

11205  
12  
207



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Instituto Nacional de Cardiología de México  
**IGNACIO CHAVEZ**

**EL AR-L 115 BS, UN NUEVO AGENTE INOTROPICO,  
NO DIGITALICO. EXPERIENCIA EN DIEZ PACIENTES.**

## TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

Presentada por:

**Dra. María del Sol Paradela Fresco**

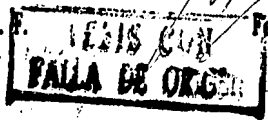
Director de Tesis: **Dr. J. Vidal Garate**

*20/02*  
*[Signature]*



México, D. F.

Febrero de 1983





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION

La insuficiencia cardíaca puede definirse como el estado fisiopatológico, en el cual el deterioro de la función cardíaca como bomba le impide al corazón cumplir con los requerimientos del metabolismo tisular. Frecuentemente, pero no siempre, está causada por defecto de la contractilidad miocárdica (insuficiencia miocárdica) (1). La evidencia que se tiene hasta ahora acerca de la causa de depresión de la contractilidad sugiere que está relacionada con las características intrínsecas del corazón y, de manera específica, con el transporte de calcio en el retículo sarcoplásmico.

Hasta la actualidad las drogas de elección para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca fueron los glucósidos cardíacos, cuyo efecto sobre el corazón fue reconocido en 1785 por Withering (2). En 1799, John Ferriar atribuyó por primera vez a la digital su efecto primordial sobre el corazón, dejando su efecto diurético como secundario. El uso posterior de la droga fue indiscriminado para muchos trastornos, incluso a dosis tóxicas. No fue hasta los últimos 60 años cuando se estableció que su efecto principal radica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. (3)

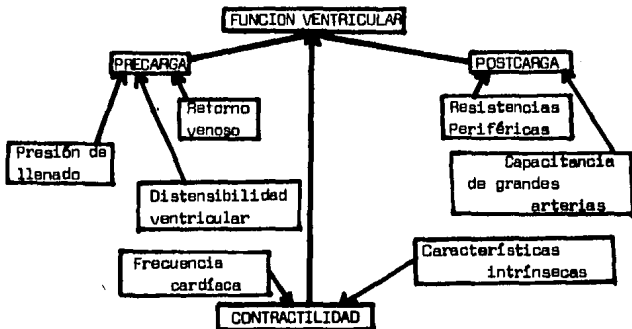
Por otro lado, los glucósidos cardíacos tienen efectos tóxicos que pueden llegar a ser mortales. Aproximadamente el 25% de los pacientes bajo

acción digitálica muestran algunos signos de toxicidad de la droga(4). En nuestro medio, el 5,9% de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, son debidos a este problema(5).

Por tal motivo se ha tratado de desarrollar en las últimas décadas un número de fármacos con acción inotrópica positiva; algunos de ellos conservarán los efectos cualitativos de los digitálicos clásicos, pero modificando su mecanismo de acción, como los digitálicos semisintéticos(6).

Otros actuarán directamente sobre la contractilidad como las catecolaminas, y otros mejorarán la contractilidad actuando indirectamente; mejorando precarga y postcarga, como los vasodilatadores.

FUNCION VENTRICULAR: FACTORES DETERMINANTES



En el diagrama se observan algunos determinantes de la función ventricular;ninguno de ellos,por si sólo,será determinante único de la misma,sino que será el reflejo de un balance entre todos ellos.Esencialmente la función ventricular está determinada por la interacción de tres factores,independientes entre si,que son la precarga,la postcarga y la contractilidad intrínseca(?).La precarga corresponde a la tensión que se aplica a las fibras en reposo(corazón in situ);su equivalente en el corazón intacto es la tensión que se ejerce sobre las paredes de la cavidad al fin de la diástole,la cual,finalmente,determina la longitud de las - sarcómeros(?).La distensibilidad ventricular y el retorno venoso son los elementos mas importante que influyen la precarga.

La postcarga ,en el corazón in situ,equivale a la fuerza que se opone al músculo,cuando éste empieza a contraerse.En el corazón intacto,corresponde a la fuerza que se opone a la salida de sangre de la cavidad,una , vez que la contracción se ha iniciado.Las resistencias periféricas ,la capacitancia de las grandes arterias y la tensión intraparietal son los principales factores que determinan la postcarga.

Definir la contractilidad no es sencillo.Su concepto implica la manifestación mecánica de los procesos químicos que se llevan a cabo en el interior de las células musculares y que permiten que el sistema contráctil genere tensión y se acorte.

Los elementos que determinan la contractilidad son numerosos y la mayor parte de ellos son elementos estables y forman parte de las características intrínsecas del músculo. Incluyen la cantidad de proteínas contractiles, los niveles de energía y la cantidad de calcio que se necesita para la contracción(8).

Existen evidencias claras de que uno de los factores que mas influyen en las características de la fisiología de la contracción del músculo cardíaco es su contenido en calcio: disponibilidad del mismo para unirse a la troponina, calcio libre de los miofilamentos y causas que remueven el calcio de los lugares de contracción(Fig. 1).

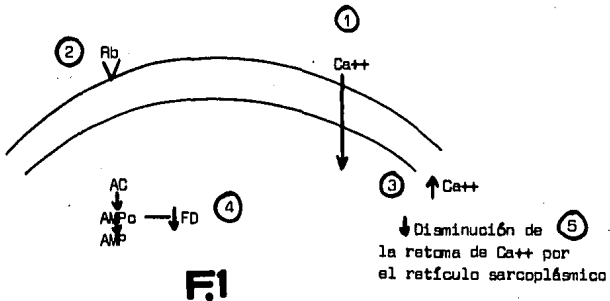


Figura:

Mecanismos celulares de la contracción miocárdica:

- 1.-El aumento de la contracción, a través del incremento de la corriente de Ca<sup>++</sup> por la membrana sarcolémica.
- 2.-Activación de receptores de membrana(receptores beta), que aumentan la actividad de la adenil-ciclasa, aumentando así la cantidad de AMPc.

- 3.-Aumentando la disponibilidad del  $Ca^{++}$  interno.
- 4.-Inhibiendo la fosfodiesterasa para impedir el paso de AMPc a AMP, el cual no tiene actividad directa en el mecanismo de aumento de la contractilidad.
- 5.-Este último punto, aunque no es totalmente aceptado, al disminuir la retención de  $Ca^{++}$  por el retículo sarcoplásmico durante la relajación, aumenta la cantidad de  $Ca^{++}$  interno libre.

Otro factor que interviene en la contracción es el aumento de la actividad de la adenil-ciclasa, la cual se logra a través de la estimulación de los receptores beta del sarcolema ó directamente con glucagon. Esta actividad aumentada, vendrá a producir un aumento del  $3' - 5' AMPc$ , que al activar la proteinquinasa favorece la fosforilación del retículo sarcoplásmico, estimulando el transporte de  $Ca^{++}$  por el mismo, favoreciendo con ello la contracción.

Otro punto en la reacción sería la activación de la fosfodiesterasa: su inhibición impide el paso de AMPc a AMP.

Algunos agentes farmacológicos mejoran la contractilidad por su actividad a diferentes niveles. Los glucósidos cardíacos aumentan la disponibilidad de  $Ca^{++}$  dentro de la célula. Las catecolaminas ejercen su efecto inotrópico positivo por aumento de la entrada de  $Ca^{++}$  con el potencial de acción y por la estimulación de los beta-receptores y activación de la adenil-ciclasa. Las metilxantinas y teofilina inhiben la fosfodiesterasa.

El Win 47203, un derivado de piridina, directamente relacionado con la emrinona, incrementa los niveles de AMPc por inhibición de fosfodiesterasa(9).

El AA-L 115 BS, es un medicamento con acción inotrópica positiva, no relacionado con los digitálicos y que además mejora la función ventricular a través de una acción vasodilatadora directa.

El motivo de este estudio fue valorar la acción del medicamento en pacientes con miocardiopatía congestiva e insuficiencia cardíaca grave.



EL AR-L 115 BS: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN ANIMALES:

ESTRUCTURA:

El AR-L 115 BS 6 2(2-metoxi-4-metilsulfinil-fenil)-1H-imidazol(4,5b)piridina, es un derivado benzimidazólico que difiere significativamente de todos los otros cardiotónicos y representa un nuevo tipo de agente inotrópico positivo.

EFEECTO CARDIOVASCULAR DE LOS DERIVADOS BENZOIMIDAZOLICOS:

Los 260 derivados del benzimidazol desarrollados fueron sometidos a estudios con métodos standard, con el fin de investigar su actividad inotrópica positiva; tres de ellos, AR-L 57 BS, AR-L 100 BS, AR-L 115 BS, mostraron tener esta propiedad. El estudio se realizó en animales íntegros (10) la administración fue hecha por vía parenteral. Se investigó, además, su toxicidad y se compararon los efectos de ellos con los de la teofilina y ouabaina(11).

