

Artículos originales

Acción vasodilatadora coronaria de molsidomina

GUILLERMO PUJADAS.
ROBERTO MACCHI
CARLOS B. ALVAREZ*
Instituto de Cardiología,
Hospital Español de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular.

La molsidomina es una droga del grupo de las sydnoniminas que, de acuerdo a estudios previos, tiene efectos hemodinámicos similares a los nitritos, pero de acción prolongada, y es capaz de prevenir la aparición de ataques de angina de pecho. Sin embargo hasta el presente no se ha demostrado si dilata las arterias coronarias epicárdicas normales o patológicas en el ser humano. El propósito de este trabajo es demostrar la acción de la molsidomina sobre el diámetro de las arterias coronarias evaluado mediante angiografía. Material y métodos: En 16 pacientes, con diversos grados de ateromatosis coronaria, sin utilizar premedicación, se midió la presión aórtica y del ventrículo izquierdo y se efectuó una coronariografía. Posteriormente se inyectaron 2 mg de molsidomina por vía intravenosa y a los 20 minutos se registraron nuevamente las presiones y se repitió la angiografía. Resultados: El diámetro de las arterias coronarias principales aumentó en todos los segmentos un $24,7\% \pm 12,23\%$ (promedio \pm D.S.). La circulación colateral aumentó en 2 casos. La presión de fin de diástole bajó de $19,5 \pm 6,6$ a $9,5 \pm 4,3$ mmHg ($P < 0,003$). La presión media de la aorta bajó de $96,3 \pm 13,0$ a $77,7 \pm 19,5$ mmHg ($P < 0,005$). El volumen minuto se midió en 6, subió en 3 y bajó en los otros 3. Conclusiones: Este estudio confirma el conocido efecto vasodilatador predominantemente venoso de la molsidomina y demuestra que dilata las arterias coronarias epicárdicas, por lo que también sería una droga útil para el tratamiento del vasoespasma coronario.

La molsidomina (N-etoxicarbonil-3-morfolinosisdnonimina) es, una droga desarrollada en 1971 en el Japón y tiene por vía oral efectos hemodinámicos muy similares a la nitroglicerina, pero con la característica de una acción prolongada.^{1,2} Ulteriores estudios farmacológicos han demostrado que la acción prolongada se debe a que la droga es metabolizada en el hígado, donde se libera un metabolito activo (sin-1) que es el responsable de su acción similar a la nitroglicerina.^{3,4}

La farmacología básica, así como ensayos clínicos de la droga en la prevención de la angina de pecho son bien conocidos.^{4,6}

También se han efectuado estudios hemodinámicos agudos,⁷ demostrando que por su acción vasodilatadora venosa es capaz de prevenir tanto el dolor anginoso como las alteraciones ventriculográficas provocadas por isquemia miocárdica inducida mediante marcapaseo ventricular rápido.

Dirección postal:
Instituto de Cardiología
Hospital Español de Buenos Aires
Avda. Belgrano 2975
(1209) Buenos Aires
Argentina

