

VALORACION CLINICA Y RHEOGRAFICA DE LA TRIMETOXIBENZYLPIPERACINA *

SEGUNDA COMUNICACION

por los Dres.

**RODOLFO F. SCHÄRER, TEOFILO P. RESSIA, JORGE A. ROZLOSNIK
y GIANNI CORRADO**

INTRODUCCION

El presente estudio constituye la segunda parte de un plan de valoración clínica y rheográfica de las propiedades vasodilatadoras de la trimetoxibenzilpiperacina. En un primer conjunto de pacientes se analizó la acción del fármaco administrado por vía oral; los resultados han sido objeto de una comunicación previa. En este segundo grupo de enfermos se estudió la acción de la droga aplicada por vía parenteral. Como en la anterior oportunidad, la mayoría del lote estuvo integrada por vasculopatías de los miembros inferiores; en esta oportunidad se prefirió completarlo con vasculopatías de los miembros superiores en vez de cerebrales, donde los resultados habían sido pobres.

MATERIAL Y METODOS

Se abordó el estudio de un grupo de 22 pacientes afectados de vascu-

lopatías de los miembros superiores e inferiores, funcionales y orgánicas. De ellos fueron seleccionados para el análisis final un conjunto de 14 enfermos que habían cumplido estrictamente los requerimientos exigidos. Cada enfermo fue sometido a un interrogatorio detallado de sus antecedentes generales y cardiovasculares, así como a los exámenes clínico-instrumentales habituales en la especialidad. Seguidamente se realizaron los registros rheográficos basales considerando el promedio de varias tomas para obviar posibles variaciones espontáneas. Los pacientes fueron medicados con trimetoxibenzilpiperacina a la dosis de 1 mg intramuscular diario, siendo controlados al principio en forma quincenal y luego cada mes. El período de observación abarcó un lapso promedio de cinco meses. Para efectuar los registros rheográficos se utilizó un rheógrafo marca "Scrufried" de dos canales, acoplado a un electrocardió-

Trabajo realizado en la Sala XVII del Hospital Rivadavia, a cargo del Dr. Rodolfo F. Schärer.

* Vastarel de los Laboratorios Servier, elaborado en el país por Laboratorios Spedrog S.A.

grafo marca "Hellige" de triple canal.

En los rheogramas se efectuó la valoración de la resistencia a la expansión sistólica (RES), que se define como la relación entre la presión arterial diferencial del lecho arterial explorado (expresada en mm de Hg), y su volumen de expansión sistólica (VES) en mm³ de sangre.

$$RES = PD/VES$$

Como en el anterior estudio la cuantificación del VES se hizo de acuerdo a una adaptación de la fórmula de J. Nyboer

$$VES = \frac{L^2 \cdot P \cdot \Omega}{Z^2}$$

Donde L es la distancia entre los electrodos medida en cm, P la resistencia específica de la sangre, Ω la amplitud del rheograma promediada de tres complejos y expresada en ohms, y Z la impedancia de base del segmento explorado. En esta última se tuvo en consideración, aparte de la resistencia óhmica propiamente dicha, el componente capacitivo medido en monofarads de acuerdo a la ecuación:

$$Z = \sqrt{R + 1/C \omega}$$

Donde R es la resistencia óhmica, C la capacidad y ω la frecuencia de onda de la corriente.

Para realizar los registros se utilizaron electrodos anulares de aluminio que tomaron toda la circunferencia del segmento explorado: la pantorrilla de los miembros inferiores y el dedo medio en la mano. La piel fue previamente desengrasada con solvente y fraccionado con pasta electroconductora. Los pacientes permanecieron 10 minutos en reposo absoluto para conseguir una buena relajación muscular. Durante este período se hizo la medición de la impedancia de base. El registro del rheograma se realizó en decúbito dorsal y apnea intermedia. Durante

el mismo se inscribió el "standard" equivalente a una variación de la resistencia de 0.05 ohms.

