

POSIBLE MODO DE ACCION DE ALGUNAS DROGAS LLAMADAS VASODILATADORAS CORONARIAS EN EL ANGOR DE ESFUERZO

Por los doctores

BERNARDO GOLDSTEIN, JUAN C. GALEANO, IRIS I. LIEBER, JUAN
C. ETCHEVEZ (h), JORGE STEINMAN, AKIVA I. HERSZKOWICZ,
JORGE G. BURNET MERLIN y JOSE NOVARO HUEYO

Hemos disertado anteriormente sobre la "valoración clínica de las siguientes drogas en el angor de esfuerzo"; a saber:

I. N-3-Fenil-Propil- (2) 1, 1-Difenil-Propil (3) Amina.

II. 2-Etil (3-5) Diiodo-4-Hidroxibenzoil-3-Cumaronas.

III. Tetranitrato de Pentaeritrol.

Y, ahora, en esta comunicación previa, trataremos de demostrar el posible mecanismo de acción de esas drogas por medio de métodos distintos a los empleados hasta la actualidad.

Trabajos recientes¹ se refieren a la *hidrotropía*. Trátase de un fenómeno físicoquímico, mediante el cual, es posible explicar el modo de acción de las drogas ensayadas por nosotros.

Ante todo, diremos, que reciben el nombre de *hidrotrópicos*, los compuestos hidrosolubles, orgánicos e inorgánicos, capaces de solubilizar, por el agua, sustancias difícilmente solubles, siendo importante remarcar, que ac-

túan aún en reducido volumen de agua^{2,3,4}.

Además, tenemos que considerar, que la *hidrotropía* interviene en el mecanismo de una gran parte de las reacciones químicas y conversiones fisiológicas que ocurren en el organismo.

Agregaremos, que los agentes hidrotrópicos o solubilizantes, tienen la particular propiedad de reducir la tensión superficial del agua y facilitar así, la desintegración de grandes partículas, difícilmente solubles, en partículas pequeñas y dispersas, prácticamente solubles⁵.

Los ácidos grasos no saturados, los fosfolípidos, ácido nicotínico, heparina, etc., cuyos efectos anti-lipémicos y hipocolesterolemizantes son bien conocidos, deben su acción, probablemente, también a las propiedades hidrotrópicas y tensioactivas, que les son características^{6,7,8,9,10,11,12}.

Las sustancias hidrotrópicas interfieren también sobre las fuerzas inter e intramoleculares de cohesión. En efecto, mediante sustancias hidrotrópicas, aumentamos el poder solvente del agua, en nuestro caso, el agua de la sangre¹³.

Del Servicio de Cardiología del Hospital Municipal Juan A. Fernández".

A continuación, enumeraremos algunas sustancias hidrotópicas, que más interesan a los fines de nuestra exposición:

Tabla I

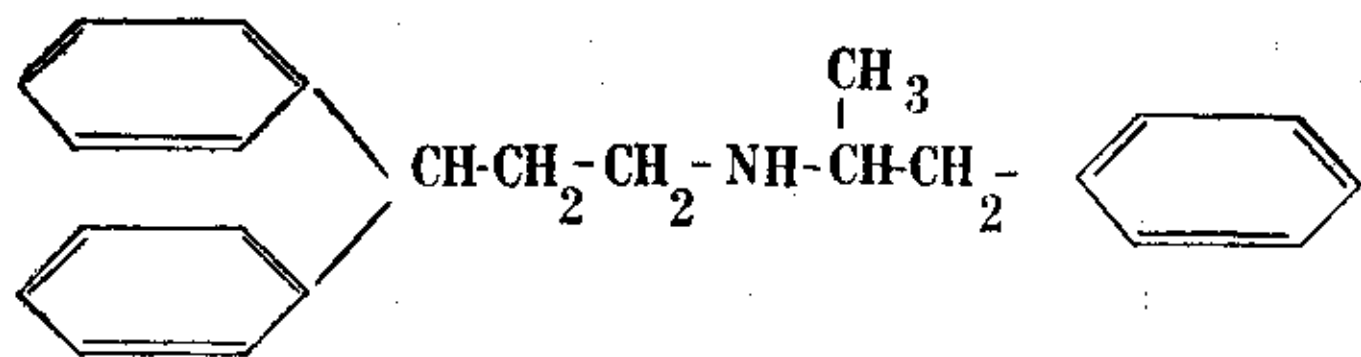
COMPUESTOS HIDROTROPICOS

- 1) Sales hidrotópicas
 - del ácido benzeno-sulfónico (base de las sulfamidas y sulfodrogas)
 - del ácido tolueno/sulfónico (base de las sulfamidas y sulfodrogas)
 - del ácido benzil-sulfanílico (base de las sulfamidas y sulfodrogas)
 - del ácido benzoico
 - de las sulfamidas y sulfodrogas)
 - de ácido benzóico
 - del ácido salicílico
 - del ácido acético
- 2) Compuestos carbonílicos o cetónicos
 - Urea y sus derivados (Uretano, Guanidina, etc.)
 - Formamida
 - Corticoides
 - Acetamida
- 3) Alcoholes, fenolatos, etc.

Como consigna la tabla I, observamos, que aquellas drogas que integran en su molécula grupos fenólicos, carbonílicos (o cetónicos), alcoholes, etc., tienen propiedades hidrotópicas.

Ahora, proyectaremos las estructuras químicas de las drogas llamadas "vasodilatadores", para fines de comparación:

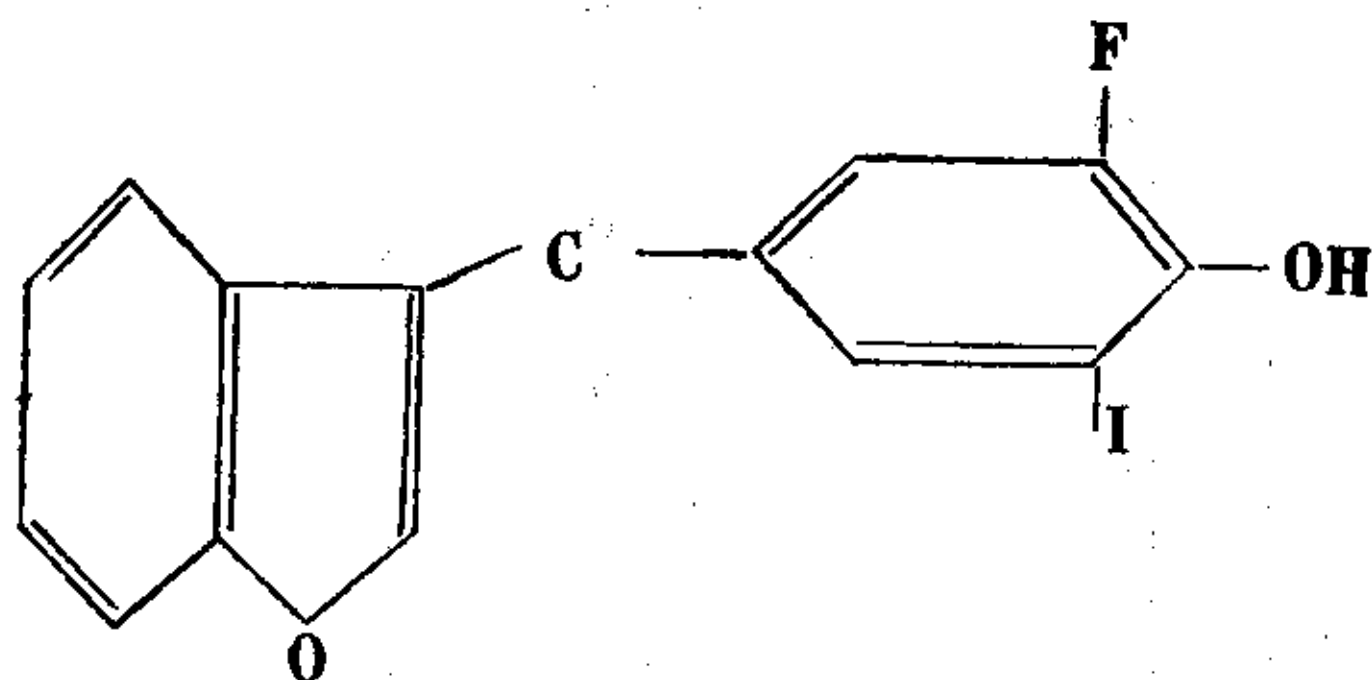
Tabla II



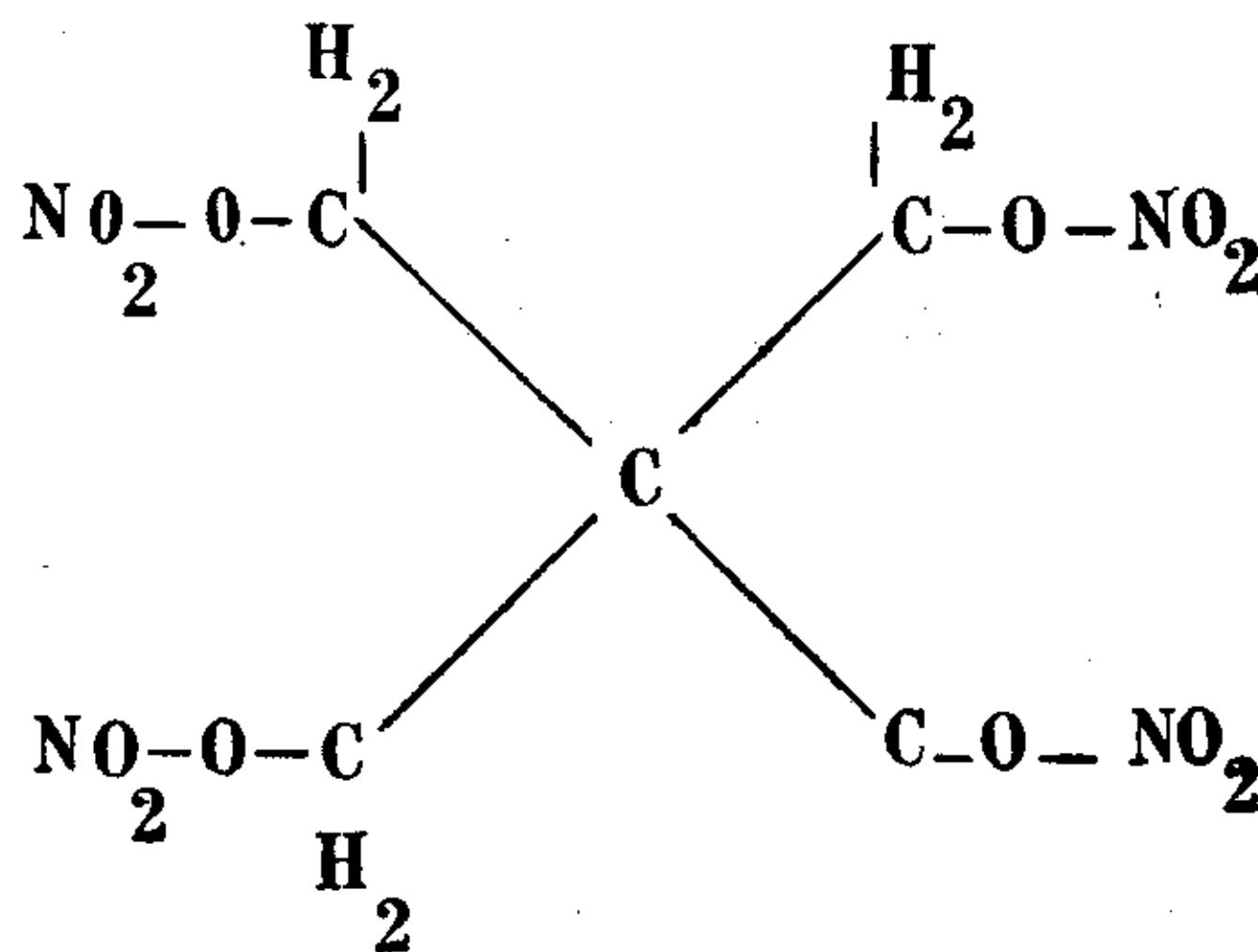
La iodobenzoilcumarona es químicamente: 2-etil-(3',5'-diiodo-4-hidroxibenzoil)-3-cumarona.

Su fórmula bruta es:
C₁₇H₁₂O₃I₂

Su fórmula estructural es la siguiente:



Su peso molecular: 518,1
Se presenta como polvo cristalino blanco, inodoro e insípido.



