

ESTUDIO PLETISMOGRAFICO DE LA ACCIÓN DE ALGUNAS DROGAS SOBRE EL CAUDAL SANGUINEO DE LOS DEDOS*

por los doctores

A. S. INTROZZI, E. A. CABANNE y L. DE SOLDATI

En estos últimos años, varios autores han estudiado la acción de diferentes drogas sobre el caudal sanguíneo periférico con el objeto de observar su efecto vasodilatador sobre sujetos normales y sobre portadores de afecciones vasculares de los miembros.

Littauer y Wright (1939) estudian la acción del clorhidrato de papaverina en una serie de 18 sujetos (13 con tromboangeitis obliterante, 3 con arterioesclerosis obliterante y 2 normales). El procedimiento fué efectuar en cada caso una inyección endovenosa de 0,03 grs. de clorhidrato de papaverina, determinando luego la temperatura de la piel con pares termoeléctricos. Como control, utilizaron la prueba del agua caliente de Landis y Gibon (1933). De estos experimentos concluyeron que el clorhidrato de papaverina es ineficaz e incierto en su acción.

Haury (1939) demuestra la vasodilatación en las extremidades de 7 pacientes después de la inyección endovenosa de 20 c. c. de sol. de sulfato de magnesio al 10 %. Dicha vasodilatación, que fué registrada por un oncómetro de vidrio, duró 10 a 30 minutos.

Reynolds y Foster (1939) efectúan inyecciones intramusculares de estrógenos en un total de 20 hombres, observando que en las dos terceras partes de ellos aumenta el volumen de los dedos. La acción comienza pocos minutos después de la inyección, aumentando durante 30 a 60 minutos para mantenerse más de dos horas. No advirtieron cambios en la temperatura de la piel. Las respuestas vasculares al estrógeno son interpretadas por los autores como debidas a la dilatación de los pequeños vasos de la piel más allá de las arteriolas.

Popkin (1939) estudia sobre 15 sujetos la acción del ácido nicotínico administrado en una sola dosis de 30 a 120 mgrs., por vía

* Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires.

oral. De estos sujetos, 4 eran normales y los restantes tenían diversas afecciones vasculares periféricas. Observó que dicha droga ocasiona en la mayoría de los casos, enrojecimiento, hormigueo, picazón y sensación de calor en la piel sin relación con el estado del sujeto ni la dosis del medicamento. Por otra parte, los cambios en la temperatura superficial de la cara y dedos son variables. La amplitud de los trazados oscilométricos estuvo disminuía en la mayoría de los casos, estando el grado de disminución en relación directa con la cantidad administrada. El descenso de la temperatura observado cuando la piel está roja, es interpretado por el autor como debido al éstasis sanguíneo en la red capilar ingurgitada. Popkin concluye que el ácido nicotínico es de escaso valor en el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas, porque produce síntomas molestos y constricción arterial y porque cualquier efecto favorable que pudiera tener es de muy corta duración. Sugiere que su acción es similar a la producida por la histamina,

Bean y Spies (1940) estudian sobre un total de 58 sujetos (hombres, mujeres y niños) el efecto del ácido nicotínico y compuestos de piridina y pirazina relacionados con el mismo, sobre la temperatura de la piel determinada mediante pares termoelectrónicos. Las drogas fueron administradas por vía endovenosa en dosis de 20 mgrs., diluías en 20 c. c. de suero fisiológico. De los compuestos de piridina ensayados, el ácido nicotínico, sus sales de sodio y sus compuestos de etil y monoetanolamina produjeron vasodilatación de la piel y aumento de la temperatura, siendo todas estas sustancias eficaces en el tratamiento de la pelagra. En cambio, otras sustancias relacionadas con éstas, que tienen poco o ningún valor antipelagroso, no ocasionaron vasodilatación. Los autores sugieren que debiera desaprobarse el uso del ácido nicotínico en el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas, pues en algunos casos parece descender el caudal sanguíneo de las extremidades, especialmente el de las piernas.

Bean y Spies infieren que la vasodilatación se hace en las arteriolas de la piel y que los fenómenos observados (enrojecimiento, picazón, etc.) son similares a los producidos por la histamina, siendo posible que ésta sea liberada por el ácido nicotínico.

Por su parte, Abramson, Katzenstein y Senior (1940), estudiando por el método pletismográfico la circulación periférica de 15 sujetos, después de haber recibido ácido nicotínico por vía oral o

parenteral, encuentran un aumento considerable de la misma particularmente en la mano y en el antebrazo. De esto concluyen que el efecto mencionado se debe a un efecto local de la droga sobre los vasos sanguíneos.