HECHOS DE OBSERVACION

De un grupo de 9 pacientes afectados de arteriosclerosis obliterante de los miembros inferiores con claudicación intermitente, 7 presentaron una mejoría sostenida durante el tratamiento. La misma se evidenció por un notorio aumento de la distancia que pudieron recorrer sin dolor y la disminución de la sensación de enfriamiento en condiciones basales. En un enfermo la mejoría tuvo altibajos, no pudiendo ser considerada como constante. Finalmente, en un solo paciente la medicación fue totalmente inoperante.

En cuanto a la patología de los miembros superiores, se estudió un grupo de 5 pacientes que padecían del síndrome de Raynaud. En tres de estos pacientes la mejoría fue neta, en otro discreta y en uno el tratamiento fracasó. Merece destacarse, entre los pacientes que se beneficiaron, a un enfermo cuyo síndrome de Raynaud se asociaba con una esclerodermia. Esta afección le había sido tratada durante muchos años con distintos fármacos que no pudieron evitar su progresión, que ya paulatinamente le limitaba la escritura. Con el presente tratamiento la mejoría fue muy notable, observándose una paulatina recuperación de la elasticidad digital con normalización de la escritura. Dado que la mejoría del enfermo no coincide con las cifras rheográficas, es posible que ella se deba a alguna acción distinta que la vasodilatadora.

En cuanto a la tolerancia de la droga, es de destacar que la misma fue perfecta, no habiéndose observado alteraciones secundarias locales ni generales en ninguno de los casos.

HALLAZGOS RHEOGRAFICOS

Las resistencias a la expansión sistólica obtenidas relacionando la

presión diferencial de los pacientes con el volumen de expansión sistólica, fueron sometidos a un tratamiento estadístico con el fin de:

- 1) Calcular las cifras medias globales previas y durante el tratamiento.
- 2) Dilucidar la significación estadística de la diferencia encontrada entre las medias globales.
- 3) Analizar las medias individuales.
- 4) Seguir la progresión en el tiempo de la acción vasodilatadora.

1) *Cifras medias globales*

En base a un total de 90 rheogramas efectuados, se encontraron las siguientes cifras medias, previas y durante el tratamiento

Segmento	RES. previo	RES. trat.	ΔRES	$\Delta I/RES$ (en %)
Miembro inferior	0.85	0.63	0.22 ± 0.1	+34 %
Mano	197	145	52 ± 35	+33 %

2) *Significación de la diferencia entre las medias*

Los valores promedio previos y durante el tratamiento fueron sometidos al test de "t" de Fischer. Para los miembros inferiores la diferencia resultó significativa con un nivel de probabilidad del 99 %.

En la mano la significación estuvo en el orden de 90 % de probabilidades (ver tablas 1 y 2).

3) *Análisis de las medias individuales*

Los resultados correspondientes se resumen en la Fig. 1, expresados en variación porcentual de la cifra inicial (de la inversa de la resistencia a la expansión sistólica). En esta forma las columnas ascendentes indican directamente la acción vasodilatadora conseguida.

En los miembros inferiores (Fig. 1), en tres casos hay una acción favorable bilateral; en cuatro pacien-