Tetranitrato de pentaeritrol peritrate.

Debemos recalcar, que en las sustancias derivadas de los compuestos carbonílicos, el efecto hidrotópico activo se debe al grupo carbonilo (cetónico).

De acuerdo a lo expuesto se desprende, que de las estructuras químicas de estas drogas, depende su mecanismo de acción y sus propiedades *solubilizantes*, con otras palabras, a sus características de *fluidificar la sangre*. Si esta hipótesis es correcta, el modo de acción de las drogas citadas, ya no se debería más a una *vasodilatación directa*, sino prima facie, a un efecto hidrotópico, circunstancia que se refleja sobre la *densidad, viscosidad y tensión superficial de la sangre*¹⁴. Vale decir, estas drogas, de acuerdo a nuestro enfoque de la hidrotropía, disociarían las posibles aglutinaciones de los elementos sanguíneos concentrados, evitando así, eventuales coagulaciones y trombosis, y, al fluidificarse la sangre, aumentase la circulación y el aporte de oxígeno a nivel de las arterias coronarias en el lecho vascular. Recién, como consecuencia de este mayor flujo de la sangre, estas drogas pueden influir, en segundo término, sobre la elasticidad de los vasos.

MATERIAL Y METODO

Hemos seleccionado un grupo de 23 pacientes que padecían de "angor de esfuerzo", ambulatorios y que concurren al Servicio de Cardiología del

Hospital "Juan A. Fernández" de Buenos Aires, cuyo director es, el Dr. Julio Bronstein. Dos de estos pacientes fueron tomados como testigos y los 21 restantes subdivididos en 3 subgrupos, correspondientes a las drogas a ensayar. Cinco de ellos recibieron la droga I; Once la droga II; y los cinco restantes la droga III.

Se sometió a todos los pacientes a exámenes especiales de sangre antes de iniciado el tratamiento con las diversas drogas y nuevamente contro-

lados a los 14 días de medicación. A los testigos se les administró placebos. Al total del grupo se les suspendió toda medicación 10 días antes de la primera extracción de sangre. La administración fue por vía oral, en comprimidos, 50 a 60 mg para el primer grupo; de 300 a 400 mg para el segundo; y 40 a 60 mg para el tercero. Los exámenes especiales en sangre consistieron en la determinación de la: *densidad, viscosidad y tensión superficial.*

Tabla III

RESULTADOS DE DENSIDAD, TENSION SUPERFICIAL Y VISCOSIDAD

	Densidad	Tensión superficial	Viscosidad
Caso N° 1	A: 1028 D: 1026	A: 72,39 dinas D: 71,28 "	A: 1,62 centipoise D: 1,48 "
Caso N° 2	A: 1030 D: 1029	A: 73,42 " D: 72,80 "	A: 1,94 " D: 1,82 "
Caso N° 3	A: 1029 D: 1028	A: 75,34 " D: 74,22 "	A: 1,93 " D: 1,85 "
Caso N° 4	A: 1027 D: 1027	A: 72,80 " D: 71,33 "	A: 1,76 " D: 1,68 "
Caso N° 5	A: 1026 D: 1025	A: 70,95 " D: 69,63 "	A: 1,70 " D: 1,62 "
Caso N° 6	A: 1028 D: 1029	A: 72,40 " D: 72,10 "	A: 1,68 " D: 1,64 "
Caso N° 7	A: 1026 D: 1025	A: 70,85 " D: 69,24 "	A: 1,65 " D: 1,58 "
Caso N° 8	A: 1030 D: 1028	A: 73,20 " D: 72,84 "	A: 1,92 " D: 1,84 "
Caso N° 9	A: 1027 D: 1026	A: 70,72 " D: 69,15 "	A: 1,80 " D: 1,75 "
Caso N° 10	A: 1029 D: 1028	A: 72,35 " D: 71,80 "	A: 1,91 " D: 1,83 "
Caso N° 11	A: 1026 D: 1026	A: 71,24 " D: 70,30 "	A: 1,72 " D: 1,64 "
Caso N° 12	A: 1028 D: 1026	A: 72,80 " D: 70,18 "	A: 1,85 " D: 1,70 "
Caso N° 13	A: 1028 D: 1025	A: 71,32 " D: 69,24 "	A: 1,82 " D: 1,69 "
Caso N° 14	A: 1024 D: 1023	A: 70,80 " D: 68,92 "	A: 1,67 " D: 1,58 "
Caso N° 15	A: 1029 D: 1027	A: 71,69 " D: 69,97 "	A: 1,91 " D: 1,79 "
Caso N° 16	A: 1030 D: 1028	A: 73,10 " D: 71,64 "	A: 1,87 " D: 1,69 "
Caso N° 17	A: 1029 D: 1027	A: 70,85 " D: 69,10 "	A: 1,78 " D: 1,59 "
Caso N° 18	A: 1028 D: 1026	A: 70,16 " D: 68,82 "	A: 1,72 " D: 1,56 "
Caso N° 19	A: 1027 D: 1025	A: 72,20 " D: 70,88 "	A: 1,75 " D: 1,60 "
Caso N° 20	A: 1026 D: 1024	A: 69,14 " D: 67,25 "	A: 1,58 " D: 1,44 "
Caso N° 21	A: 1025 D: 1024	A: 70,03 " D: 68,28 "	A: 1,62 " D: 1,50 "
Caso N° 22	A: 1026 D: 1026	A: 72,20 " D: 72,20 "	A: 1,62 " D: 1,62 "
Testigo	D: 1026	D: 72,20 "	D: 1,62 "
Caso N° 23	A: 1025 D: 1025	A: 68,64 " D: 68,64 "	A: 1,72 " D: 1,72 "
Testigo	D: 1025	D: 68,64 "	D: 1,72 "