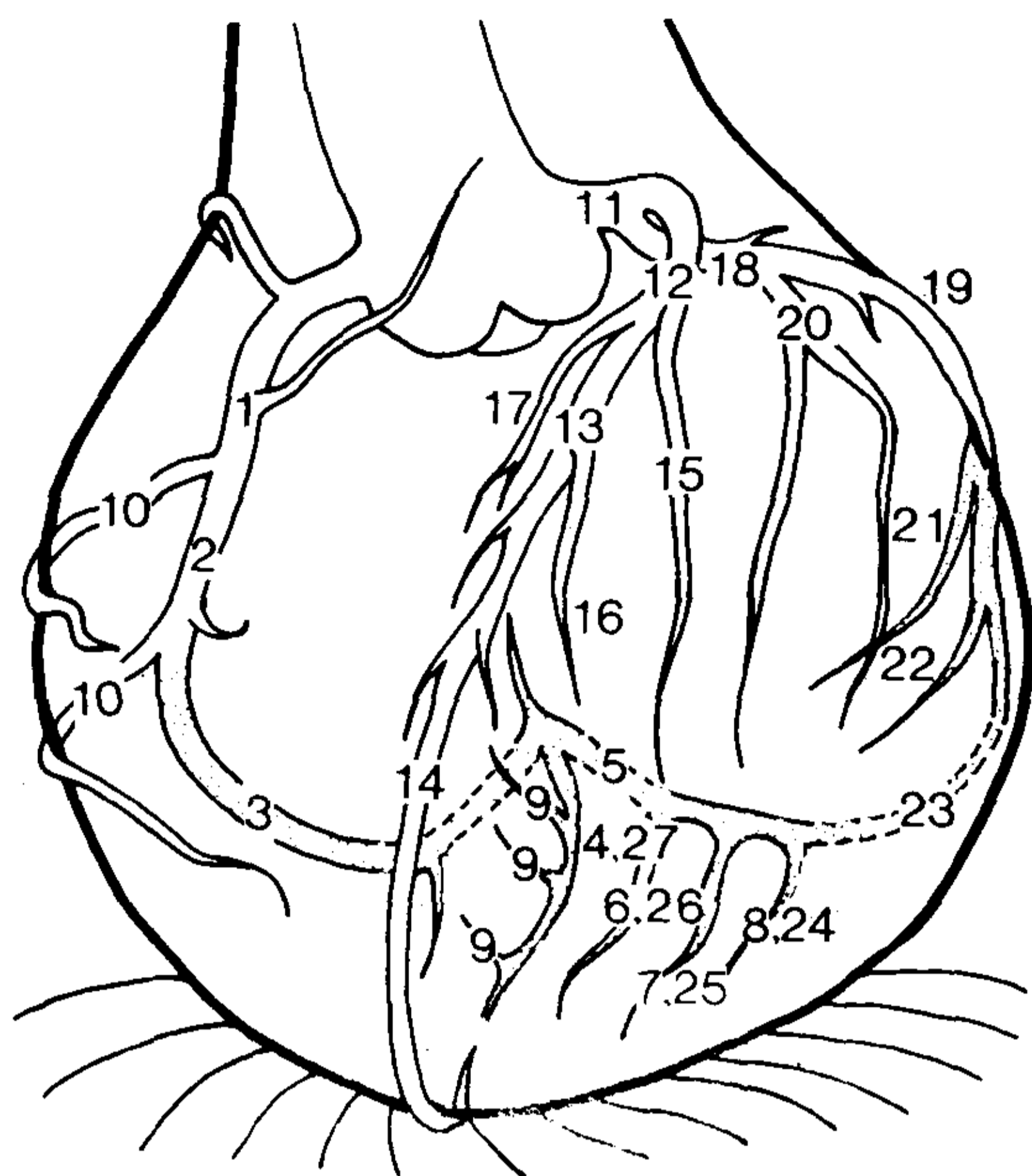


Fig. 1. Esquema de los segmentos coronarios de acuerdo con el estudio C.A.S.S.

Su acción vasodilatadora arterial parece ser de menor magnitud, provocando alteraciones variables de la resistencia periférica. Teniendo en cuenta los recientes conocimientos que indican que muchos ataques de angina de pecho, sobre todo en reposo,^{8,9} se deben a una variación del tono de las arterias coronarias y/o a espasmos segmentarios de las mismas, resulta interesante saber si esta droga comparte la propiedad vasodilatadora coronaria de la nitroglicerina, lo que hasta el momento no ha sido demostrado en el ser humano en arterias coronarias enfermas.

Por lo tanto, el objeto de este trabajo es demostrar mediante coronariografía selectiva si la administración de molsidomina, por vía endovenosa, produce o no vasodilatación en las arterias coronarias epicárdicas.