Perlow (1940) comunica los resultados obtenidos sobre 31 casos de afecciones vasculares periféricas (tromboangeitis obliterante, arterioesclerosis, enfermedad de Raynaud, etc.) con la administración de prostigmin por vía oral a las dosis de 7,5 a 13 mgrs., 3 veces diarias. De ellos infiere que el prostigmin es un excelente vasodilatador y que como tal es un útil coadyuvante en el tratamiento de los trastornos circulatorios periféricos en los cuales el vasoespasmo es un factor.

Stewart y Jack (1940) comprueban los efectos de la inyección endovenosa de aminofilina (0,48 grs.) sobre el caudal sanguíneo periférico, determinado por el registro de la temperatura cutánea en diferentes zonas del cuerpo. En 21 de 25 sujetos estudiados, observan un aumento del caudal sanguíneo, que es mayor si se efectúa la inyección rápidamente y que persiste pocos minutos. Este estudio permite a los autores sostener que la temperatura de las manos y de los pies varía mucho más que aquélla de otras partes del cuerpo, no pudiendo ser un índice del promedio de la temperatura de toda la superficie corporal.

En un trabajo más reciente de Abramson, Zazeela y Schkloven (1941), se determina por el método pletismográfico la acción vasodilatadora de varios procedimientos terapéuticos que suelen utilizarse en el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas. Los estudios de estos autores realizados en un grupo de sujetos normales y en otro afectado de diversas alteraciones vasculares, revelaron que una sola dosis de gluconato de calcio, padutina, papaverina, espalmagina o cloruro de tiamina, produjo poco o ningún aumento en el caudal sanguíneo de la mano, antebrazo, pierna y pie. El alcohol, el estilboestrol, y la histamina, generalmente aumentaron el caudal sanguíneo de la mano, pero no el de otras porciones de las extremidades. La solución salina hipertónica produjo un aumento del caudal de mano, pierna y pie en la tercera parte de los ensayos; mientras que la aplicación intermitente de oclusión venosa durante 2 a 3 horas no produjo aumento significativo del mismo. Los autores señalan que los métodos clínicos comunes (temperatura de piel y oscilometría)

no reflejan necesariamente los cambios del caudal sanguíneo total de una extremidad.

Del análisis de estos diferentes trabajos se desprende que los resultados no son concordantes en lo que respecta a la acción vasodilatadora de las diversas drogas ensayadas, existiendo, como por ejemplo con respecto al ácido nicotínico, opiniones absolutamente opuestas.

Es por ello, que resolvimos utilizar el método pletismográfico para observar el efecto de varias sustancias sobre el caudal sanguíneo de los dedos de la mano en 17 sujetos normales (hombres y mujeres) y 4 pacientes con enfermedad de Raynaud.

MATERIAL Y TÉCNICA

Las experiencias fueron realizadas en un total de 11 hombres y 6 mujeres sin afección circulatoria periférica y en un hombre y 3 mujeres con síndrome de Raynaud.

La determinación del caudal sanguíneo fué hecha mediante el pletismógrafo de dedos que ya hemos descripto anteriormente (Soldati, Cabanne, Introzzi, 1941) pero modificado en el sistema de calibración. Dicha modificación consistió en reemplazar el frasco señalado con la letra L en fig. 1 de la citada publicación, por un tubo en T conectado por una de sus ramas con la bureta de calibración, por la opuesta con un tubo de goma y una pinza de presión para poder ponerlo en comunicación con el exterior cuando fuera necesario y su rama transversal iba unida a la llave de tres vías (M). El objeto de este cambio fué que el volumen de aire contenido en el circuito de calibración fuera siempre invariable y pequeño, a fin de disminuir la posibilidad de error.

Los sujetos fueron colocados en condiciones basales y a temperatura constante. Se procedía entonces a registrar tres pletismogramas de un mismo dedo y con intervalos de medio minuto. El promedio de estas determinaciones fué considerado, a los efectos de la comparación, como caudal sanguíneo basal. Luego efectuamos una inyección intramuscular de suero fisiológico de igual volumen que la droga a inyectar, obteniéndose pletismogramas a los 5 y 10 minutos de la misma, que eran utilizados como control. Recién después de esto, se efectuaba la administración de la droga también por vía intramuscular. Las sustancias utilizadas fueron: ácido nicotínico, eupaverina (clorhidrato de 1-(3, 4)-metilen-dioxibencil-3-metil-6, 7-metilen-dioxiisoquinolina) priscof (clorhidrato de la 2-bencil-4-5-imidazolina) y prostigmin (éter dimetilcarbámico del monometilsulfato de trimentil-3-oxifenil amonio).

Luego de practicada la inyección del producto se efectuaron dos pletismogramas sucesivos cada 5 minutos a partir de los 5 primeros minutos de la administración y hasta 20 minutos después. La cifra considerada fué el promedio del caudal sanguíneo obtenido en ambos pletismogramas.

Simultáneamente se registró la temperatura cutánea en el dorso de la mano y la temperatura bucal.

