

ACCION DE BETA-PIRIDIL CARBINOL (Roniacol) SOBRE LA CIRCULACION PERIFERICA EN SUJETOS NORMALES Y EN ALGUNOS ESTADOS PATOLOGICOS *

por los doctores

CARLOS M. CASTRO y LEON DE SOLDATI

El Beta-piridilcarbinol es un derivado piridílico del ácido nicotínico, en el cual el radical ácido del mismo en posición beta ha sido reemplazado por un grupo alcohólico secundario, y es precisamente esa posición beta de este grupo lo que condiciona los efectos vasodilatadores que esta substancia tiene, y que en plaza ha sido comercializada con el nombre de Roniacol.

El ácido nicotínico es una vitamina con propiedades vasodilatadoras, que en el hombre en dosis de 100 a 500 miligramos oral ó 5 a 25 miligramos por vía endovenosa, produce un enrojecimiento de la piel de la cara, cuello y tronco de efectos fugaces, con un aumento de la temperatura en esas zonas, habiendo sido ensayado en los procesos coronarios, en las cefaleas no hipertensivas, en la enfermedad de Raynaud, en el eritema pernio, etc. El Beta-piridilcarbinol tiene una acción análoga pero más prolongada sin efectos secundarios y actuaría en el organismo por una acción propia de la droga y por el desdoblamiento en ácido nicotínico y alcohol siendo las pequeñas arterias y arteriolas las que sufren su acción siempre que no haya un proceso orgánico que lo impida. Tendría esta droga también un efecto secundario simpaticolítico y una acción parasimpática que sólo aparecería cuando se llega a la dosis tóxica, y que se manifiesta por sialorrea en vivo, y por la excitación del intestino del cobayo in situ, efectos posibles de anular mediante la administración de atropina.

El modo de actuar sería humoral fundamentalmente, dilatando las pequeñas arteriolas de todo el sistema vascular; sobre las renales produciendo una mayor diuresis, sobre las arterias cerebrales, lo que se demuestra por la hiperemia retiniana cualquiera que haya sido la vía empleada, sobre las arterias coronarias que llevarían

* Servicio de Cardiología del Policlínico Alvear. Jefe: Prof. Dr. León de Soldati. Buenos Aires.

a una mejor irrigación miocárdica, y fundamentalmente sobre las pequeñas arterias y arteriolas de los miembros produciendo una vasodilatación, cualquiera que sea la afección arterial y aún también en los sujetos normales, siempre que un proceso orgánico no les haya hecho perder esa cualidad. Este efecto puede ser sospechado por la sensación subjetiva que produce y demostrado por el registro de la temperatura cutánea y el aumento del volumen del miembro mediante el pletismógrafo.

La toxicidad es prácticamente nula tanto de la droga "per-se" como por los dos compuestos a que ella da origen: ácido nicotínico y alcohol. En los animales de experimentación la dosis mortal se calcula entre 1,80 a 3,30 grs. por kilo de peso, produciéndose en estas circunstancias una profunda narcosis, sialorrea por estimulación del parasimpático y la muerte en coma finalmente. En el hombre las dosis empleadas habitualmente son de 120 a 180 veces menores que la dosis letal, y no se han observado a la dosis terapéutica efectos secundarios desagradables sobre el intestino como sucede con la papaverina, ni tampoco es depresor cardíaco, ni la hipotensión que produce alcanza significación patológica.