Las curvas de dosis-respuesta para el AR-L 57 BS, AR-L 100 BS, isoprenalina, teofilina y ouabaina, mostraron que los dos primeros tienen su efecto inotrópico positivo a concentraciones de 3 a 100 mmol./l. El AR-L 115 BS precisa de concentraciones mayores, entre 3 y 1000 mmol./l., para tener el mismo efecto. En la aurícula de gato, a una frecuencia de estimulación constante, de 150 por minuto, la fuerza de contracción se incrementa a con

concentraciones de 3 a 1000 mmol./l. en el siguiente orden: 81.8%  $\pm$  9.9, para el AR-L 57 BS; 92.3%  $\pm$  20.3, para el AR-L 100 BS; 100.8%  $\pm$  9.5, para el AR-L 115 BS. Las concentraciones de ouabaina precisadas para conseguir este efecto fueron similares, y la fuerza de contracción se incrementó en - 48.0%  $\pm$  7.3. De teofilina se necesitaron concentraciones entre 60 y 2000 mmol./l. para conseguir un aumento de 47.3%  $\pm$  6.0 de fuerza contráctil. Como se puede apreciar, el máximo desarrollo de tensión obtenido fue considerablemente menor para los dos últimos, en relación a los compuestos benzimidazólicos(11).

En gatos anestesiados la  $dp/dt$  max. y la velocidad de acortamiento del elemento contráctil se incrementaron más con AR-L 57 BS que con AR-L 100 BS y AR-L 115 BS. La fuerza de contracción aumentó en un 140-210%, lo que supone un efecto inotrópico positivo mucho mayor para estos compuestos que para los glucósidos cardíacos. En experimentos similares con teofilina, el incremento de la contracción fue de 74%, pero las dosis utilizadas fueron tres veces mayores que las dosis de los compuestos benzimidazólicos.

El efecto sobre la frecuencia cardíaca fue insignificante. Sobre la presión arterial sistémica se observó un incremento del 50% para el AR-L 100 BS; quizás esto se deba a un efecto reflejo bradicárdico concomitante, al igual que la vasoconstricción de arterias renales(10).

La duración de la actividad después de la inyección endovenosa, a dosis igualmente efectivas, fue dos veces mayor para el AR-L 115 BS que para los otros derivados benzimidazólicos (10).

La presencia de arritmias, en estudios electrocardiográficos, se observó únicamente con el AR-L 100 BS; aquellas fueron reversibles y de corta duración - no más de diez minutos en todos los experimentos -. (10).

La absorción intestinal se observó sólo para el AR-L 100 BS y AR-L 115 BS, después de la administración intraduodenal, en animales de experimentación. La ausencia de absorción intestinal para el AR-L 57 BS es debida a la menor solubilidad del producto.

Por otro lado, el AR-L 100 BS se metaboliza más rápidamente que el AR-L 115 BS. En vista de los resultados obtenidos en los experimentos, se seleccionó el AR-L 115 BS para investigaciones posteriores; los otros dos componentes se descartaron por sus efectos vasoconstrictores, arritmogénicos y la menor actividad al ser administrados por vía oral.

EFFECTOS DEL AR-L 115 BS SOBRE LA CONTRACTILIDAD, FRECUENCIA CARDIACA Y PRESION ARTERIAL Y VENOSA:

El AR-L 115 BS produjo incremento de la contractilidad que se acompañó de una caída en la presión arterial pulmonar media, bajaron las resistencias pulmonares y mejoró la eyección del ventrículo derecho. Con dosis entre 1 y 10 mgrs./Kg., por vía venosa, se redujo la presión de fin de diás-

tole del ventrículo derecho, debido mas a efecto vasodilatador periférico que a efecto inotrópico positivo. Esto se explica porque los glucósidos cardíacos, que no son vasodilatadores, no tienen efecto sobre la presión de fin de diástole de ventrículo izquierdo en animales de experimentación ó humanos que no estén en insuficiencia cardíaca (12,13).

En varios estudios realizados se demostró un incremento en la máxima elocidad de acortamiento y de la curva de tensión total, con cualquiera de las concentraciones usadas de AR-L 115 BS; se obtuvo un cambio ascendente en la superficie de la curva y por tanto mejoría de la contractilidad.

La frecuencia cardíaca se modifica sólo con altas dosis de AR-L 115 BS en perros anestesiados, batufinos y cobayas, a dosis diferente para cada especie. Los estudios experimentales mostraron una separación en las dosis que causa efecto inotrópico y cronotrópico positivo. En gatos anestesiados, el AR-L 115 BS tiene mayor efecto sobre la contractilidad que sobre la frecuencia cardíaca (10).

Con dosis de 0.1 a 10 mgrs./Kg., por vía venosa, la presión arterial sistémica a penas se modifica. En ninguna de las especies mencionadas hubo cambios electrocardiográficos, con las dosis señaladas.

La administración por vía bucal de AR-L 115 BS fue efectiva a dosis que oscilaron entre 2,5 y 30 mgrs./Kg., consiguiéndose con ello aumento de -

la  $dt/dt$  max., en mas del 92%. Con la misma dosis por vía bucal se modifica poco la frecuencia cardíaca y la presión sistólica de ventrículo izquierdo, lo que demuestra de nuevo, su efecto inotrópico positivo. El leve incremento de la presión arterial, en perros conscientes, en contraste a los hallazgos en perros anestesiados, no pudo ser explicada (10, 14).

La duración del efecto inotrópico positivo, después de la administración por vía venosa, fue similar en los los tres grupos de animales, siempre anestesiados. El comienzo de acción de la droga fue rápido y el efecto máximo se obtuvo dentro del primer minuto de administración de la misma. La duración de su acción sólo se determinó en perros y babuinos y fue similar para ambos: de 20 minutos, a dosis de 0.1 mgrs./Kg., por vía venosa y entre 60 y 100 minutos, a dosis de 4 a 5 mgrs./Kg., por vía venosa.

El incremento de la  $dt/dt$  max., con administración por vía bucal de la droga, se consiguió a los 20 minutos de administrada la misma. El efecto máximo se obtuvo entre las dos y tres primeras horas y osciló entre 5 h. (a dosis de 2.5 mgrs./Kg.) y 12 h. (a dosis de 30 mgrs./Kg.).

La toxicidad y efectos colaterales se observaron a dosis mayores de 30 mgrs/Kg., por vía bucal, confirmando la bja toxicidad de la droga (14).

Los estudios toxicológicos mostraron a un grupo control de perros pretratado con 10 mgrs./Kg., de AR-L 115 BS, por vía bucal, por día, durante un periodo de tiempo de 6 a 22 meses. Al final del mismo fueron medidos los

valores basales de contractilidad cardíaca y la frecuencia cardíaca de ambos grupos, 24 horas después de la administración de la última dosis y no se encontró diferencia significativa; además la respuesta a dosis bajas de la droga por vía endovenosa fue igual en los dos grupos. Por esto el efecto acumulativo y desarrollo de tolerancia fueron excluidos.

EFEECTO DEL AR-L 115 BS SOBRE EL CONSUMO DE OXIGENO, RESISTENCIAS VASCULARES Y GASTO CARDIACO:

El efecto inotrópico positivo del AR-L 115 BS descrito por Diedren y Kadatz (10, 13) se confirmó en otros experimentos llevados a cabo en perros anestesiados (14). La acción sobre la contractilidad cardíaca induce dilatación en los vasos de resistencia y vasos de capacitancia.

La disminución de las resistencias vasculares puede ser explicada por vasodilatación directa, debido al efecto mismo de la droga. La duración de efecto vasodilatador después de la administración de AR-L 115 BS por vía venosa, no excede de 10 a 15 minutos, en animales de experimentación, sanos anestesiados, y esta acción fue menor que la acción inotrópica positiva (15). La dilatación arteriolar y dilatación de vasos de capacitancia fue menor que la de los vasos de resistencia (16).

Las observaciones de que el AR-L 115 BS produce disminución, a largo plazo, de las resistencias vasculares totales, manteniendo constante la presión y retorno venoso y con acción dilatadora, en perros, está a fa-

vor de que la hipótesis de la acción dilatadora arteriolar está limitada por un reflejo vasomotor aumentado.

La acción sobre el lecho venoso puede explicar el hecho de que el gasto cardíaco solo se incrementa poco, inmediatamente después de la administración de AP-L 115 BS por vía venosa; mientras que las resistencias periféricas y presión aórtica disminuyeron; la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica aumentaron por largo tiempo.