RESULTADOS

Acido nicotínico. — Esta substancia fué utilizada a la dosis de 50 miligramos en 2 c. c. de vehículo, en un total de 8 sujetos normales y 3 con síndrome de Raynaud. En 4 de los primeros se observó un aumento apreciable del caudal sanguíneo, que se mantuvo durante el tiempo de la experiencia. En los 4 restantes, lo mismo que en 2 de los afectados de Raynaud, no se apreció cambio significativo. En el otro Raynaud se observó un evidente aumento del caudal.

La temperatura cutánea aumentó en forma apreciable en 4 sujetos, no coincidiendo sino en un caso con el aumento del caudal sanguíneo. La temperatura bucal descendió en todos los sujetos, 2 a 3 décimas de grado. En el enfermo de Raynaud, que aumentó su caudal sanguíneo, se hicieron determinaciones de temperatura cutánea, comprobándose la elevación de la misma. En los restantes no se midió la temperatura.

Eupaverina. — La eupaverina fué inyectada a la dosis de 0,03 grs. en 1 c. c. de vehículo, a 3 sujetos normales y uno con síndrome de Raynaud.

En 1 de los sujetos normales se advirtió un aumento del caudal sanguíneo y ninguna modificación significativa en los dos restantes. La temperatura cutánea aumentó en los 3 y la temperatura central ascendió en 2 y disminuyó en 1.

En el caso de Raynaud hubo aumento moderado del caudal sanguíneo sin modificación de ninguna de las temperaturas.

Prostigmin. — Fué utilizado a la dosis de 0,0005 grs. de substancia en 1 c. c. de vehículo. Inyectado en 1 sujeto normal provocó un aumento moderado del caudal sanguíneo sin modificación de la temperatura cutánea ni bucal. Ensayado en 2 casos de Raynaud se vió franco aumento del caudal sanguíneo. La temperatura cutánea determinada en uno de los casos, ascendió simultánea y considerablemente.

Priscol. — Fué inyectado a las dosis de 10 mgrs. en 1 c. c. de vehículo y por vía intramuscular como los anteriores. Se lo ensayó en 8 sujetos normales y 3 afectados de Raynaud.

En 2 de los sujetos normales se observó aumento apreciable del caudal sanguíneo, no variando en los restantes. La temperatura cutánea, en cambio, ascendió francamente en 7. La temperatura bucal aumentó en 3 de ellos.

En los con Raynaud, se advirtió aumento solamente en 1 y ninguna variación en la temperatura cutánea ni bucal.

Bloqueo con novocaína del ganglio estelar. — En una paciente afectada con el síndrome de Raynaud, se efectuó el bloqueo con novocaína del ganglio estelar izquierdo registrándose pletismogramas en dedos de ambas manos y efectuando luego la prueba del agua fría y caliente (véase Soldati, Cabanne e Introzzi, loc. cit.).

En el dedo correspondiente a la zona no bloqueada no se registró en ningún momento caudal sanguíneo apreciable. En el dedo de la zona bloqueada se comprobó un franco aumento del caudal sanguíneo que llegó a su máximo a los 15 minutos de la inyección de novocaína. En ese momento se inició la prueba del agua fría, la cual redujo el caudal a la mitad, pero manteniéndose en todo el transcurso de la prueba en un cifra superior a la obtenida antes del bloqueo. Terminado el ensayo del agua fría, se deja pasar un intervalo de 20 minutos durante el cual el caudal sanguíneo va reduciéndose en tal forma que al comenzar la prueba del agua caliente y en el transcurso de la misma no se obtiene curva alguna en el pletismograma. La temperatura cutánea fué varios grados mayor en la mano bloqueada que en la no bloqueada, descendiendo en la primera paralelamente al caudal sanguíneo.

COMENTARIO

Mediante el estudio detallado de los resultados obtenidos por nosotros con el empleo de las diversas drogas anunciadas como de acción vasodilatadora, pueden hacerse algunas consideraciones.

En primer lugar, el caudal sanguíneo de los dedos de los sujetos normales aumentó, después de la administración de las drogas citadas, en menos de la mitad de los casos, lo que revela un efecto inconstante de las mismas, al menos en el territorio de referencia. Dentro de las substancias ensayadas, el ácido nicotínico parecería el de acción más frecuente, aun cuando el reducido número de experiencias obliga a confirmar estos resultados. La mayoría de las veces se observó un aumento de la temperatura cutánea, muy especialmente bajo la acción de la eupaverina y el prisco. Es de notar que este ascenso térmico no guarda relación constante con el aumento del caudal sanguíneo. La observación de que la temperatura bucal desciende uniformemente bajo la acción del ácido nicotínico hace suponer que su acción vaso-

dilatadora en los territorios de la piel, ocasiona la pérdida de calor por radiación con disminución consecutiva de la temperatura central.