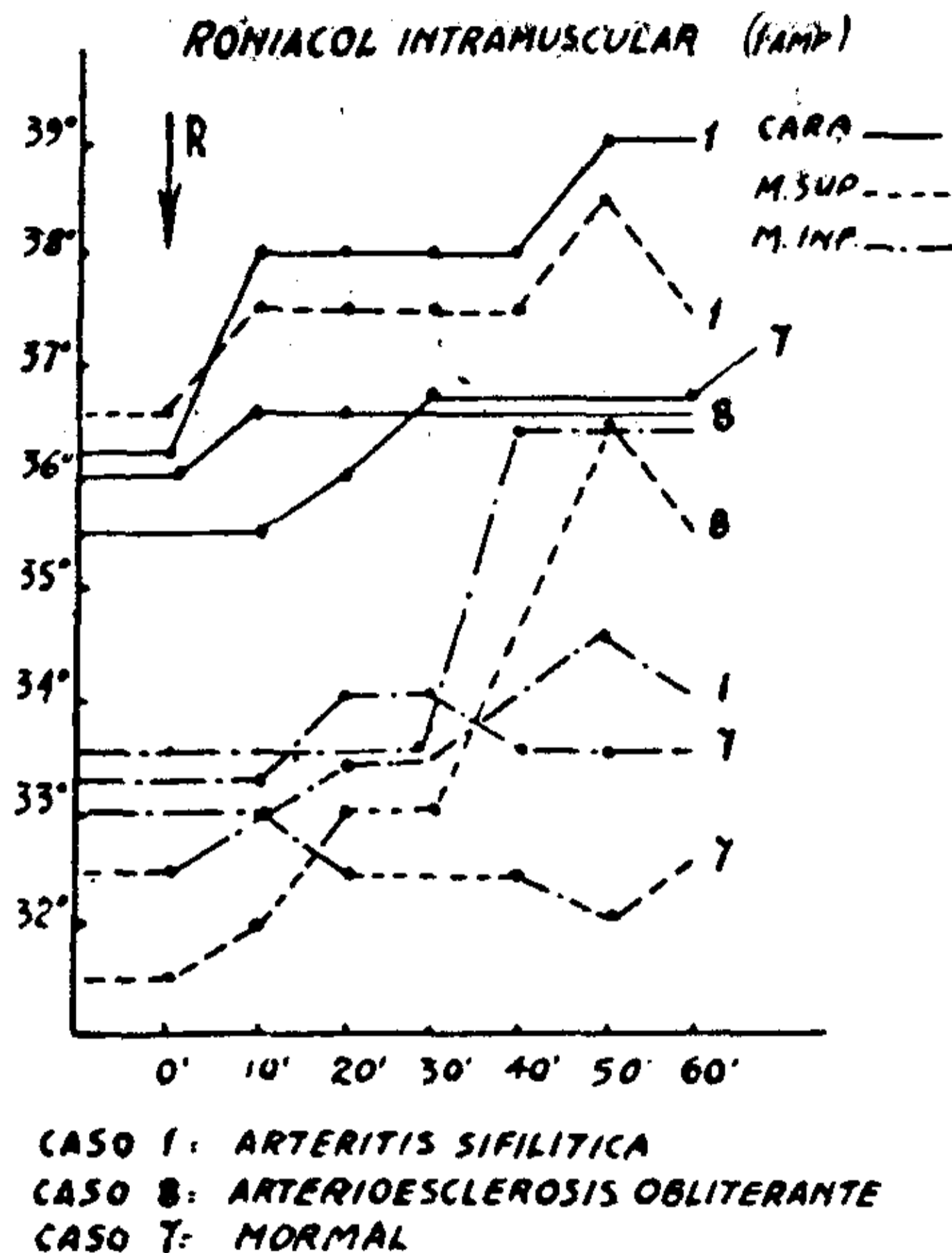
MATERIAL Y TÉCNICA

En nuestras experiencias hemos ensayado el Roniacol por vía oral a la dosis de 25 a 100 miligramos; por vía endovenosa, 100 miligramos; por vía intramuscular a la misma dosis y a veces doble, y por vía intra-arterial en la femoral que considerábamos más afectada, a la dosis de 100 miligramos diluida en 10 c.c. de suero fisiológico, empleando en algunos casos la compresión venosa post-inyeccional durante 3 minutos. En total hemos estudiado 40 pacientes: 17 sin angiopatía periférica, 13 con arterioesclerosis obliterante, con arterioesclerosis, 2 con enfermedad de Leo-Buerger, 1 con síndrome de Raynaud esencial, 1 con arteritis sifilítica, 2 con flebopatías, 1 con insuficiencia cardíaca congestiva, 1 con distonía neurovegetativa y 1 con esclerosis arterial.