La reducción de precarga y el aumento de frecuencia cardíaca facilita la eyección e incrementa el volumen latido y el gasto cardíaco, a la vez que la precarga, dependiente directa del retorno venoso, se mantiene constante (15). La reducción de precarga es seguida de disminución del volumen latido y gasto cardíaco, siendo el resultado opuesto a la reducción de postcarga y dando lugar a empeoramiento de la contractilidad miocárdica (15).

En perros, anestesiados, la función cardíaca no empeoró; el volumen latido disminuye muy poco después de la administración de AP-L 115 BS por vía venosa. Sin embargo el volumen de fin de diástole y la presión de fin de diástole se redujeron de manera importante, después de la administración endovenosa de la droga. La fracción de eyección se elevó de manera significativa, en todos los experimentos. La disminución del volumen de fin de diástole puede haber sido consecuencia de la reducción del retor-

no venoso y del incremento en la frecuencia cardíaca, inducido por el AR-L 115 BS (17). Por otro lado, el incremento en la fracción de eyección puede ser explicado como resultado de la mejoría de la contractilidad cardíaca. En perros anestesiados, el consumo de oxígeno se incrementa poco, mientras que los determinantes del consumo de oxígeno (frecuencia cardíaca y contractilidad) se elevaron de manera significativa (18). Además la tensión de la pared miocárdica, otro determinante mayor del consumo de oxígeno, disminuyó, ya que la tensión depende del volumen y presión ventricular izquierdos.

El pequeño incremento en el flujo coronario, en algunos experimentos (15) puede ser explicada por adaptación autoregulatora a la mejoría de demandas de oxígeno miocárdico, y como consecuencia, de dilatación arteriolar, inmediatamente después de la aplicación de AR-L 115 BS.

El flujo renal no está influenciado por la acción del medicamento.

En conclusión, el AR-L 115 BS puede ser de valor útil en el tratamiento de la función miocárdica deteriorada, puesto que la droga mejora la contractilidad cardíaca y descarga el corazón por fenómeno vasodilatador.

Los resultados obtenidos al respecto pueden ser resumidos como sigue: la droga causa efectos hemodinámicos sobre parámetros de función cardíaca, dosis-dependientes. A dosis pequeñas se produce un efecto inotrópico positivo, sin modificación de la frecuencia cardíaca.



El consumo de oxígeno miocárdico permanece constante, debido al fenómeno opuesto entre la demanda energética de la tensión y la demanda energética necesaria para mantener la tensión.

Altas dosis intensifican el efecto inotrópico positivo y causan reducción adicional de las resistencias vasculares y coronarias, acompañadas de incremento del gasto cardíaco.

Efectos desfavorables, como la disminución de la presión arterial media, incremento de la frecuencia cardíaca y de las demandas de oxígeno, se observaron con dosis de la droga mayores de 4 mgrs./Kg. La eficiencia de bomba persiste aun con altas dosis.

Las dosis terapéuticas pueden mencionarse alrededor de 1 mgr/Kg de AR-L 115 BS para mostrar el efecto inotrópico positivo, mejorar la función cardíaca, reduciendo el volumen de fin de sístole sin incrementar la frecuencia cardíaca ó el consumo de oxígeno miocárdico.

#### COMPARACION DE LOS EFECTOS DEL AR -L 115 BS CON OTROS INOTROPICOS:

En estudios experimentales se comparó el efecto inotrópico de la droga, con teofilina, orciprenalina y estrofantidina G. Los estudios se realizaron en aurículas de gatos, perros y cobayos.

La actividad intrínseca del AR-L 115 BS es menor que la de la orciprenalina y mayor que la de la teofilina (19).

Puesto que no se reduce después de la administración de betabloquean -

tes adrenérgicos, ni tampoco en piezas de experimentación (aurícula de cobayo, pretratadas con reserpina), la explicación a dicho efecto no es por liberación de catecolaminas ni por efecto adrenérgico beta.

Comparado el efecto de la estrofantidina G con el del AR-L 115 BS, éste no se retarda por menor concentración de  $Ca^{++}$  extracelular. Con los resultados de Giess y colaboradores, se comprobó que su efecto es diferente al de la estrofantidina G. Es de particular interés que el efecto inotrópico positivo del AR-L 115 BS no mejora el de la orciprenalina, por el contrario, lo disminuye y a veces lo abole (19).

La misma interacción con la orciprenalina fue observada en experimento con teofilina. Esto está relacionado a un incremento de la actividad de la adenil-ciclase, consecuentemente con un aumento de la concentración de 3'-5'AMP cíclico. El efecto inotrópico positivo de la teofilina puede explicarse sólo en parte por el incremento intracelular de 3'-5'AMPc, contrariamente al de las catecolaminas, no depende de la activación de la adenil-ciclase, sino a la inhibición de fosfodiesterasa. Es un hecho que la adenil-ciclase puede ser inhibida por la teofilina, como se observó en preparaciones de la enzima de riñón, eritrocito de rata y aurícula de cobayo (20, 21).

El efecto antagónico de la teofilina y orciprenaliprenalina se explica en una gran mayoría de las veces, y con datos concluyentes por una in -

hibición de adenil-ciclasa, y lo mismo puede ser valetero para el AR-L115 BS. Esta teoría es soportada por la observación de que la estrofantidina G no disminuye el efecto inotrópico positivo de la orciprenalina, sino - que lo mejora. La conclusión de estas comparaciones de diferentes inotrópicos puede resumirse en algunos puntos, como sigue: la concentración de AR L 115 BS, máxima efectiva es de  $3.16 \times 10^{-6}$ , la de la teofilina es de  $3.16 \times 10^{-5}$ , la de la de la estrofantidina G es de  $6.18 \times 10^{-6}$  y la de la orciprenalina es de  $6.18 \times 10^{-6}$  mol./l.

El incremento de la fuerza de contracción fue de 192, 111, 158 y 277 % respectivamente (con concentraciones de  $Ca^{++}$  extracelular de 1.2 mmol./l. El AR-L 115 BS es menos efectivo que la orciprenalina y mas efectivo que la estrofantidina G y teofilina. El AR-L 115 BS es también efectivo - en preparaciones de aurícula de animales, mezclado con reserpina, y el efecto no se reduce en presencia de betabloqueantes. Al contrario de la estrofantidina G, el AR-L 115 BS, tiene mas corto tiempo de acción y depende menos de la concentración de  $Ca^{++}$ .

De manera similar a la teofilina, el AR-L 115 BS, inhibe el efecto inotrópico positivo de la orciprenalina, mientras que la estrofantidina G lo incrementa. El efecto de la droga difiere de la orciprenalina en que modifica poco las preparaciones de aurícula aislada de rata.

#### EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL AR-L 115 BS:

El AR-L 115 BS disminuye ocasionalmente la pendiente de la fase 0, acerca el potencial de acción y el periodo refractario efectivo y tiene un marcado efecto inotrópico positivo, a pesar de deprimir su plateau; esto se observa debido a fluctuaciones del potencial de reposo.

Las despolarizaciones transitorias u oscilaciones postpotenciales observadas a concentraciones de 10 mmol./l. de la droga, no son perfectamente conocidas. Sin embargo se cree que pueden estar causadas por liberación de  $Ca^{++}$  intracelular(23). Las despolarizaciones transitorias, descritas ya para los digitálicos, son un signo precoz de intoxicación digitálica(22). Por esto, bajo la influencia de la ouabaina, el AR-L 115 BS puede ejercer actividad arritmogénica a altas concentraciones de ambas.

#### MECANISMOS DE ACCIÓN INOTRÓPICA POSITIVA:

Varios mecanismos de acción que favorecen la contractilidad cardíaca fueron estudiados en relación con el AR-L 115 BS.

Las catecolaminas, por ejemplo, aumentan la fuerza contráctil por estimulación de la adenil-ciclase, vía receptores beta. El efecto inotrópico está unido a una disminución del pico de la curva tensión/tiempo y del tiempo de relajación. Los efectos de catecolaminas pueden ser abolidos por bloqueadores de los receptores beta.