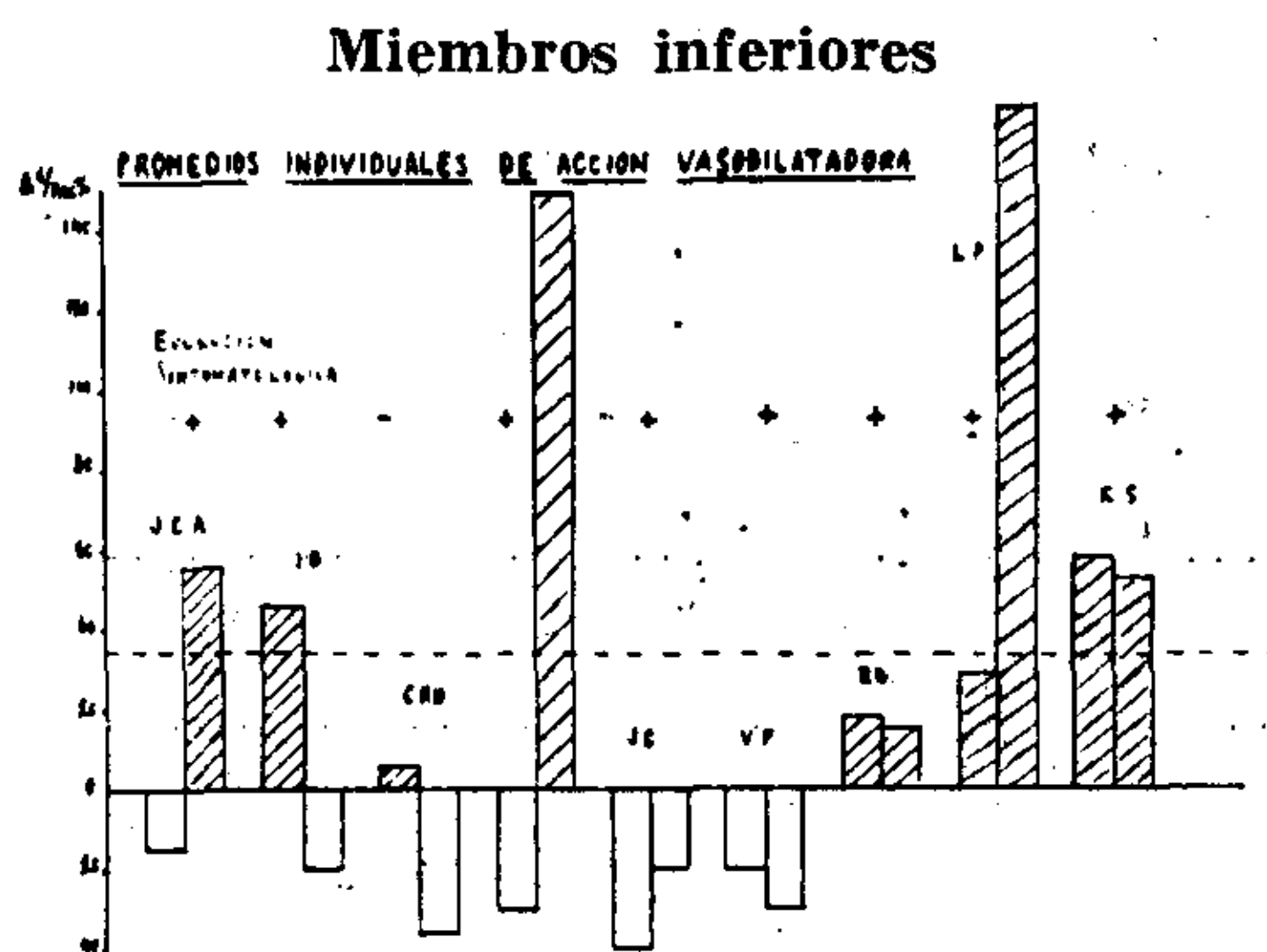


Fig. 1

MANO
Promedios individuales de acción vasodilatadora

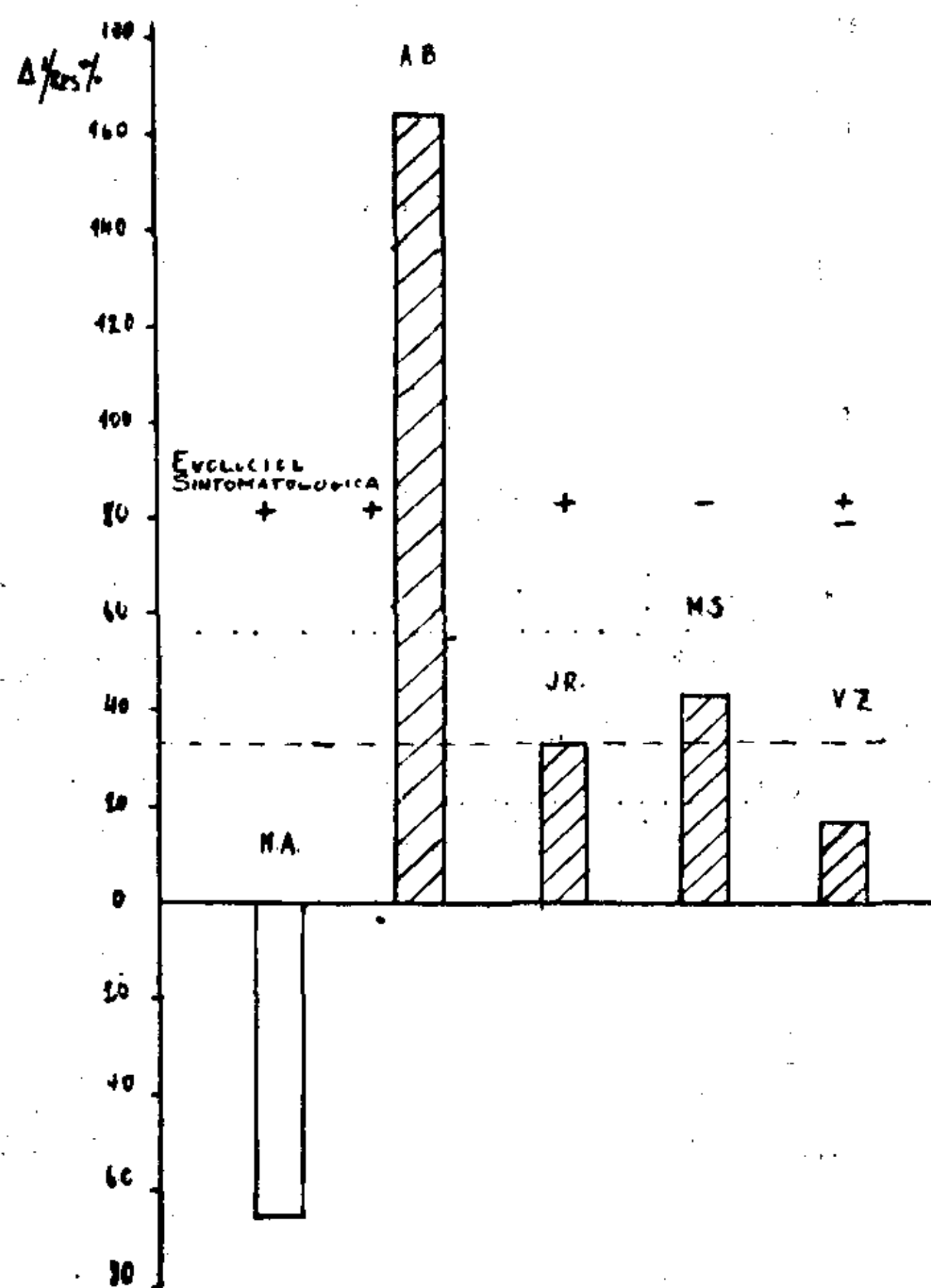


Fig. 2

tes acción positiva solamente unilateral, y en dos enfermos resultado negativo en ambos lados.

Respecto a los miembros superiores (Fig. 2), en cuatro casos el resultado es favorable y solamente en uno negativo.

4) *Progresión en el tiempo*

En la Fig. 3 se ilustra la acción acumulativa de la droga. Como se observa, ya en el primer mes se llegó prácticamente a un valor máximo, declinando paulatinamente hasta el