En los pacientes citados se efectuaron las siguientes determinaciones: pulso antes de la prueba y a los 60'; presión arterial máxima y mínima y temperatura bucal, también antes y después de la prueba. La temperatura cutánea fué también registrada mediante pares termoelectrónicos, estando el sujeto en condiciones basales, es decir en ayunas, sin haber fumado y con un reposo de 60' en un ambiente templado y agradable (22-25°) y sin excitaciones psíquicas. Fué determinada en la frente, cara antero-externa de brazo, antebrazo, superior de muslo y dedos índice de mano y gordo del pie, antes, a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de la droga. La oscilometría fué explorada en la parte media del brazo y muslo y superior e inferior de antebrazo y pierna antes, a los 30 y 60 minutos después de la prueba. La ergometría ha sido también

ACCIÓN DEL RONIACOL

determinada en algunos sujetos usando un aparato que mide la capacidad de ejercicio del miembro inferior explorado, la que normalmente es de 5 minutos, ejercicio del miembro inferior explorado, —la que normalmente es de 5 segundos—, y fué establecida antes y después del Roniacol, usando el lactato de calcio cuando la vía era oral, y suero fisiológico cuando era intramuscular. En 7 casos se efectuaron electrocardiogramas incluyendo las derivaciones unipolares antes, a los 10 y a los 30 minutos de la prueba, y en 8 casos se efectuó oftalmoscopia previa dilatación pupilar, también antes y después de la administración de la droga. En todos los casos, y cualquiera sea la vía empleada, hemos tomado sujetos que no recibían medicación alguna de por lo menos 48 horas antes.



RESULTADOS

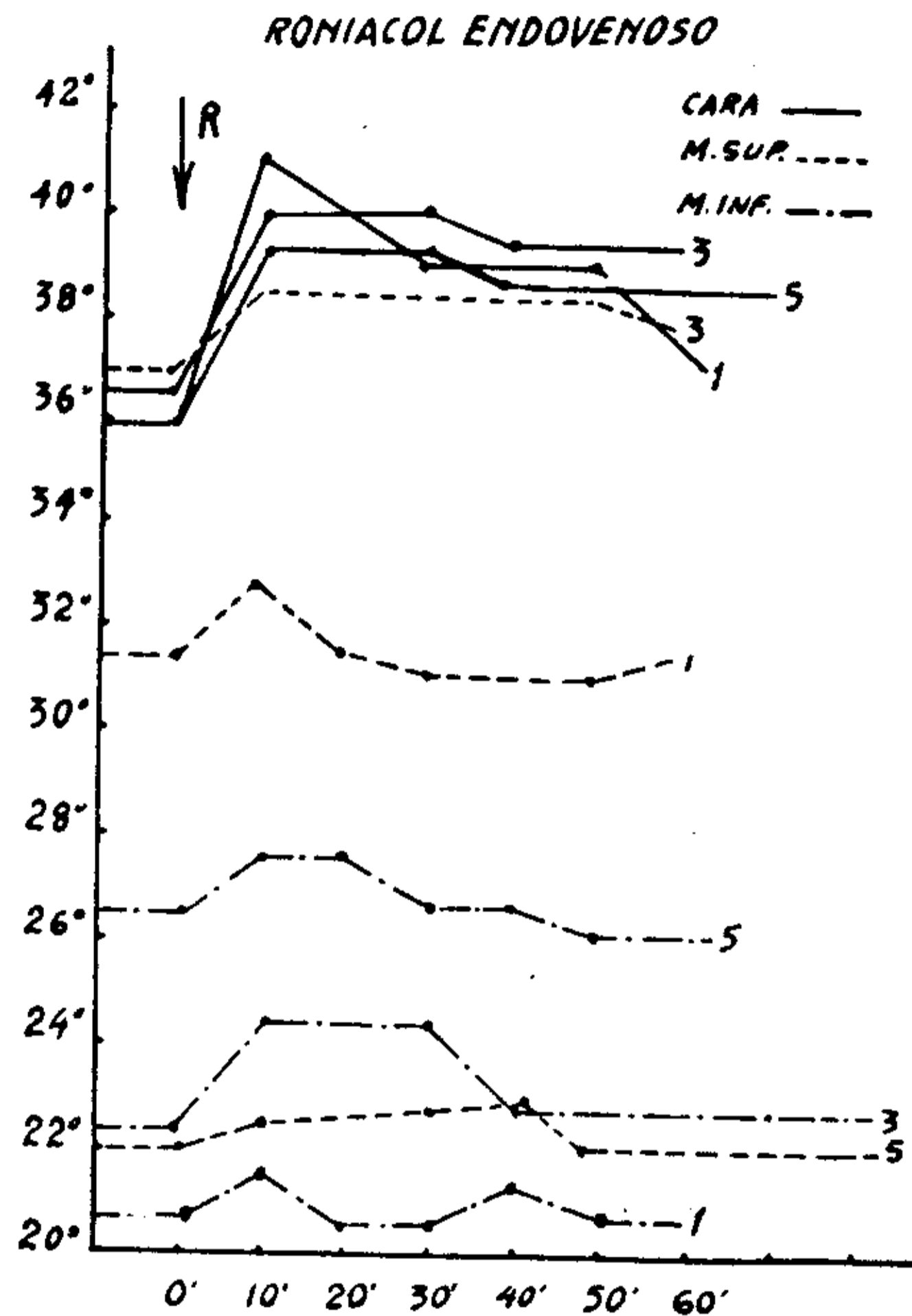
Sintomas subjetivos: El Roniacol fué bien tolerado por todas las vías. Los pacientes aquejaron habitualmente sensación de calor en la cara y en los miembros, especialmente en los inferiores, acusando también sensación de picazón en los mismos. En un buen número de casos se presentó una pesadez gravativa en hipocondrio derecho que atribuimos a una congestión activa del bazo.