El AR-L 115 BS se comporta de manera diferente a las catecolaminas en

algunos experimentos(23).La droga acorta el pico de la curva tensión/tiempo y de la relajación, en preparaciones de músculo papilar aislado de cobayo. Sin embargo el bloqueo beta receptor no influye en el efecto inotrópico positivo de las preparaciones mencionadas ó en gatos anestesiados. Entonces es obvio que el AR-L 115 BS no es una droga simpático-mimética. Otros grupos, como los glucósidos cardíacos, producen su acción inotrópica positiva por el aumento de la disponibilidad del  $Ca^{++}$  intracelular; en contra el AR-L 115 BS, aumenta la contractilidad produciendo disminución en el pico de la curva tensión/tiempo. También los cambios electrocardiográficos de toxicidad ocasionados por la droga, difieren de los de la ouabaina. La mas importante observación es sin embargo, en lo relativo a la toxicidad del AR-L 115 BS, que fue mucho menor que la de la ouabaina Resultando en un mayor rango terapéutico y de seguridad. También se afirma que las despolarizaciones transitorias son debidas a una corriente de entrada de  $Ca^{++}$  extracelular, así que con la evidencia de esto y de que el AR-L 115 BS disminuye la expulsión de  $Ca^{++}$  intracelular(23), nos lleva a pensar que el mecanismo es mixto, en lo referente al acúmulo de  $Ca^{++}$  intracelular. Todo esto se basa en las observaciones hechas por Kobinger y Schatzmann. Estudiaron el efecto de la droga en el transporte de Na y K en la rata. Este transporte de la ATP-asa Na y K se inhibe, pues es altamente sensible a los glucósidos cardíacos, mientras que la droga en estudio es inefectiva a este respecto a concentraciones de 0.7 mmol./l.

Es posible que el AR-L 115 BS no interactúe con los receptores de los glucósidos cardíacos por lo antes mencionado, con respecto al aumento de contracción del músculo cardíaco, pretreatado con digitálicos, al adicionarle el AR-L 115 BS. Un tercer grupo de drogas inotrópico-positivas son las metilxantinas, que actúan por inhibición de la fosfodiesterasa. Sin embargo la prolongación del piso de la curva tensión/relajación no puede ser explicada por este mecanismo. El AR-L 115 BS remeda a la teofilina al inhibir la fosfodiesterasa. Las consecuencias de ello es que ambas potencian el efecto inotrópico positivo de la noradrenalina en músculo papilar de gato; ambas drogas causan contracción y efectos cardiovasculares similares, pero la influencia del AR-L 115 BS en el tiempo de duración de la contracción del músculo papilar de cobayo es diferente al de la teofilina. Además el AR-L 115 BS fue tres veces mas efectivo que la teofilina sobre la contractilidad cardíaca. Si bien se puede afirmar que la acción inotrópico-positiva de esta droga es consecuencia de la inhibición de la fosfodiesterasa. También se piensa que el incremento de la contractilidad a dosis máxima efectiva de la droga se debe a un aumento de la concentración de  $Ca^{++}$  intracelular (a concentraciones extracelulares de 2.5 mmol.). En condiciones basales se puede observar la mitad de incremento de la contractilidad máxima (a concentraciones de  $Ca^{++}$  extracelular de 7.7 mmol.) ó agregando isoproterenol (10 a 5 mmol.).

La ausencia de efectos del AR-L 115 BS en la superficie de las células cardíacas sin retículo sarcoplásmico, sugiere que este componente adicional de la acción de la droga no se debe a efecto directo sobre las proteínas contráctiles (nivel de interacción actina/miosina). Por otro lado, el parecido de su acción con la de la cafeína sobre células aisladas cardíacas con retículo sarcoplásmico sugiere un mecanismo de acción de la droga por interferencia con los mecanismos de transmisión del  $Ca^{++}$  por el retículo sarcoplásmico. Sin embargo se demostró recientemente que la droga no tiene efecto en el transporte de  $Ca^{++}$  de las vesículas aisladas (14), con lo cual los mecanismos similares a los de la cafeína están todavía por dilucidar.

Los experimentos de W. Diederer y H. Weisenberger (14) tienden a aclarar el mecanismo por el cual el AR-L 115 BS incrementa la contractilidad cardíaca.

#### FARMACOCINETICA:

Después de la administración de AR-L 115 BS por vía bucal ó venosa, en ratas, se investigó el patrón de metabolitos, la concentración sanguínea y la distribución tisular y excrección. La absorción de la droga, después de ser administrada por vía bucal, fue tan rápida que se pudieron determinar niveles de la misma en sangre después de 5 minutos de su administración (24). Después de 8 horas, los niveles de droga en sangre eran muy bajos.

La distribución tisular de AR-L 115 BS fue rápida, fundamentalmente en hígado, huesos y músculo cardíaco. La eliminación por vía biliar y urinaria también fue rápida.

Después de la administración endovenosa ó intraduodenal de la droga, un 70% y 63% respectivamente, de la dosis de la droga administrada fue excretada por vía biliar 6 horas después. Esto indica que la absorción en térica es muy buena (24).

El aumento de niveles de metabolitos en plasma fue pequeño después de la administración por vía bucal. Los metabolitos detectados en sangre también se vieron en bilis y orina.

El mismo patrón farmacocinético se encontró en perros, conejos y macacos (24, 25, 26); sin embargo en esta secuencia de especies animales la eliminación renal aumenta y la eliminación fecal es menor.

La biotransformación del AR-L 115 BS es extensiva al babuino; en los estudios realizados en esta especie animal, se determinaron metabolitos, primordialmente en heces y orina, que no se pudieron identificar con precisión. El tipo de metabolitos existentes en plasma y orina son diferentes; mientras que en ésta son polares, en el plasma aparece una cantidad de droga no cargada y pocos metabolitos polares.

En el babuino la vía fundamental de eliminación es la vía biliar; después de la administración por vía venosa de la droga, se eliminó un 31%;



la eliminación fue para la droga del 38%, cuando ésta se administró por vía bucal. En ambos casos los datos obtenidos fueron antes de 5 días de administrada la droga.

En términos de correlación de metabolitos precursores entre el hombre y animales de experimentación, se hizo notorio que, aunque no idénticos, hay gran similitud en el patrón de los mismos, al menos de los metabolitos urinarios. En base a todo esto, el babuino puede considerarse una especie apropiada para las pruebas de toxicidad. (27).

Existe alguna evidencia de otro metabolito después de la inyección de AP-L 115 BS por vía venosa; así la relación de droga cargada está aumentada en plasma y orina, casi en la misma proporción que después de la administración de la droga por vía bucal. Sin embargo después de la administración de ésta por vía venosa aparecen metabolitos en plasma: MET B y C.

Estas observaciones pueden ser un efecto de las diferentes dosis empleadas (2 mgrs./Kg./vía venosa y 10 mgrs./Kg./vía bucal) y permiten sugerir que la disponibilidad del AP-L 115 BS en el animal de experimentación es dosis dependiente.

En los estudios de toxicidad no se obtuvieron efectos colaterales indeseables ni daño orgánico alguno después de la administración por vía bucal, en babuinos, a dosis de 2.5, 10 y 30 mgrs./Kg., durante tres semanas.

Aparecieron cambios electrocardiográficos con dosis de hasta 200 mgrs/

por Kg.

Los resultados de investigación toxicológica en la reproducción, indican que el AR-L 115 BS no produce efecto embriotóxico ni mutagénico.

Las pruebas bioquímicas expuestas, muestran patrones metabólicos similares entre babuinos y el hombre; por los resultados obtenidos en aquel, son transferibles a éste. Sin embargo la comparación de patrón de metabolitos en el hombre y otras especies estudiadas, no fueron idénticos (26).

El plasma de rata, perros y cobayos muestra amplia variación de metabolitos con alta acumulación de metabolitos unipolares de AR-L 115 BS (sulfóxido), idéntico al AR-L 114 BS (sulfona), y al AR-L 113 BS (sulfido). En comparación con el hombre, la orina de estos animales muestra alto contenido de sulfona y sulfido.

Otras vías de metabolismo de pirido-imidazol, tipo AR-L 115 BS es la de unión del anillo principal del N-acetilado-5-amino-imidazol (anillo piridina). Otros metabolitos que aparecieron, se caracterizan por un grupo hidroxilo en posición 6 de la unidad del anillo pirido-imidazol; además han aparecido metabolitos tipo sulfido (dioéster), productos de la transformación del AR-L 115 BS.

## EL AR-L 115 BS: ESTUDIO EN HUMANOS

### FARMACOCINETICA:

Después de la administración de la droga por vía venosa, a dosis de 0.7 mgrs./Kg., en bolo, el tiempo medio de eliminación estuvo en el rango de 20 minutos. Se observó una rápida absorción del producto original después de la administración por vía bucal, a dosis de 50, 75, 100 y hasta 150 mgrs por Kg. El comportamiento de la droga se caracteriza por una rápida eliminación del compuesto original.