Tabla IV

RESULTADOS DE DENSIDAD, TENSION SUPERFICIAL Y VISCOSIDAD
N-3-fenil-propil-2-1, 1-difenil-propil (3) amina (Hostaginán-Angormín)

	Densidad	Tensión superficial	Viscosidad
1. Caso N° 1	A: 1028 D: 1026	A: 72,39 dinas D: 71,28 "	A: 1,62 centipoise D: 1,48 "
2. Caso N° 5	A: 1026 D: 1025	A: 70,95 " D: 69,63 "	A: 1,70 " D: 1,62 "
3. Caso N° 6	A: 1028 D: 1029	A: 72,40 " D: 72,10 "	A: 1,68 " D: 1,64 "
4. Caso N° 9	A: 1027 D: 1026	A: 70,72 " D: 69,15 "	A: 1,80 " D: 1,75 "
5. Caso N° 20	A: 1026 D: 1024	A: 69,14 " D: 67,25 "	A: 1,58 " D: 1,44 "

Tabla V

RESULTADOS DE DENSIDAD, TENSION SUPERFICIAL Y VISCOSIDAD
3'5'-diiodo-4-hidroxibenzoil-3-cumarona (Becumarón)

	Densidad	Tensión superficial	Viscosidad
1. Caso N° 2	A: 1030 D: 1029	A: 73,42 dinas D: 72,80 "	A: 1,94 centipoise D: 1,82 "
2. Caso N° 3	A: 1029 D: 1028	A: 75,34 " D: 74,22 "	A: 1,93 " D: 1,85 "
3. Caso N° 4	A: 1027 D: 1027	A: 72,80 " D: 71,33 "	A: 1,76 " D: 1,68 "
4. Caso N° 8	A: 1030 D: 1028	A: 73,20 " D: 72,84 "	A: 1,92 " D: 1,84 "
5. Caso N° 11	A: 1026 D: 1026	A: 71,24 " D: 70,30 "	A: 1,72 " D: 1,64 "
6. Caso N° 13	A: 1028 D: 1025	A: 71,32 " D: 69,24 "	A: 1,82 " D: 1,69 "
7. Caso N° 14	A: 1024 D: 1023	A: 70,80 " D: 68,92 "	A: 1,67 " D: 1,58 "
8. Caso N° 15	A: 1029 D: 1027	A: 71,69 " D: 69,97 "	A: 1,91 " D: 1,79 "
9. Caso N° 16	A: 1030 D: 1028	A: 73,10 " D: 71,64 "	A: 1,87 " D: 1,69 "
10. Caso N° 19	A: 1027 D: 1025	A: 72,20 " D: 70,88 "	A: 1,75 " D: 1,60 "
11. Caso N° 20	A: 1025 D: 1024	A: 70,03 " D: 68,28 "	A: 1,62 " D: 1,50 "