Pulso: Se redujo la frecuencia entre 5 y 20 pulsaciones por minuto en todos los casos, con excepción de tres, independientemente de la vía utilizada.

Presión arterial: Descendió la sistólica de 5 a 35 mm. y la dias-

tólica de 5 a 25 milímetros cualquiera que fuere la vía utilizada en 34 sujetos, de los cuales 5 presentaban una franca hipertensión de máxima y mínima y los 29 restantes sólo una ligera hipertensión de máxima. Los 6 pacientes que no acusaron variación alguna eran: 3 normales, 1 con arterioesclerosis, 1 con arterioesclerosis obliterante en un diabético.

Temperatura bucal: Determinada al iniciarse el ensayo y a los 60', disminuyó entre 0,1° y 0,9°.



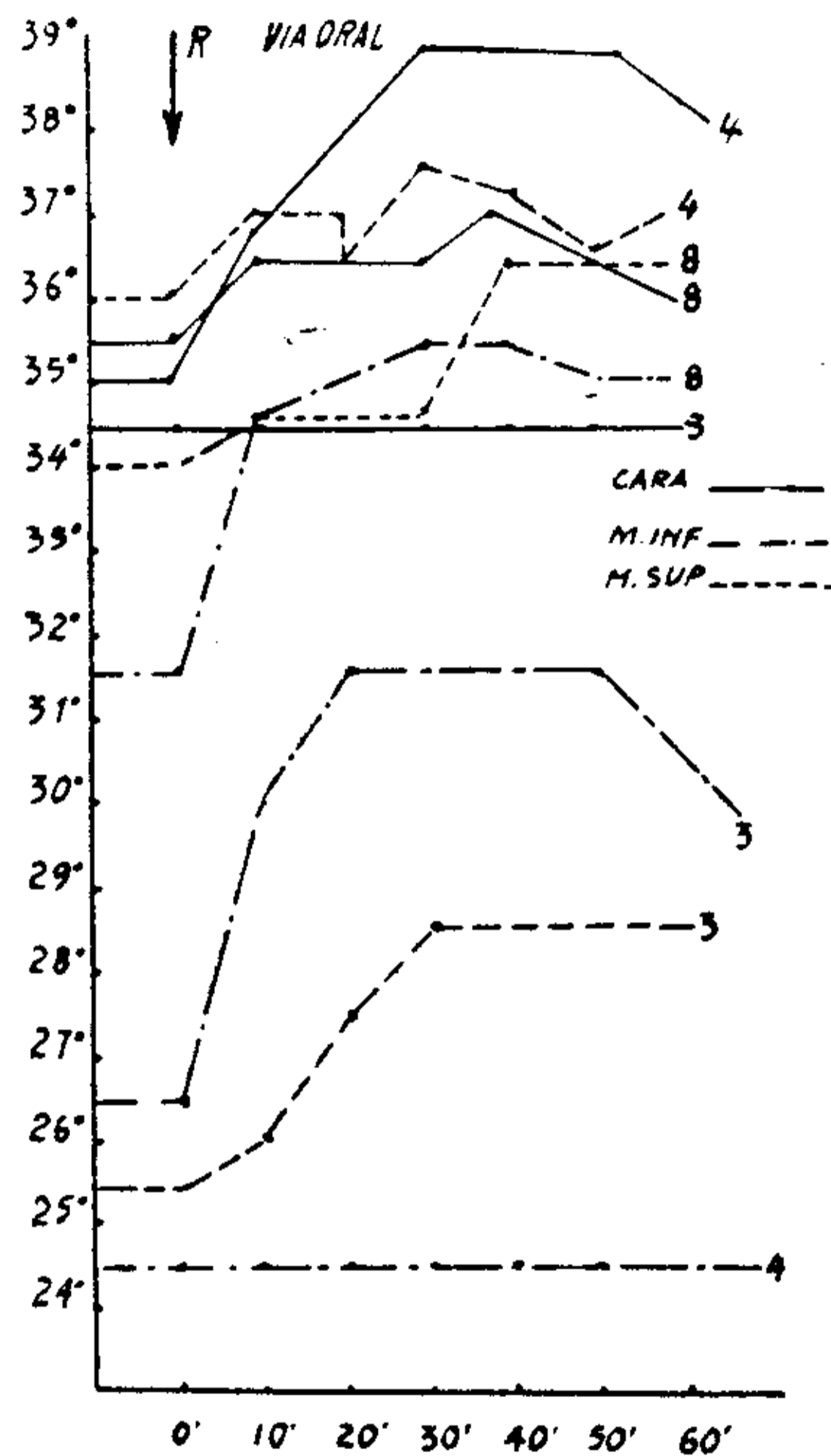
Temperatura cutánea: En la frente aumentó entre 1° y 4° en 34 casos; en 4 casos no varió (todos estos sin angiopatía periférica) y en 2 disminuyó: 1 con insuficiencia cardíaca por cardiopatía mitral y el otro un precoma diabético. Si bien todas las vías fueron eficaces la endovenosa mostró efectos más pronunciados.