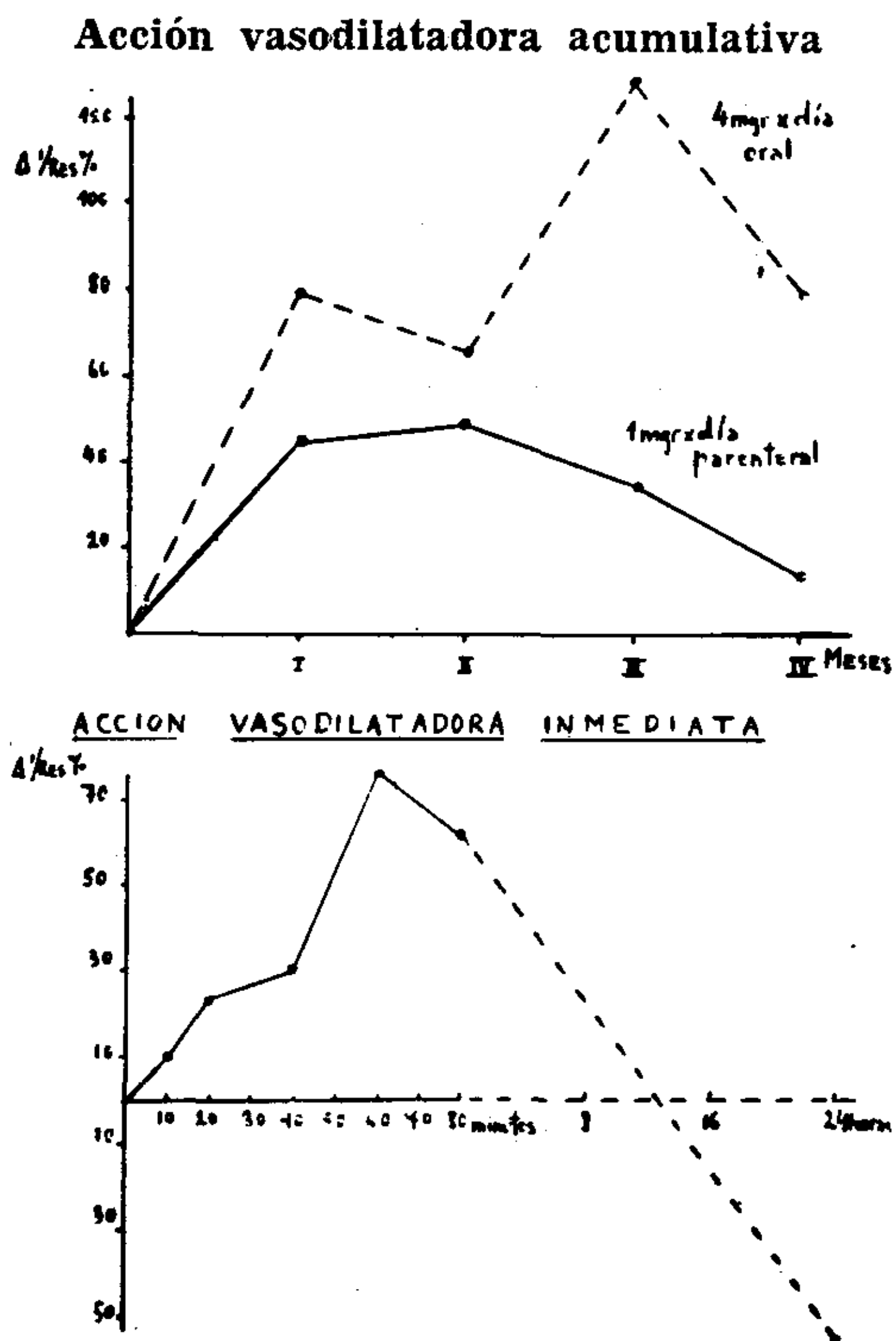


Fig. 3

cuarto mes. Comparando con la vía oral, a dosis cuatro veces mayores, se obtiene con esta última una acción más eficaz desde el primer mes, acentuándose al máximo la diferencia.

En lo referente a la acción inmediata por inyección endovenosa (gráfica inferior de la Fig. 3), la misma se manifiesta precozmente siendo ostensible ya a los diez minutos, llegando a un máximo a la hora para declinar luego lentamente. En ocasiones a las 24 hs. se pueden obtener cifras por debajo de las iniciales, posiblemente por un fenómeno de "rebote". De acuerdo con esta curva de actividad, la droga debería ser administrada con un ritmo no menor de 12 hs. a fin de evitar los períodos negativos.