MATERIAL Y METODOS

A 16 enfermos se les efectuó una arteriografía coronaria con técnica de Sones sin utilizar ningún tipo de premedicación. Luego de medir al comienzo del procedimiento la presión del ventrículo izquierdo y de la aorta, se efectuaron

inyecciones selectivas de la coronaria derecha en oblicua anterior izquierda y de la coronaria izquierda en oblicua anterior derecha. Posteriormente se administró de 2 a 3 mg de molsidomina por vía endovenosa y a los 20 minutos, cuando la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo había descendido, se volvió a registrar las presiones y se completó el estudio coronariográfico.

La inyección de las arterias coronarias se efectuó mediante bomba inyectora con un flujo de 3 ml/seg a fin de mantener constante este parámetro. Fotogramas elegidos de la película de cine fueron ampliados a 18 x 24 cm y el diámetro de las arterias coronarias medido cuidadosamente con la ayuda de lupa y Vernier con precisión de 0,1 mm. Las arterias fueron divididas en segmentos de acuerdo con la clasificación utilizada en el estudio C.A.S.S. (Fig. 1), y en la unión de cada segmento con el siguiente se efectuó la medición del diámetro.

RESULTADOS

En 158 de los 167 segmentos medidos pudo comprobarse un aumento del diámetro de las arterias coronarias (Fig. 2). En promedio aumentaron el $24,7\% \pm 12,23$ (promedio ± 1 E.S.). En ningún paciente el diámetro de la coronaria disminuyó con la administración de molsidomina. En dos pacientes se demostró un sensible aumento del diámetro de las anastomosis a través de las cuales se desarrollaba circulación colateral (Fig. 3). En las zonas estenosadas también se pudo comprobar un aumento de la luz arterial (Fig. 4). La presión de fin de diástole bajó de $19,5 \pm 6,6$ a $9,5 \pm 4,3$ y la presión media de aorta de $96,3 \pm 13,0$ a $77,7 \pm 19,5$ mmHg. El volumen minuto se determinó en 6 enfermos, aumentando en 3 y disminuyendo en los otros tres.

COMENTARIOS

Diversos trabajos experimentales han demostrado fehacientemente que la molsidomina tiene una acción similar a los nitritos, capaz de prevenir la aparición de ataques de angina de pecho y que además esta acción es de duración prolongada.