En los pacientes con síndrome de Raynaud, tanto el ácido nicotínico como el priscol y la eupaverina, mostraron una acción similar e inconstante, pareciendo en cambio más eficaz la acción vasodilatadora del prostigmin, lo que estaría de acuerdo con las observaciones clínicas de Perlow. Esta misma substancia produjo un aumento considerable de la temperatura cutánea en uno de los casos de Raynaud.

En lo que respecta al bloqueo del ganglio estelar con novocaína, sólo cabe añadir que el mismo produjo los resultados que se esperaban al mismo tiempo que permitió establecer una vez más la sensibilidad del método pletismográfico en la determinación del caudal sanguíneo de los dedos.

RESUMEN

1º Mediante el método pletismográfico se estudiaron las variaciones del caudal sanguíneo de los dedos de la mano bajo la acción del ácido nicotínico, el priscol, la eupaverina y el prostigmin, aplicadas por vía intramuscular, en un total de 17 sujetos normales y 4 pacientes con síndrome de Raynaud.

2º Todas las drogas ensayadas mostraron un efecto inconstante en los sujetos normales, en lo que al caudal sanguíneo se refiere. Las determinaciones de temperatura cutánea mostraron ascenso marcado especialmente con la eupaverina y el priscol y la temperatura bucal descendió habitualmente con el ácido nicotínico.

3º En los pacientes con enfermedad de Raynaud, sólo el prostigmin mostró acción eficaz (2 casos), si bien debe ensayarse en mayor número de sujetos.

BIBLIOGRAFIA

- Abramson D. I., Katzsenstein K. H., Senior F. A.* — "Am. J. Med. Sc.". 1940, 200, 96.
- Abramson D. I., Zazeela H., Schkloven N.* — "Am. Heart J.". 1941, 21, 756.
- Bean W. B., Spies T. D.* — "Am. Heart J.". 1940, 20, 62.
- Haury V. G.* — "J. Lab. & Clin. Med.". 1939, 24, 951.
- Littauer D., Wright I. S.* — "Am. Heart J.", 1939, 17, 325.
- Perlow S.* — "J. A. M. A.". 1940, 114, 1991.
- Popkin R. J.* — "Am. Heart J.", 1939, 18, 697.
- Reynolds S. R. M., Foster F. I.* — "J. Clin. Invest.", 1939, 18, 649.
- Soldati L. de, Cabanne E. A., Introzzi A. S.* — Esta Revista. 1941, 8, 383.
- Stewart H. J., Jack N. B.* — "Am. Heart. J.". 1940, 20 205.

RÉSUMÉ

Au moyen de la méthode pletismographique l'on étudia les variations du flux sanguin des doigts de la main sous l'action de l'acide nicotinique, le priscol, l'eupaverine et le prostigmine, appliqués via intramusculaire, dans un total de 17 sujets normaux et chez 4 malades avec syndrome de Raynaud.

Toutes les drogues essayés eurent un effet inconstant chez le malades normaux, en ce qui concerne le flux sanguin. Les déterminations de température cutannée montrèrent des élévations marquées spécialement avec l'eupaverine et le priscol et la température boucale descendit habituellement avec l'acide nicotinique.

Chez les malades avec syndrome de Raynaud, seulement le prostigmine eut une action efficace (2 cas) si bien que l'on doit l'essayer dans un plus grand nombre de malades.

SUMMARY

The plethismographic method was applied to the study of variations in blood flow to the fingers caused by the intramuscular administration of nicotinic acid, priscol, eupaverine and prostigmin to 17 normal subjects and 4 patients with Raynaud's syndrome.

These drugs showed an inconstant effect on the finger's blood flow of normal subjects. The temperature of the skin rised markedly especially with eupaverine and priscol and the central temperature generally decreased with nicotinic acid.

In the patients with Raynaud's syndrome only prostigmin was found effective (2 cases) though it should be studied in a greater number of subjects.

ZUSAMMENFASSUNG

Mittels der plethismographischen Methode wurden die Veränderungen des Blutstromes der Finger unter der Einwirkung der Nikotinsäure, des Priscol, des Eupaverin und des Prostigmin, auf intramuskulärem Wege gegeben, in 17 normalen Personen und 4 Patienten mit Raynaud'schem Syndrom studiert.

Alle geprüften Arzneien ergaben einen unbeständigen Effekt in den normalen Personen, was dem Blutstrom anbelangt. Die Feststellungen der Hauttemperatur ergaben merkwahre Erhöhungen insbesondere mit Eupaverin und Priscol, und die Mundtemperatur sank gewöhnlich mit der Nikotinsäure.

In den Pattienten mit Raynaud'schem Syndrom ergab nur das Prostigmin ein positives Resultat (2 Fälle), wengleich man mit einer grösseren Anzahl von Personen versuchen müsste.