Tabla VI

RESULTADOS DE DENSIDAD, TENSION SUPERFICIAL Y VISCOSIDAD
Tetranitrato de penta eritrol (Peritrate)

	Densidad	Tensión superficial	Viscosidad
1. Caso N° 7	A: 1026 D: 1025	A: 70,85 dinas D: 69,24 "	A: 1,65 centipoise D: 1,58 "
2. Caso N° 10	A: 1029 D: 1028	A: 72,35 " D: 71,80 "	A: 1,91 " D: 1,83 "
3. Caso N° 12	A: 1028 D: 1026	A: 72,80 " D: 70,18 "	A: 1,85 " D: 1,70 "
4. Caso N° 17	A: 1029 D: 1027	A: 70,85 " D: 69,10 "	A: 1,78 " D: 1,59 "
5. Caso N° 18	A: 1028 D: 1026	A: 70,16 " D: 68,82 "	A: 1,72 " D: 1,56 "

Tabla VII

TESTIGOS

1. Caso N° 22	A: 1026	A: 72,20 dinas	A: 1,62 centipoise
	D: 1026	D: 72,20 „	D: 1,62 „
2. Caso N° 23	A: 1025	A: 68,64 „	A: 1,72 „
	D: 1025	D: 68,64 „	D: 1,72 „

Como puede observarse, parecería, sin lugar a dudas, que las citadas drogas actúan por el *mecanismo hidrotropico*, en cuanto reducen los valores de la *densidad, viscosidad y tensión superficial*.

CONCLUSION

De lo expuesto se evidencia —como conclusión— que el mecanismo de acción de éstas, y de la mayoría de las drogas denominadas *vasodilatadoras*, no se debería a una acción primaria vasodilatadora, sino a su *acción hidrotropica o fluidificadora de la sangre*. Estamos de acuerdo con los autores, que a esas drogas atribuyen: mejora del dinamismo de la corriente sanguínea; aumento del acarreo de oxígeno y riego sanguíneo, etc., pero, en cambio, nosotros vemos en estos efectos *la acción hidrotropica* que las citadas drogas ejercen sobre los humores, por sus específicas propiedades *fluidificantes de la sangre*, que redundan en *mayor circulación sanguínea y acarreo del oxígeno*. Probablemente, en segundo término, este mayor flujo sanguíneo podría ejercer su influencia sobre la elasticidad de los vasos.

RESUMEN

Hemos comprobado, que el mecanismo de acción de algunas drogas llamadas “vasodilatadoras”, se debe a la *propiedad hidrotropica* de los componentes que las constituyen, acción hidrotropica que se exterioriza por cambios hemáticos que *evidencian una real fluidificación de la sangre*.

BIBLIOGRAFIA

1. Lieber, I. I.: La Semana Médica, 1963, 123: 1810.
2. Ueuberg, C.: Bichem. Z., 1930, 229: 467.
3. Kúthy, A. V.: Bichem. Z., 1932, 244: 308.
4. Brücke, F. V.: Bichem. Z., 1932, 253: 474.
5. Deresser, R.: Angewandte Chemie, 1951, 63: 327.
6. Merckel: Kolloid. Beihefte, 1948, 45: 413.
7. Dasher, G. F.: Science, 1952, 116: 660.
8. Auerman, L. Ya; Pishkova, L. I.; Prokushenkova, I. L.; Pishchevaya: Technol., 1960, 5: 59.
9. Blaquet, P.; Duhamel, J.: Bull. soc. chim. biol., 1949, 31: 716.
10. Auerman, L.; Dotsenka, L. D.; Puchkova, L. I.: Teknol., 1960; 1: 76.
11. Robinson, N.: J. Pharm. and Pharmacol., 1960, 12: 609.
12. Mushak, P.; Weiss, J.; Haab, W.: Proc. Penn. Acad. Sci., 1961, 35: 167.
13. Lauer, K.: Kolloid. Z., 1962, 6: 91.
14. Lieber, I. I.: Revista Argentina de Cardiología, 1964, 31: 259-264.