Estos ensayos se han efectuado utilizando

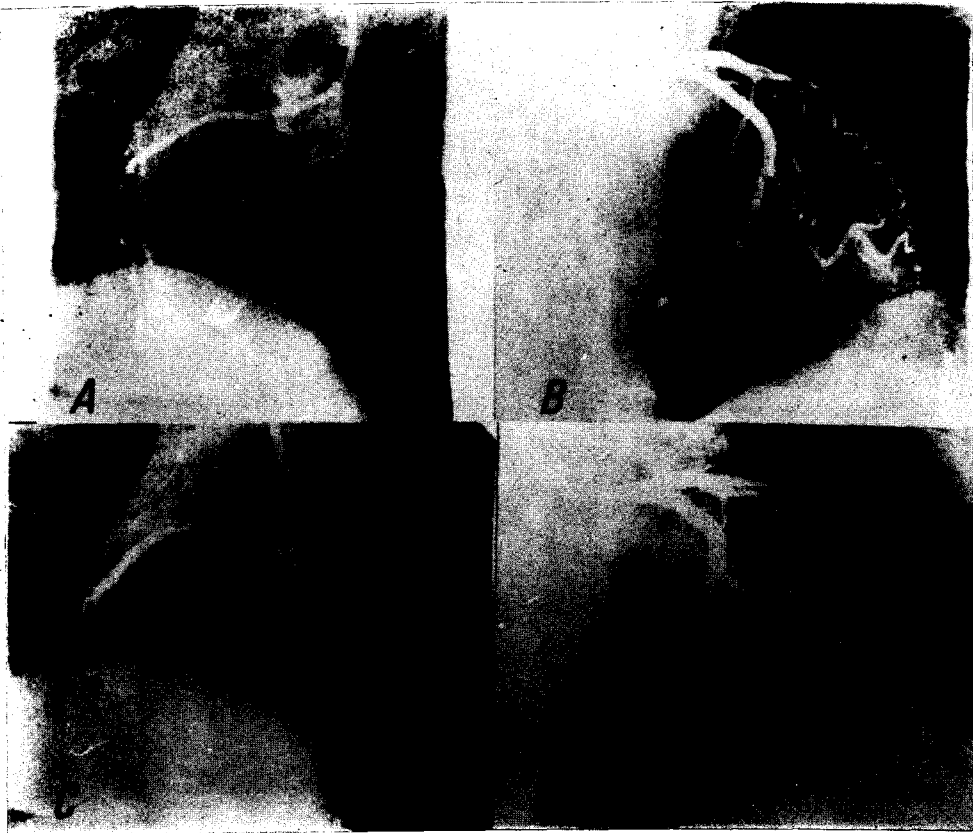


Fig. 2. A-B: coronaria derecha en OAI y coronaria izquierda en OAD. - Control C-D después de inyectar molsidomina.

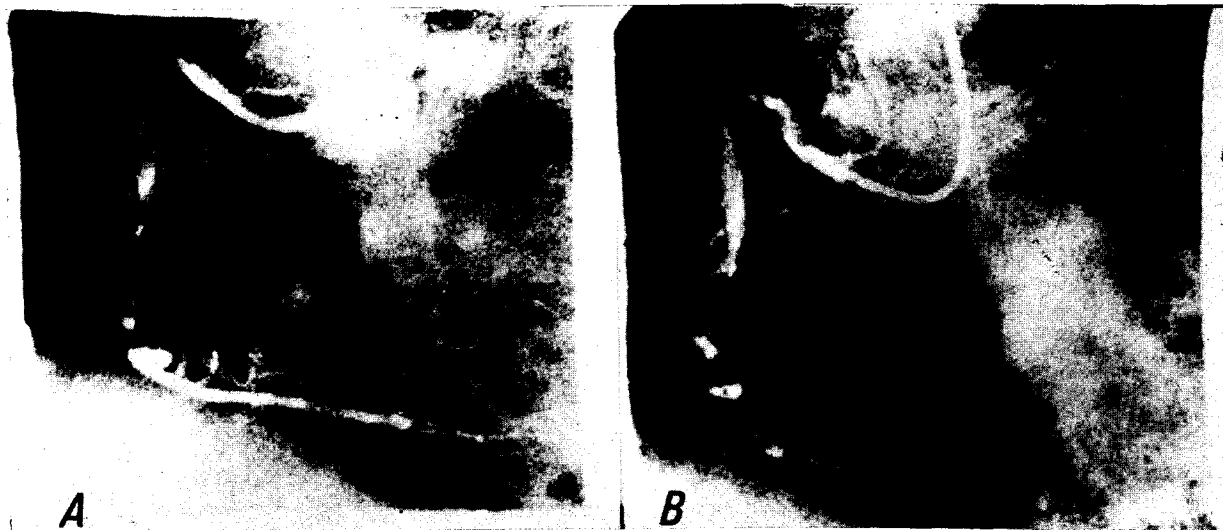


Fig. 3. Coronaria derecha en OAI. A: inyección control. B: después de inyectar molsidomina se observa la dilatación en zonas estenóticas (flechas).