### EFFECTOS HEMODINAMICOS DEL AR-L 115 BS:

#### EN CARDIOPATIA ISQUEMICA:

Los hallazgos demostraron claramente las acciones de la droga en pacientes con cardiopatía aterosclerosa, con insuficiencia ventricular izquierda: disminuye la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la presión arterial media, incrementando de manera importante la contractilidad y el gasto cardíaco (29).

Se pudo demostrar que la acción del AR-L 115 BS conduce a una mejoría de la función de bomba en todos los pacientes, excepto en dos (66) en los que la reducción de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo

do se acompañó de reducción del gasto cardíaco. El motivo por el cual estos pacientes no respondieron a la droga como se hubiera deseado no quedó claro. La mejoría de la función de bomba, como hallazgo, se vio apoyada por los hallazgos de Klem y colaboradores, Mehmel y colaboradores y Thormann y colaboradores(30,31), los que encontraron un incremento significativo en la fracción de eyección, después de la administración de la droga por vía bucal, a dosis de 150 mgrs./Kg.(32).

En contraste con estos resultados, otros autores(29) encontraron un cambio en el gasto cardíaco y una disminución en el volumen latido, con poca tendencia a bajar la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Esto puede ser debido al hecho de que, a diferencia de otros estudios, este(29) sólo admitió pacientes con presiones de llenado de ventrículo izquierdo normales. El efecto de la droga por vía bucal sobre la contractilidad fue bajo, para compensar la reducción en el llenado de ventrículo izquierdo(32).

En este estudio (32) se administró AR-L 115 BS por vía venosa a pacientes con marcada elevación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo y el resultado fue similar a lo encontrado por otros autores(29).

En otros estudios(31) se observó que el uso de la droga en pacientes con presiones de llenado de ventrículo izquierdo elevadas, disminuye dicha presión y se incrementa el gasto cardíaco. La reducción de la presión ar-

terial media y de la presión de fin de diástole de ventrículo izquierdo en este estudio(29), es resultado de la acción vasodilatadora de la droga (33). La disminución de la precarga de ventrículo izquierdo puede favorecer la subida de presión de dicho ventrículo descompensado, de acuerdo a la curva de relación presión/volumen. Sin embargo, el marcado incremento de la  $dp/dT$  max. no se explica sólo por la reducción de la precarga. La ausencia de cambios de la presión auricular derecha puede atribuirse a un cambio importante en el gasto cardíaco, manteniéndose aquella constante por la vasodilatación resultante, de los vasos de capacitancia.

Al mejorar la contractilidad se va a producir aumento del consumo de oxígeno, el índice tensión/tiempo no se modifica, tal vez como resultado de la reducción de la tensión de la pared del ventrículo izquierdo.

Los resultados obtenidos en pacientes con cardiopatía aterosclerosa confirman que el AP-L 115 BS tiene suma de acción vasodilatadora e inotrópica positiva; la primera es más pronunciada en los vasos de capacitancia, simulando el efecto de los nitritos.

Como no incrementa el consumo de oxígeno, se concluye que la droga puede servir en el tratamiento de la falla ventricular izquierda, sobre todo cuando se acompaña de un pobre suplemento de oxígeno, como ocurre en la enfermedad coronaria.

#### EN INSUFICIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA:

Aunque el número de pacientes estudiados que se informa en algunos trabajos(34) no es grande ni homogéneo, se ha podido demostrar que el AP-L 115 BS reduce la presión pulmonar media, la presión capilar pulmonar e incrementa el gasto cardíaco(34). Estas acciones ocurren después de la administración de la droga por vía venosa, con un máximo de actividad entre 5 y 10 minutos y una duración de 30 minutos.

El incremento del gasto cardíaco es causado por aumento del estado inotrópico y cronotrópico positivo del corazón, evidente por la elevación de la frecuencia cardíaca y volumen latido.

No se puede concluir de estos estudios que la reducción de la presión arterial pulmonar y el aumento del volumen latido sea debido solamente a efecto inotrópico positivo ó a una acción vasodilatadora adicional, ya que cambios similares pueden ocurrir con vasodilatadores como el nitroprusiato de sodio, nitroglicerina ó hidralazina ó agentes con acción selectiva sobre la contractilidad miocárdica, como la dobutamina. La nitroglicerina, por su lado, produjo aumento del gasto cardíaco sólo en pacientes con severa falla cardíaca, con presiones de fin de diástole de ventrículo izquierdo mayores de 25 mm de Hg; sustancias con acción predominante sobre la contractilidad miocárdica como la dobutamina, efedrina ó etilfrina, causan pocos cambios sobre la presión pulmonar.

Ya que la reducción de la presión arterial pulmonar, siguiente a la administración de AR-L 115 BS, es evidente, en lo relativo al aumento de volumen latido y presión arterial sistémica media, se puede concluir que, sumado al efecto inotrópico positivo, hay una marcada acción sobre los vasos de capacitancia. Por otro lado, se puntualizó que el hecho de que la presión arterial pulmonar media y la presión capilar pulmonar se redujeran a valores normales ó por debajo de lo normal, no indica que el gasto cardíaco se redujera a valores esperados. Esto indica mayor acción inotrópica positiva sobre el corazón.

No sólo la estructura química de la droga, sino también su perfil farmacológico se parecen al de la teofilina, de la cual se demostró un marcado efecto inotrópico positivo y efecto vasodilatador.

Si se puede demostrar que el AR-L 115 BS combina ambas propiedades y que también es efectivo después de la administración por vía oral, la droga será de utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Además se ha demostrado en varios estudios, ya referidos con anterioridad, que la droga no tiene efecto arritmogénico.

#### EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO:

Después de estudios hemodinámicos en pacientes portadores de infarto agudo de miocardio, comprobado por estudio electrocardiográfico y enzimático, se demostró que 5 minutos después de la administración de AR-L 115

BS, la presión arterial sistólica comenzó a bajar, de 130 mm de Hg a 120 mm de Hg(35). Se obtuvo el mismo resultado en todos los estudios realizados. La presión arterial diastólica no se modificó.

La frecuencia cardíaca aumentó inmediatamente, dentro de los 15-30 minutos siguientes a la inyección de la droga, de 97 a 107 latidos por minuto; regresó después a valores normales.

La presión diastólica pulmonar bajó a los 5 minutos de administrada la droga, de 23 mm de Hg a 15 mm de Hg. El índice cardíaco subió en 15 minutos de 3.8 a 4.6 l./m./m<sup>2</sup>; 30 minutos después de la inyección, había regresado a valores normales(31,32,34,35,36).

En resumen, el AR-L 115 BS disminuyó la presión arterial pulmonar, incrementó el índice cardíaco en pacientes con infarto agudo de miocardio, complicado con falla ventricular izquierda, sin afectar a penas la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica.

Estos resultados, uniformes en todos los pacientes de este estudio(36), concordaron con los datos obtenidos de otros estudios(34,35,36).

El principio de acción fue rápido y la duración de acción no fue mayor de una hora.

Con la reducción de la presión pulmonar, que ocurre antes de que aumente el índice cardíaco y que está en relación con el incremento de volumen latido, se piensa que la droga ejerce su acción inotrópica positiva y va-



sodilatadora, fundamentalmente sobre los vasos de capacitancia

Desde que se demostró que el AR-L 115 BS actúa de forma distinta a otros agentes inotrópico-positivos(37), este puede representar un nuevo tipo de agente inotrópico positivo, que merece nuevas investigaciones clínicas, sobre todo en lo que respecta a su eficacia por vía bucal.

#### EN INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA:

La infusión de AR-L 115 BS produce importante mejoría hemodinámica en pacientes con grave insuficiencia cardíaca congestiva(35). Esto se logra reduciendo la presión arterial pulmonar, así como las resistencias sistémicas y pulmonares ó incrementando la contractilidad, lo que lleva a un aumento del gasto cardíaco. Todos los cambios hemodinámicos ocurren paralelamente al aumento de los niveles de AR-L 115 BS en sangre, durante la infusión de dosis bajas y medias de la droga(35); estos efectos no se obtienen con dosis altas del producto. Casi 75 minutos después de la infusión de la droga se obtiene una importante mejoría de las condiciones hemodinámicas del paciente.

Los niveles en sangre fueron equivalentes a los alcanzados con dosis de infusión media de 2.7 mgrs./min.

El AR-L 115 BS no altera de manera significativa la frecuencia cardíaca y causa sólo mínima reducción de la presión arterial media, sistólica, diastólica. Estos resultados son similares a los hallazgos en animales, en

cuanto a su efecto inotrópico positivo y vasodilatador(35) se refiere.