En los miembros superiores aumentó entre 1° y 5° en 30 sujetos, no se modificó en tres sujetos (1 con arterioesclerosis generalizada y 2 con arterioesclerosis obliterante) y descendió entre 1° y 2,5° en 7 casos (2 flebopatías, 1 insuficiencia cardíaca congestiva, 1 precoma diabético, 2 arterioesclerosis obliterante y 1 tromboangeítis obliterante). Si bien todas las vías fueron eficaces el aumento más constante se observó con la administración oral del Roniacol; en cambio la

marca más alta observada en un caso, fué de 5° y se obtuvo con la administración endovenosa.

En miembros inferiores aumentó entre 1° y 4° C en 34 casos; en 3 se mantuvo inalterable (1 sujeto normal y el otro con edemas por várices y 1 arteriolo esclerosis miemb. inf.) y en 3 descendió entre 1° y 2° C (1 precoma diabético, 1 insuficiencia cardíaca, 1 trombosis venosa profunda). En estos casos la vía oral fué la más activa.

Oscilometría: determinada en miembros superiores e inferiores, mostró ligero aumento en la menor parte de los casos, no sobrepasando las dos divisiones.



Ergometría: mostró aumento de la capacidad al ejercicio entre 60 segundos y 90 segundos. Se la practicó en 8 enfermos aumentando en 6 de ellos.

Electrocardiograma: Efectuado en 7 sujetos se observó: en dos casos disminución de la extrasístolia ventricular existente, y en otros dos, aumento del voltaje de la R. y de la T. en las derivaciones unipolares de los miembros. En los tres sujetos restantes no se observó modificación favorable del segmento ST. o de la onda T.

Oftalmoscopia: Practicada en 8 casos, antes y a los 20' de la

inyección intramuscular de 1 ampolla de Roniacol, mostró marcada dilatación arteriolar ocasionada por la droga.

Vía intra-arterial: efectuada en 7 sujetos aumentó la temperatura cutánea de la frente entre 1,5° y 3,5°, disminuyendo en dos casos y manteniéndose constante en 1. En el miembro afectado la temperatura cutánea aumentó entre 1° y 1,5° en 4 casos, disminuyeno en 1 caso en 1° (esclerosis arterial) y manteniéndose en dos casos (1 tromboangitis obliterante y 1 arterioesclerosis obliterante).

DISCUSIÓN

Analizando los resultados obtenidos con el Roniacol, surgen algunos puntos que interesan hacer resaltar:

En primer lugar, la tolerancia del producto fué óptima no habiendo nosotros observado el estado nauseoso descrito por otros autores. En gran número de casos, apareció pesadez gravativa en hipocondrio izquierdo que atribuimos a congestión esplénica.