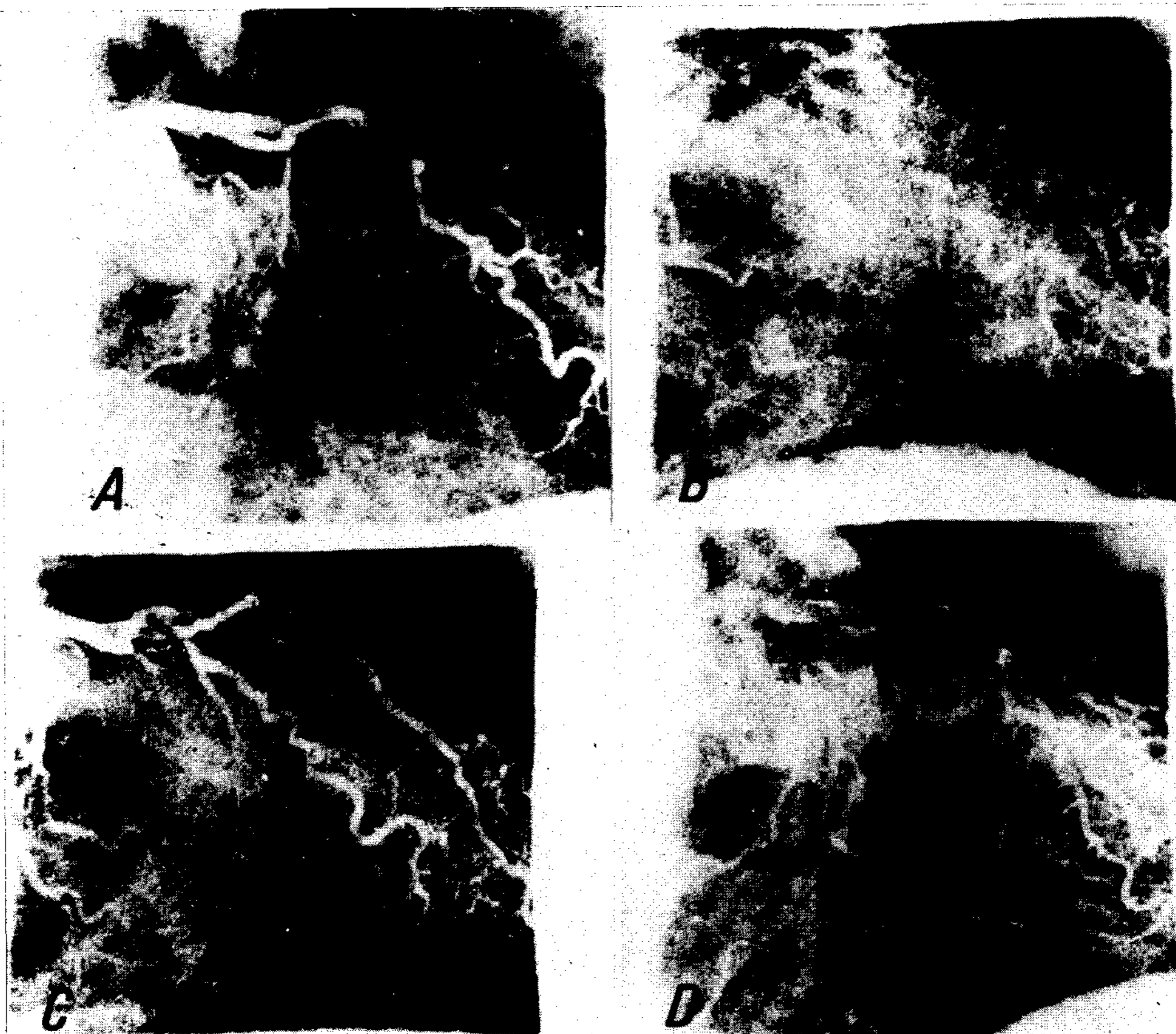


Fig. 4. Coronaria izquierda en OAD. A-C: fase inicial de la inyección. B-D: fase tardía. Se observa el aumento del diámetro de las anastomosis coronarias después de la inyección de molsidomina (C-D) en comparación con la inyección control (A-B).

pruebas ergométricas graduadas^{5,6} y mediante estudios agudos en el laboratorio de cateterismo cardíaco.⁷ De acuerdo con los efectos hemodinámicos de la droga se ha supuesto que su principal mecanismo de acción en la cardiopatía isquémica es la vasodilatación venosa y la consiguiente disminución de la precarga. En este aspecto la droga tiene una acción muy similar a la nitroglicerina.