Similares resultados se obtuvieron por el uso combinado de agentes simpático miméticos, dobutamina ó dopamina y nitroglicerina, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca severa. Es interesante notar que estos resultados son similares a los encontrados con amrinona, un nuevo derivado dipiridina, el cual pretende ejercer un efecto inotrópico positivo administrado por vía bucal ó venosa; también tiene efecto vasodilatador. En cuanto al efecto comparativo con la dobutamina en insuficiencia cardíaca, se encontró que el AR-L 115 BS, el igual que aquella, mejora de manera importante la función cardíaca; una gran y ventajosa diferencia de este y aquella, es la actividad del AR-L 115 BS después de la administración por vía bucal(30).

#### COMPARACION CON LA DOBUTAMINA:

Algunos estudios muestran que el AR-L 115 BS y la dobutamina causan una rápida pero corta reducción del tiempo de intervalo sistólico en sujetos sanos(36). Al interpretar los cambios, los hallazgos en animales se han tomado en consideración y muestran que el AR-L 115 BS y la dobutamina tienen no sólo acción inotrópico-positiva sino que también reducen las resistencias periféricas.

Las sustancias con efecto inotrópico positivo tienen una acción consistente sobre el intervalo sistólico(TIS), con reducción del periodo pre

expulsivo(PPE), en el QS2 y frecuentemente sobre el periodo expulsivo(PE) (36). El IIS no depende sólo del estado inotrópico del corazón sino también del llenado ventricular y de las resistencias periféricas(30). Los parámetros y los cambios están estrechamente relacionados. Se reduce el llenado ventricular, el volumen de fin de diástole, el gasto cardíaco y la fuerza de contracción ventricular, de acuerdo a la ley de Starling(30,31).

Entonces la reducción de PPE, PE y el QS2 observada en nuestro estudio puede ser causada por la reducción de la presión diastólica periférica.

El AR-L 115 BS prolonga el PPE, acorta el PE, mientras que el QS2 disminuye mínimamente. En vista de las influencias sobre el lecho venoso y la reducción de las resistencias periféricas, se hubiera esperado una marcada reducción del QS2, del tiempo de eyección ventricular izquierda y un cambio insignificante en el periodo pre-expulsivo, con un efecto inotrópico positivo mayor, en relación a los otros cambios enumerados.

Después de la administración de la dobutamina, el tiempo de eyección no cambia, en contra de una marcada reducción en la presión diastólica arterial sistémica. Sin embargo el volumen latido aumenta, necesitando de mayor tiempo de expulsión. No se puede precisar si la dobutamina actúa menos sobre el lecho venoso; de acuerdo a lo encontrado en animales de experimentación, en los cuales se aúna la reducción del tiempo de eyección, da

do por la caída de presión arterial diastólica e incremento de la contractilidad.

EFECCIO DEL AR-L 115 BS POR VIA BUCAL:

En un estudio realizado con AR-L 115 BS, administrado por via bucal, a dosis de 150 mgrs./Kg, en los pacientes estudiados, se obtuvo un aumento de la fracción de eyección y  $dP/dT$  max. de ventrículo izquierdo. Hubo una disminución del volumen fin sistólico. La disminución de la presión fin diastólica, sin cambios ó muy del volumen fin diastólico, no se pudo explicar. La explicación de la distensibilidad alterada, de ventrículo izquierdo no se pudo verificar en este estudio(36).

El incremento en la fracción de eyección, sin cambios en la frecuencia cardíaca ni en el volumen fin diastólico se debe a un incremento en el gasto cardíaco. Como la presión sistólica permanece sin cambios, la disminución de las resistencias periféricas puede darse por hecho, lo que por si mismo sería la primera razón de un incremento en el gasto cardíaco.

Las investigaciones en animales demuestran también que el AR-L 115 BS tiene un efecto vasodilatador directo. Los cambios observados en la función ventricular izquierda son explicados en parte por la reducción de las resistencias periféricas.

Además se observó un efecto inotrópico positivo de la droga, poten -

cial, el de los glucósidos cardíacos, en dos pacientes que previamente habían sido digitalizados. En vista de su efecto por vía bucal, se puede plantear su uso unido a los demás agentes terapéuticos que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Las mediciones de parámetros hemodinámicos fueron hechas 30 minutos después de la administración de la droga, a las dosis mencionadas, con amplia dispersión de niveles plasmáticos. Las respuestas hemodinámicas diferentes se explican por los diferentes niveles plasmáticos obtenidos.

#### MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 10 pacientes con miocardiopatía congestiva; sus características clínicas fueron: cardiomegalia III-IV, insuficiencia cardíaca grave; clase funcional III-IV de la NYHA. Todos ellos tenían, por estudio ecocardiográfico, velocidad de acortamiento circunferencial menor de 1. Ninguno de los pacientes habían recibido cualquier medicamento desde hacía 48 horas.

Se excluyeron del estudio a los pacientes portadores de insuficiencia hepática, insuficiencia renal, padecimientos neoplásicos, enfermedad generalizada, neumopatías crónicas, hipertensión arterial sistémica y pacientes mayores de 70 años de edad.

Por disección de una vena del brazo se colocó un catéter de Swan-Ganz con termistor, conectado a un transductor P23-10. La determinación de presiones se hizo con un polígrafo VR6 y el gasto cardíaco se determinó por termodilución, con computadora de gasto cardíaco "Electronics for Medicine". En cada ocasión se hicieron tres determinaciones y se halló el valor medio para cálculo del gasto.

Se midió lo siguiente:

presión venosa central (PVC); presión media de aurícula derecha ( $P\bar{A}D$ ); presión arterial pulmonar sistólica (PAPS); presión arterial pulmonar media ( $P\bar{A}P$ ); presión arterial pulmonar diastólica (PAPD); presión capilar pulmo-

nar(PCP);gasto cardíaco(GC);índice cardíaco(IC);frecuencia cardíaca(FC); presión arterial sistémica(PAS);resistencias vasculares sistémicas(RVS); resistencias vasculares pulmonares(RVP);índice de volumen latido(IVL);índice de trabajo de ventrículo izquierdo(ITVI).

Las fórmulas que se utilizaron para el cálculo de estos valores fueron las siguientes:

$$IC = \frac{GC}{S.Corp.}$$

$$\overline{PAD} = \frac{PVC}{1.36}$$

$$RVS = \frac{\overline{PAD} - \overline{PAD} \times 80}{GC}$$

$$RVP = \frac{PAPS - PCP \times 80}{GC}$$

$$VL = \frac{GC}{FC}$$

$$IVL = \frac{VL}{S.Corporal}$$

$$ITVI = \frac{IVL(\overline{PVI}^* - PCP) \times 13.6}{1000}$$

$$\overline{PVI}^* = \frac{PSAo + 2 PCP}{3}$$

Se obtuvieron los valores basales, que fueron como sigue para todos los pacientes: la PAP alrededor de 60 mm de Hg, PCP por arriba de 30 mm de Hg; las resistencias vasculares sistémicas fueron superiores a 1500 dinas/s. porcm<sup>5</sup>. Las RVP se mantenían alrededor de 400 dinas/s./cm<sup>5</sup>. El GC fue de 4 l./min. y el IC de 2 l./min./m<sup>2</sup>.

Una vez obtenidos estos datos se comenzó la perfusión de AR-L 115 BS, con bomba de infusión continua, Haivard apparatus-serie 2200; se anotó en las hojas de evolución los valores obtenidos, después de la infusión

a razón de 1.5 mgrs./min. de la droga, durante tres horas (cada hora). Posteriormente se redujo la dosis a 0.7 mgrs/min. durante otras tres horas, con determinación de todos los parámetros mencionados cada hora. Durante tres horas mas se administró el medicamento a razón de 0.35 mgrs./min., siempre que las condiciones hemodinámicas de los pacientes hubieran sido favorables, en caso contrario se continuaba perfundiendo a la dosis anterior, o sea 0.7 mgrs/min. Las determinaciones de los parámetros se hicieron cada hora. Con la última dosis administrada se mantuvo al paciente durante las horas siguientes hasta completar 21 horas, después de las cuales se suspendió la administración. En un corto número de pacientes se re inició de nuevo el medicamento por 24 horas mas, con el mismo sistema antes mencionado.

#### RESULTADOS:

Efecto del AR-L 115 BS sobre las presiones:

La presión auricular media se redujo de manera importante (de 17 mm de Hg. a 13 mm de Hg), con la infusión de la primera y segunda dosis a razón de 1.5 mgrs/min. y 0.7 mgrs./min. respectivamente. La presión auricular comenzó a elevarse con la reducción de la dosis a 0.35 mgrs/min., pero nunca llegó a las cifras basales.

Lo mismo ocurrió con la PAP y PCP. La reducción de ambas fue estadísticamente significativa.