El efecto de la droga sobre el pulso fué de escasa importancia, ocasionando una leve reducción de la frecuencia, hecho ya señalado por Thurner, A. Heller y otros.

La tensión arterial descendió moderadamente en la mayoría de los sujetos, independiente de que fueran o no hipertensos con anterioridad. Similares resultados observaron Thurner y Heller.

El descenso que el Roniacol produce sobre la temperatura central, hecho no señalado por otros autores, podría atribuirse a uno de estos dos mecanismos: o la vasodilatación periférica favorece la pérdida de calor por radiación o existe una acción directa sobre el centro de regulación térmica. De todos modos el efecto citado, si bien es muy constante, fué siempre poco intenso.

Todas las vías de administración del Roniacol se mostraron eficaces en lo que respecta al aumento de la temperatura cutánea, pero indudablemente fué de más constante actividad la vía oral. Este aumento fué evidente en todos los lugares en donde la temperatura fué determinada (frente, miembros superiores e inferiores) n el 85 % de los sujetos. En la estadística están incluidos la insuficiencia cardíaca y el precoma diabético, aunque en estos casos sólo se quiso probar la tolerancia a la droga. Los trabajos de Thurner y Heller, J. R. Murphy, señalan haber obtenido análogos resultados.

La oscilometría en cambio no mostró cambios demostrativos. Por lo tanto es de suponer que el Roniacol actúa sobre las arterio-

las y pequeñas arterias no modificando apreciablemente el calibre de los grandes vasos. Estos hechos fueron ya señalados por I. H. Richter, M. Fogel, y H. Fabricant; W. Redisch y O. Brandman; Saul Samuels; Thurner y Heller, etc.

La ergometría mostró un moderado aumento de la capacidad al ejercicio, comprobado ya anteriormente por I. H. Richter, M. Fogel y H. Fabricant, Redisch y Brandman.

Fué ostensible y constante la dilatación arteriolar observada en el fondo de ojo (hecho ya señalado por Furtado y Verrey) de los sujetos inyectados con Roniacol por vía intramuscular.

En lo que respecta al electrocardiograma nuestra casuística no es muy demostrativa, ya que los casos ensayados fueron pocos y los efectos observados de escasa magnitud. Sería interesante en este sentido proseguir los ensayos ya que los trabajos de Thurner y Heller demostrarían que esta droga tiende a normalizar el electrocardiograma de algunos enfermos coronarios.

La supuesta intensificación de la diuresis señalada por Thurner y Heller no la hemos observado, aunque en verdad ellos han trabajado con insuficiencias cardíacas congestivas.

Cabe insistir que la acción del Roniacol se ejerce fundamentalmente en las pequeñas arterias y arteriolas, siendo el caso 4 de la figura 3 sumamente demostrativo: se trataba de un enfermo con arterioloesclerosis de los miembros inferiores en el cual no aumentó la temperatura cutánea de los mismos, pese a la administración de 4 comprimidos juntos de Roniacol, haciéndolo en cambio en la cara y miembros superiores.

Respecto de las vías utilizadas puede decirse que si bien todas parecen ser eficaces, los resultados más constantes y uniformes fueron obtenidos utilizando la vía oral. En cuanto a la intra-arterial no ofrecería mayores ventajas sobre las otras, por cuanto el aumento de temperatura del miembro en el cual se efectuó la inyección, se presentó en los mismos casos y con la misma intensidad que en los no inyectados.

CONCLUSIONES

1º) Se toma un lote de 40 sujetos, 17 sin angiopatía periférica y a los cuales se administra Roniacol por vía oral, intramuscular, endovenosa o intraarterial, efectuándose una serie de determinaciones

antes y en distintos momentos posteriores a la administración de la droga.

2º) El pulso disminuyó ligeramente de frecuencia. La presión arterial disminuyó moderadamente en algunos sujetos hipertensos y en otros que no lo eran.

3º) La temperatura cutánea aumentó en casi todos los casos en forma significativa, y en algunos el aumento fué de hasta 5°C. La temperatura central disminuyó ligeramente.

4º) La ergometría demostró un aumento moderado para la capacidad al ejercicio; en cambio la oscilometría acusó ligeras variaciones en la amplitud de las oscilaciones.