DISCUSION

a) Valoración del método rheográfico

Respecto a los fundamentos del método, nos remitimos a la anterior

comunicación, donde ellos han sido analizados.

En lo que concierne a la cuantificación de las curvas se han introducido dos modificaciones respecto al trabajo anterior:

1) En la valoración de la resistencia de base se ha tenido en cuenta el componente capacitivo. En efecto, para la frecuencia por nosotros utilizada (30-35 Kc.), la resistencia total al flujo eléctrico (impedancia) está dada no solamente por la resistencia óhmica sino que también es inversamente proporcional a la capacidad eléctrica del segmento explorado. Este componente, que influye poco en los miembros inferiores, adquiere gran importancia en los dedos, donde las cifras de capacidad son pequeñas, aumentando por ende la impedancia total, de acuerdo a la ecuación aclarada más arriba.

2) Para valorar el tono vasomotor, en vez de considerar aisladamente el volumen de expansión sistólica, se lo ha relacionado con la presión diferencial que determina dicha expansión. Si bien en términos estadísticos la droga en estudio no modifica las cifras tensionales, las mismas pueden variar en los registros individuales, lo cual introduciría un factor de error en la apreciación cuantitativa del tono vasomotor. Por ello se decidió vincular el mismo con un índice que denominamos resistencia a la expansión sistólica, dado por el cociente PD/VES.

b) Discusión de los hechos clínicos y rheográficos

La vía de administración parenteral ha demostrado su eficacia en términos generales tanto del punto de vista clínico como rheográfico; sin embargo, comparando las cifras con las obtenidas por administración oral, a dosis cuatro veces mayor, estas últimas resultan más favorables en el tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, al menos en la dosis empleada, la vía parenteral no se justifica en el paciente crónico. La adminis-

TABLA 1

DATOS RHEOGRAFICOS DE LOS MIEMBROS INFERIORES
TEST DE T DE FISCHER

Paciente	X _a	X _b	X	x	x ²
J.C.A.	33	39	6	29	841
	79	33	46	11	121
I.B.	133	91	42	7	49
	33	42	9	26	676
C.R.B.	67	62	5	30	900
	39	64	25	10	100
J.C.	67	95	28	7	49
	120	49	71	36	1296
J.C.	34	60	26	9	81
	67	84	17	18	324
V.F.	20	27	7	28	784
	25	31	6	29	841
E.G.	110	99	11	24	576
	100	87	13	22	484
L.P.	56	43	13	22	484
	310	113	197	160	26244
R.S.	150	71	79	44	1936
	82	51	31	4	16

$$\begin{array}{l} SX_a = 1525 \quad SX_b = 1141 \quad SX = 632 \\ X_a = 85 \quad X_b = 63 \quad X = 35 \end{array}$$

$$Sx^2 = 45802$$

$$t = \frac{35}{\frac{45802}{306}} = 2,9$$

t de tabla para P.01 = 2,9

Conclusión: Diferencia significativa con 99 % de probabilidades.

Aclaración de las abreviaturas

X_a: Cifras medias previas al tratamiento

X_b: Cifras medias durante el tratamiento

X: Diferencia entre las cifras precedentes

x: Desviación de la diferencia promedio

TABLA 2

DATOS RHEOGRÁFICOS DE LA MANO
TEST DE T DE FISCHER

M.A.	52	150	98	7	49
A.B.	350	133	217	126	15876
J.R.	128	96	32	59	3481
M.S.	300	213	87	4	16
V.Z.	156	134	22	69	4761

$$SX_a = 986 \quad SX_b = 726 \quad SX = 456$$

$$Sx^2 = 24183$$

$$t = \frac{\frac{X_a = 197}{n.(n-1)} - \frac{X_b = 145}{n.(n-1)}}{\frac{X = 91}{24183}} = 2,62$$

t de tabla para P.1 = 2,13

Conclusión: Diferencia significativa con 90 % de probabilidades.