ESTA JESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Como se observa en las figuras 2 y 3, durante las horas que no se administró el medicamento los valores de presiones se elevaron hasta las cifras basales.

La presión arterial sistémica se redujo minimamente con la infusión de dosis máxima y media, No fue un incremento significativo.

Una vez que se reinfundió de nuevo el AR-L 115 BS, cayeron las cifras determinadas. Si bien la desviación standard no parece significativa, es debido al menor número de pacientes que llegaron hasta esa fase.

Efecto del AR-L 115 BS sobre el gasto cardíaco e índice cardíaco:

Como se observa en la figura 5, el índice y gasto cardíaco se incrementaron de manera significativa, con la infusión de las dosis máxima y media, de 4 l./min a 6 l./min y de 2 l./min/m<sup>2</sup> a 3.5 l./min/m<sup>2</sup>, para gasto cardíaco e índice cardíaco respectivamente. Con la dosis mínima (de 0.35 mgrs/min.), estos valores se redujeron a la mitad de su incremento inicial. Durante el tiempo en que se suspendió la infusión, los valores cayeron hasta las cifras basales. Al igual que ocurrió con las presiones, al reinfundir la droga, las cifras se incrementaron de nuevo como al comienzo de la infusión.

Efecto del AR-L 115 BS sobre las resistencias:

En la figura 6 se observa que las resistencias periféricas se redujeron a la mitad (de 1750 dinas/s./cm<sup>2</sup> a 1000 dinas/s./cm<sup>2</sup>), al igual ocurrió

con las resistencias vasculares pulmonares. La máxima disminución se obtuvo con la dosis de 1.5 mgrs./min. y se mantuvo con la dosis de 0.7 mgr/min. y con la de 0.35 mgrs/min. Durante la suspensión de la droga, aumentaron a las cifras basales.

La reducción de ambas fue estadísticamente significativa. El poco significado para la derivación standard en la reinfusión del medicamento se debe al menor número de pacientes incluidos en esa fase.

Efecto del AR-L 115 BS sobre el volumen sistólico(VS),IVL e ITVI:

Tanto el VS,IVL,ITVI se incrementaron de manera significativa y brusca, con la infusión de la dosis máxima y se mantuvieron en los mismos niveles con la dosis de 0.7 mgrs/min. Con la infusión de 0.35 mgrs./min. se redujeron todos ellos, pero sin llegar a los valores basales.

Efecto del AR-L 115 BS sobre la frecuencia cardíaca:

No se vieron cambios significativos en ninguno de los pacientes, en su frecuencia cardíaca con ninguna de las dosis del medicamento(Fig.9).

#### DISCUSION:

El AR-L 115 BS mejora de manera importante la función hemodinámica en todos los pacientes en insuficiencia cardíaca grave, revisados en el presente estudio:

1.-Se observa que en todos los pacientes, la dosis mas efectiva fue la máxima y la media(de 1.5 mgrs/min. y de 0.7 mgrs/min.). Con la reducción

a 0.35 mgrs./min.. Los parámetros hemodinámicos tienden a regresar a sus cifras basales, pero sin alcanzarles, en ningún caso.

2.-Se comprueba su efecto vasodilatador, con la disminución de la PAP y PCP, pero al mismo tiempo, el efecto inotrópico positivo de la droga, disminuye el tono adrenérgico, tan elevado en estos pacientes, al mejorar la contractilidad. El efecto, pues, del AP-L 115 BS es combinado, vasodilatador e inotrópico positivo.

3.-El efecto de mejoría tan importante y rápido del gasto e índice cardíaco, así como del VL, ITVI nos habla de su acción inotrópica, mejorando la función ventricular a expensas de favorecer una mejor contractilidad del músculo cardíaco.

4.-No nos es posible, sin embargo, con nuestra metodología, hacer la disección perfecta entre el efecto vasodilatador y el inotrópico; pero como ya se demostró en estudios en humanos y animales de experimentación, tiene un marcado efecto mixto (vasodilatador e inotrópico positivo) (22, 35).

5.-Llama mucho la atención el efecto tan importante sobre la vasculatura pulmonar, ya que disminuye las presiones y resistencias pulmonares en pacientes con severa hipertensión arterial pulmonar, lo que otorga a este medicamento otra posible aplicación terapéutica en pacientes portadores de cardiopatía hipertensiva pulmonar.

6.-No aumenta la FC ni la presión arterial sistémica,pero sí aumenta las resistencias periféricas,lo que reduce la postcarga al corazón,contribuyendo al mejor funcionamiento del mismo.

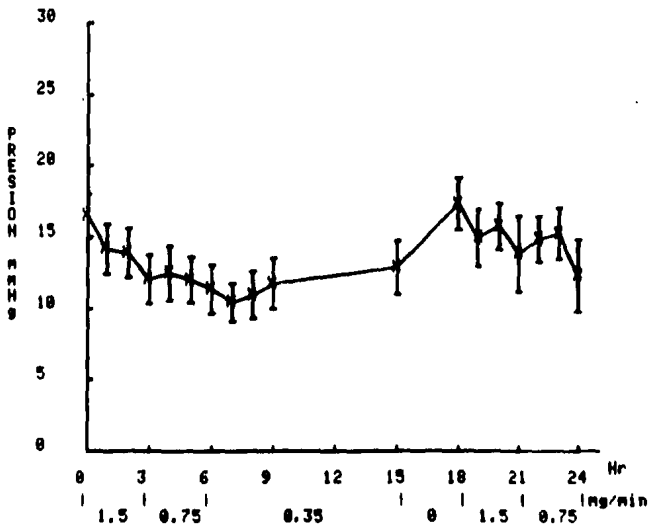
Esto aunado al hecho experimental de aumento de flujo coronario(32) lo hace un medicamento con características importantes para ser usado en pacientes con cardiopatía aterosclerosa.

7.-En nuestro estudio no se han encontrado efectos secundarios en ninguno de los pacientes,a no ser por la presencia de cefalea moderada,en alguno de ellos.

#### CONCLUSIONES:

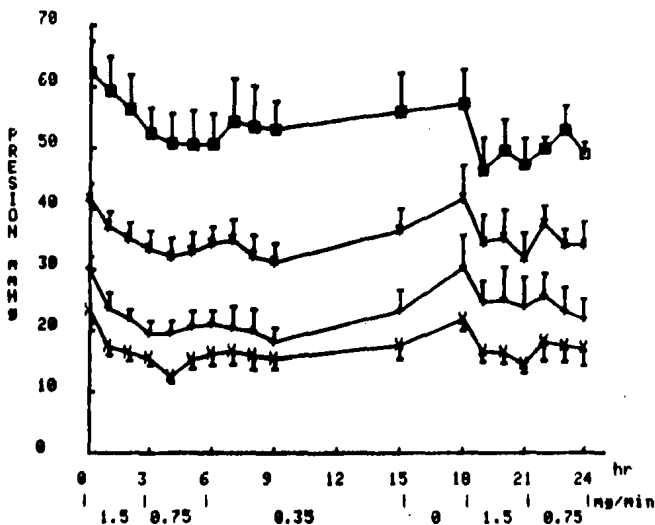
Por todo lo anterior se demuestra que el AR-L 115 BS es una droga con efecto vasodilatador e inotrópico;con acción importante en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.Ademas un importante efecto sobre la vasculatura pulmonar y coronaria,lo cual lo convierte en una droga de utilidad en cada uno de estos padecimientos.

EFEECTO DEL AR-L 115 BS SOBRE LA PRESION MEDIA AUR.DER.



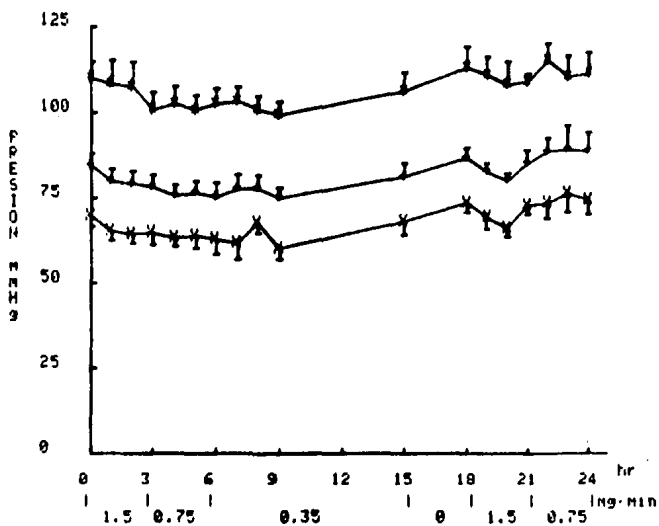
F2

EFFECTO DEL AR-L 115 BS SOBRE P.A.P. Y P.C.P.