5º) El fondo de ojo mostró en todos los sujetos observados, una intensa congestión a expensas de las arteriolas del mismo.

6º) El electrocardiograma sufrió algunas variaciones, siendo necesario un mejor estudio para sacar conclusiones definitivas.

7º) De lo dicho se deduce que la acción del Roniacol es vasodilatadora, y que ella se ejerce fundamentalmente a nivel de las pequeñas arterias y arteriolas, siendo de utilidad en las angiopatías periféricas en las cuales se desea intensificar la acción circulatoria colateral.

BIBLIOGRAFIA

1. *Ekbom K. A.* — "Parästesier Nordisk Medicin". 1046. 31, 1651.
2. *Richter I. H., Fogel M. y Fabricant H.* — El tartrato de roniacol en el tratamiento de las afecciones vasculares obliterantes. "New York State of Medicine", 1951, 51, 1303.
3. *Bradman O. y Redisch W.* — Nicotinic alcohol tartrate in the treatment of peripheral vascular disease. "The Journal of the Medical Society of New Jersey", 1950, 47, 267.
4. *Samuels S.* — A. new Vasodilatador (roniacol). "Angiology", 1950, 1, 236.
5. Management of Peripheral Arterial Diseases. New York. 1950. 103 y 198.
6. *Redisch W. y Brandman O.* — The use of vasodilatador drugs in chronic trench foot. "Angiology", 1950, 1, 312.
7. *Thurner, A.* — "Schweiz. med. Wschr.", 1949, 23, 526.
8. *Furtado D. y colab.* — "Arch. Suisses de Neurol. et de Psychiatric", 1949, 67, 83.
9. *Murphy J. R.* — A new vasodilatador agent. "New York State Journal of Medicine", 1951, 51, 2408.
10. *Von Fromherz K. y Spiegelberg H.* — "Helvetica et Pharmacologica Acta", 1948, 6, 42.

R É S U M É

Dans 40 malades, 17 desquels sans artériopathies périphériques, l'administration de Roniacol par différentes voies, produit une légère diminution de la

ACCIÓN DEL RONIACOL

fréquence cardiaque et une descente modérée de la pression artérielle, chez les normotendus aussi bien que chez les hypertendus. La température cutanée augmenta toujours (dans quelques cas jusqu'à 5°C) et la centrale diminua légèrement. L'ergométrie confirma une augmentation modérée de la capacité d'exercice mais les variations oscilométriques furent légères. Le fond de l'oeil présenta toujours une congestion intense à origine artériolaire. Les modifications de l'EKG demandent des nouvelles études. Donc, la Roniacol produit une vasodilatation surtout des petites artères et artérioles, étant utile dans les artériopathies périphériques dans lesquelles on désire intensifier la circulation collatérale.

SUMMARY

When Roniacol was given to 23 patients with and to 17 patients without peripheral vascular disease, heart rate and blood pressure were moderately reduced in normal and in hypertensive patients. Skin temperature always increased (in some cases up to 5°C) and central temperature decreased. Oscilometric changes were small, but capacity for exercise was increased. Arteriolar congestion was seen into the eye ground. The ecg changes deserve further study. Roniacol is suggested as a therapeutic agent in peripheral vascular disease where collateral circulation need to be encouraged.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 40 kranken, davon 17 ohne periphere Gefässerkrankung erzeugte die Verabreichung von Roniacol auf verschiedenen Darreichungswegen eine leichte Verringerung der Herzfrequenz und mässige Blutdrucksenkung sowohl in den Fällen mit normalem wie mit erhöhtem Blutdruck. Die Hauttemperatur stieg immer (in einigen Fällen bis zu 5°C), die zentrale fiel ein wenig. Die Ergometrie erwies einen mässigen Anstieg der Arbeitsfähigkeit, die oszilometrischen Änderungen aber waren geringfügig. Im Augenhintergrund war bei allen Fällen eine intensive Stauung arteriolären Ursprungs zu sehen. Die elektrocardiographischen Veränderungen erfordern neuerliche Untersuchungen. Zusammenfassend gesagt erzeugt Roniacol Gefässerweiterung vorwiegend der kleinen Arterien und Arteriolen und ist bei jenen peripheren Gefässerkrankungen von Nutzen, wo man den Kollateralkreislauf intensivieren will.