Si bien esta acción venodilatadora —que al disminuir la precarga puede prevenir un ataque de angina de pecho— es importante, resulta también interesante conocer si este fármaco tiene acción vasodilatadora arterial sobre las arterias coronarias, al igual que la nitroglicerina y el dinitrato de isosorbide, pues hasta el presente no existen en la literatura a nuestro alcance estudios que documenten la acción de la droga sobre el diámetro de las arterias corona-

rias enfermas en el ser humano, aunque se ha demostrado efecto vasodilatador en el animal de experimentación.

En nuestro trabajo se demuestra que la molsidomina comparte también la acción vasodilatadora coronaria que tiene la nitroglicerina, pero para dosis de ambas drogas que provocan efectos similares sobre el retorno venoso, el efecto vasodilatador coronario de la molsidomina parece ser menor, pero tiene la ventaja de que es prolongado. Teniendo en cuenta el efecto prolongado de la molsidomina y su capacidad de dilatar las arterias coronarias epicárdicas, esta droga sería también potencialmente útil en el tratamiento de enfermos con angina variante o vasoespástica o en aquellos pacientes con angina estable en la que el espasmo coronario modula la evolución de la misma.

ANGIOGRAPHIC DEMONSTRATION OF MOLSIDOMINE CORONARY VASODILATOR ACTION

Molsidomine (M), a nitrite-like drug, provokes venous pooling with the advantage of long lasting action. Also is a coronary vasodilator in the dog, but this action over the normal or diseased coronary arteries in the human being has not been studied so far. The purpose of this paper is to demonstrate the action of M over the diameter of the coronary arteries during selective coronary angiography. Patient material and method: In 16 patients coronary angiography was performed without premedication. The aortic and left ventricular pressures were also measured. Twenty minutes after the intravenous injection of 2 mg of M pressures were registered again and the angiogram repeated. The coronary arteries were divided in segments according with the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Protocol. The diameter of each segment was measured before and after M. Results: The coronary diameter increased 24,7% \pm 1,89% (average \pm S.E.; $p < 0,001$) in 95% (158/167) of the segments. The left ventricular end-diastolic pressure decreased from 19,5 \pm

6,6 to 9,5 \pm 4,3 mmHg ($p < 0,001$). The mean aortic pressure fell from 96,3 \pm 13,0 to 77,7 \pm 19,5 mmHg ($p < 0,005$). Conclusions: molsidomine besides reducing preload provokes coronary vasodilation, therefore it should be potentially useful in the treatment of coronary vasospasm.

BIBLIOGRAFIA

1. Hashimoto K, Taira N, Hirata M, Kokubun M: The mode of hypotensive action of newly synthesized sydononimine derivatives. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 21: 1329, 1971.
2. Takenaka F, Takeya N, Ishihara T, Inoue S, Tsutumi E, Nakamura R, Mitsufuji Y, Sumie M: Effects of N-ethoxycarbonyl-3-morpholino sydononimine (SIN-10) on the cardiovascular system. *Jap J Pharmacol* 20: 253, 1970.
3. Kikuchi K, Hirata M, Nagaoka A: Hypotensive action of N-ethoxycarbonyl-3-morpholinisydononimine, SIN-10. *Jap J Pharmacol* 20: 102, 1970.
4. Holtz J, Bassenge E, Kolin A: Hemodynamic and myocardial effects of long-lasting venodilation in the conscious dog: Analysis of molsidomine in comparison with nitrates. *Basic Research in Cardiology* 73: 5, 1978.
5. Takeshita A, Nakamura M, Tajimi T, Matsuguchi H, Kuroiwa A, Tanaka S, Kikuchi Y: Long-lasting effect of oral molsidomine on exercise performance. *Circulation* 55: 2, 1977.
6. Guerchicoff S, Vázquez A, Kunik H, Drajer S, Díaz F: Acute double blind trial of a new anti-anginal drug: molsidomine. *Europ J Clin Pharmacol* 13: 247-250, 1978.
7. Majid P, DeFeyter J, Van der Wall E, Wardeh R, Roos J: Molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris. *New Engl J Med* 102: 1, 1980.