stroke work index (SWI). Results: Comparing the data in CS and 30 minutes we found: (mean \pm SEM) reduction in HR: 80 ± 5 to 76 ± 5 b/m ($p < 0.01$), MAP 91 ± 4 to 84 ± 4 mmHg ($p < 0.01$), SVR 3087 ± 151 to 2758 ± 131 d/s/cm⁻⁵ ($p < 0.02$), PWP 27 ± 3 to 20 ± 3 mmHg ($p < 0.001$), PVR 1367 ± 293 to 1115 ± 256 d/s/cm⁻⁵ ($p < 0.001$).

Increase in SVI 31 ± 3 to 34 ± 2 ml/b/m² ($p < 0.05$). No significant changes in CI 2380 ± 96 to 2459 ± 82 ml/m² ($p < 0.3$) and SWI 34 ± 4 to 37 ± 4 gm/m² ($p < 0.1$) were found. We conclude that in patients with severe heart failure the primary effects of M appears to be vasodilation in both pulmonary and systemic circulations demonstrated by a fall in PWP, PVR, MAP, and SVR together with a mild increase in SVI without significant changes in CI and SWI.

BIBLIOGRAFIA

1. Mason DT: Regulation of cardiac performance in clinical heart disease. *Am J Cardiol* 32: 437, 1973.
2. Braunwald E: Regulation of the circulation. *N Engl J Med* 290: 1124, 1974.
3. The assesment of myocardial performance in man by hemodynamic and cineangiographic technics. *Am J Cardiol* 23: 511, 1969.
4. Cohn JN, Mashiro I, Levine TB et al: Role of vasoconstrictor mechanisms in the control of left ventricular performance of the normal and damaged heart. *Am J Cardiol* 44: 1019-1022, 1979.
5. Zelis R, Mason DT: Compensatory mechanisms in congestive heart failure. The role of the peripheral resistance vessels. *N Engl J Med* 282: 962, 1970.
6. Cohn JN: Blood pressure and cardiac performance. *Am J Med* 55: 351, 1973.
7. Cohn JN: Vasodilator therapy for heart failure: the influence of impedance on left ventricular performance. *Circulation* 48: 5, 1973.
8. Bazzino O, Doval H, Olivieri R: Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con vasodilatadores. *Medicina Intensiva* 3 (2), 1978.
9. Cohn JN: Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. *Lancet* 1: 650, 1972.
10. Armstrong PW, Walker DC, Burton JR, Parker JO: Vasodilator therapy in acute myocardial infarction. A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* 52: 118, 1975.
11. Braunwald E: Vasodilator therapy. A physiologic approach to the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 297: 331, 1977.
12. Majid PA, Sharma B, Taylor SH: Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure.
13. Chatterjee K, Parmley W, Ganz W et al: Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 48: 1183, 1973.
14. Chatterjee K: Vasodilator therapy for heart failure. *Ann Intern Med* 83: 421, 1975.
15. Taylor WR, Forrester JS et al: Hemodynamic effects of isosorbide dinitrate in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 90: 346, 1975.
16. Miller RR, Awen NA, Maxwell KS et al: Effects of prazosin on cardiac impedance and preload in congestive heart failure. *N Engl J Med* 297: 303, 1977.
17. Chatterjee K, Parmley W, Massie B et al: Oral hidralazine therapy for chronic refractory heart failure. *Circulation* 54: 879, 1976.

18. Awen NA, Miller RR, Mason DT: Comparison of effects of nitropruside and prazosin on left ventricular function and the peripheral circulation in chronic refractory congestive heart failure. *Circulation* 57: 152, 1978.
19. Colucci W, Williams G, Wayne A et al: Mechanisms and implications of vasodilator tolerance in the treatment of congestive heart failure. *Am J Med* 71: 86, 1981.
20. Massie B, Chatterjee K, Parmley W: Vasodilator therapy for acute and chronic heart failure. In Goodwint, Yu P: *Prog Cardiovascular Diseases*, Cap X.
21. Slony J, Mosslacher H, Schmoller et al: Einfluss von Molsidomin auf Hamodynamik und Arbeitstoleranz bei Patienten mit Angina Pectoris. *Med Welt* 27: 2396, 1976.
22. Majid PA, DeFeyter PJF, Van der Wall EE et al: Molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris. Acute hemodynamic effects and clinical efficacy. *N Engl J Med* 302: 1, 1980.
23. Tanayama S, Fujita T, Shirakawa Y et al: Metabolic fate of 5-ethoxy-carbonyl-3-morpholinosydnonimine (Sin 10). I. Absorption, excretion and tissue distribution in rats and mice. *Jpn J Pharmacol* 20: 413, 1970.
24. Tanayama S, Nakai Y, Fugita T et al: Biotransformation of molsydmine (N-ethoxy-carbonyl-3-morpholinosydnonimine), a new antianginal agent in rats. *Zenobiótica* 4: 175, 1974.
25. Kikuchi K, Hirata M, Nagaoka A: Hipotensive action of N-ethoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimine (Sin-10). *Jpn J Pharmacol* 20: 102, 1970.
26. Swan HJC, Ganz W, Forrester J et al: Catheterization on the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283: 447, 1970.
27. Forrester JS, Ganz W, Diamond G et al: Thermodilution cardiac output determination with a single flow directed catheter. *Am Heart J* 88: 306, 1972.
28. Ganz W, Donoso R, Marcus HS et al: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 27: 392, 1971.
29. Aptecar M, Otero y Garzón CA, Vázquez A et al: Hemodynamic effects of molsidomine vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 101: 86, 1981.
30. Takeshita A, Nakamura M, Tajima T et al: Long-lasting effect of oral molsidomine on exercise performance. *Circulation* 55: 401, 1977.