Aclaración de las abreviaturas:

- X_a = Cifras medias previas al tratamiento
- X_b = Cifras medias durante el tratamiento
- X = Diferencia entre las cifras precedentes
- x = Desviación de la diferencia promedio

tración endovenosa en cambio, permite una rápida acción en los casos de urgencia, siendo muy bien tolerada.

CONCLUSIONES

La trimetoxibenzilpiperacina administrada por vía parenteral tiene una eficaz acción vasodilatadora, tanto en los miembros inferiores como en los superiores, con excelente tolerancia por inyección intramuscular o endovenosa. Sin embargo, comparando con la vía oral, a dosis cuatro veces mayores, los resultados acumulativos son inferiores, no justificándose su empleo en los tratamientos prolongados. En cambio, tiene indicación precisa para iniciar la

medicación, obteniéndose por vía endovenosa una acción rápida e intensa, aunque no muy prolongada, por lo cual se aconseja repetir la dosis a las 12 hs. Finalmente, merece destacarse la acción del fármaco en un enfermo esclerodérmico, que puede ser independiente de su actividad vasodilatadora.

RESUMEN

Se hace la valoración clínica y rheográfica de la acción vasodilatadora de la trimetoxibenzilpiperacina a dosis de 1 mg diario vía parenteral. La acción acumulativa, si bien eficaz es inferior a la conseguida por vía bucal a dosis de 4 mg diarios. En cambio se considera útil la vía

endovenosa para iniciar el tratamiento. Se reconoce en un síndrome de Raynaud con esclerodermia, una llamativa remisión de esta última enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. *Bernard J. B.*: Etude clinique d'un nouveau vasodilatateur: le 4004 S. Val de Grace. Paris. (Exper. no public.).
2. *Guiran J. B.*: Etude clinique du 4004 S. Hospital Pasteur, Nice. (Exper. no public.).
3. *Jouve A.*: Etude clinique du 4004 S. Faculté de Médecine de Marseille. (Exper. no public.).
4. *Kaindl F., Poltzer K., Schuhfried F.*: Rheographie Dr. D. Steinkpff, Darmstadt, 1959.
5. *Kartun P.*: Premiers essais cliniques du 2-3-4 triméthoxy benzyl pipérazine dans l'angor coronarien. College de Médecine des Hopitaux de Paris. (Exper. no public.).
6. *Kunert W.*: Uber die Grundlagen der Schädelrheographie. Zeitschr. klin. Med. 156: 94: 1959.
7. *Merlen J. F., Vanrapenbus R., Cachera J. P.*: La rheocardiographie. Etude critique. La Presse Médicale. 62: 1251: 1954.
8. *Nyboer J.*: Impedance Pletismography. Medical Physics, Yearbook publishers, Chicago 1950.
9. *Nyboer J.*: Electrical Impedance Pletismography. A physical and physiological approach to peripheral vascular study. Circulation. 2: 811: 1950.
10. *Poltzer K., Schuhfried F., Heeger H.*: Rheographie Brit. Heart Jour. 22: 140: 1960.
11. *Schärer R. F.*: Rheografía. Sociedad Argent. de Cardiología. Agosto 1962.
12. *Schärer R. F., Guardo A. H., Rispoli M., Roslosnik J. A., Corrado, G.*: Valoración clínica y reográfica de la acción vasodilatadora de la trimetoxibenzyl-piperazina. (Primera comunicación). Prensa Universitaria, N° 86, pg. 1404, 1964.

REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA. Organó oficial de la Sociedad Argentina de Cardiología. Aparece mensualmente, de marzo a diciembre de cada año. Editada por Ediciones Médicas Argentinas. Dirección y Administración: Tucumán 2926, Buenos Aires, República Argentina T.E.: 87-6646/47. Registro de la Propiedad Intelectual N° 780.807. — Impresa en los Talleres Gráficos "Lumen", Tucumán 2926, Buenos Aires.

Correo
Argentino
C. Central

Franqueo Pagado
Concesión N° 766

Tarifa Reducida
Concesión N° 2169