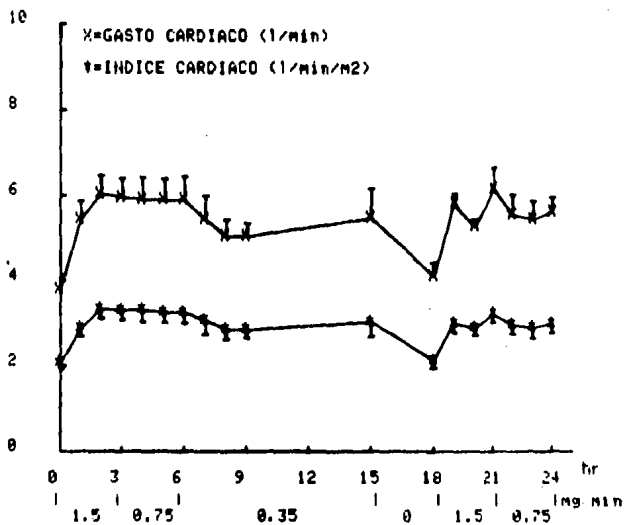
F.3

EFFECTO DEL AR-L 115 BS SOBRE PRESION SISTEMICA



F.4

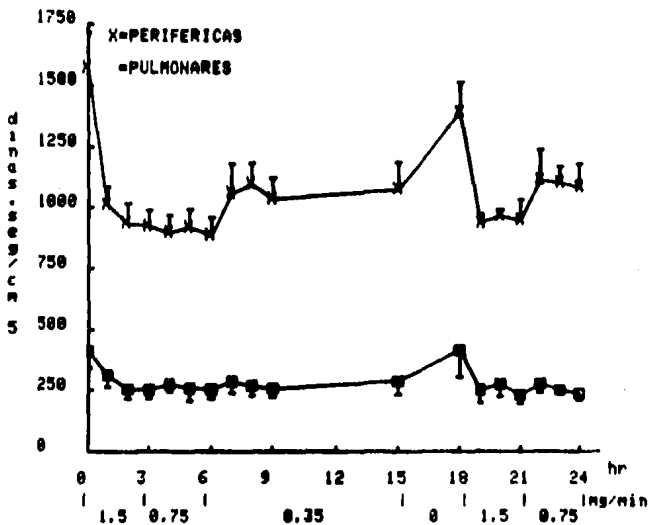
EFFECTO DEL AR-L 115 BS SOBRE GASTO E INDICE CARDIACO



F.5

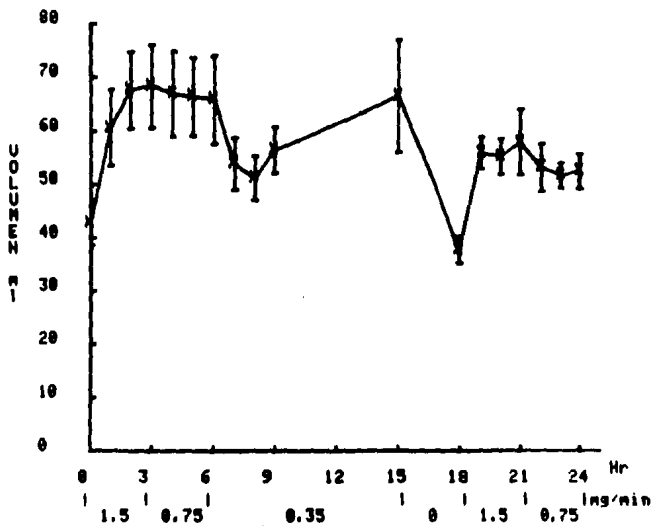


EFFECTO DEL AR-L 115 DS SOBRE RESISTENCIAS



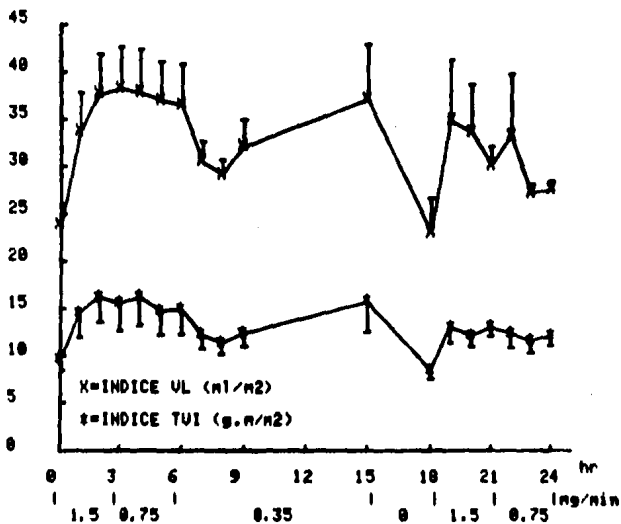
F.6

EFFECTO DEL AR-L 115 BS SOBRE VOLUMEN SISTOLICO



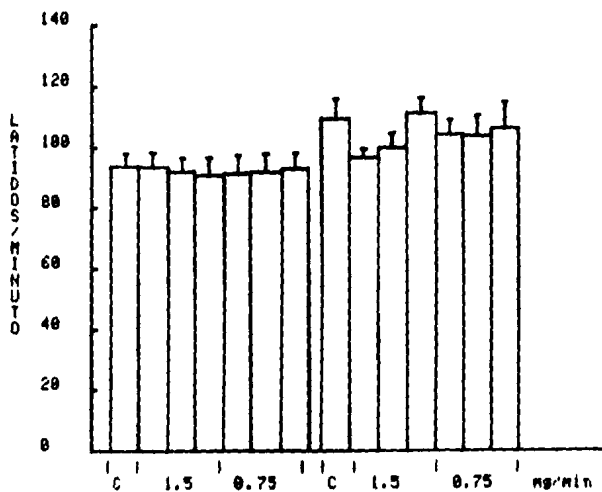
F.7

EFFECTO DEL AR-L 115 SOBRE IUL E ITUI



F.8

EFFECTO DEL AR-L 115 BS SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA



F.9

## BIBLIOGRAFIA:-

1. Eichna, L.S. *Circulation* 22:864, 1960
2. Withering W. *Classics of Cardiol.* New York, Henry Schuman, Inc., 1941, P. 23
3. Goodman y Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* VI edic.
4. Beller G.A., Smith T.W., Abelman W.H., Haber E. and Hood W.B.; *N.Eng. J. Med.* 248, 969-97, 1970.
5. M. Cárdenas: *Clínica de las arritmias.*
6. Mendez R., Pastellin, Kabela E.; *J. Phar., Exp. ther.* 188:189, 1974.
7. J. Peón, E. Kabela; *Arch. Cardiología de Mexico.* 51:571-89, 1981.
8. Pastellin : en prensa.
9. Kats A.: *Physiology of the Heart.* Raven III.
10. Diederer and R. Kadatz; *Drug Res.* 31(1), 141, 1981.
11. Repke D., Est.M., Portins H.F.; *Biochem. Pharm.* 14, 1785-1802, 1965.
12. Mason D.T., Braunwal, E.J. *Clinic Investigation* 42, 1105-11, 1963
13. Horwitz L.D., Atkins J.M., Saito M.; *Circ. Res.* 41, 744-750, 1977.
14. W. Diederer and R. Kadatz; *Drug Res.* 31(1), 146, 1981.
15. Amsterdam E.A., Awan N.A., De Mana A.N., Mason D.T.; *Drugs* 16, 506-521, 1978
16. Vatner S.F., Pageni M., Rutherford J.D., Miller R.W., Manders T., *Am. J. Physiol.* 234 H 244-252, 1978.
17. Vatner S.F., Higgins C.B., Millard and Franklin D., *J. Clin. Invest.* 51, 2872-82, 1972.
18. Bretschneider H.J., *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 21, 1515-17, 1971.
19. M. Dahmen and K. Greeff. *Drug Res.* 31(1), 161, 1981.
20. Sheppard H., *Nature* 228, 567-68, 1970.
21. Kruse E., Sholz H., *Experientia* 34, 504-505, 1978.
22. W. Diederer and H. Weisenberger. *Drug Res.* 31(1), 177-182, 1981.
23. Koss R.S., Sederes W.J., Tsien R.W., Weingert R.J. *Physiol. (Londres)* 281, 187-208, 1978.

24. Von V. Busch. Drug Res. 31(1), 204, 1981.
25. Von A. Zimmer und R. Hammer. Drug Res. 31(1), 212, 1981.
26. Von J. Mieran. Drug Res. 31(1), 221, 1981.
27. B.D. Cameron, G.H. Draffen J.P., Dunsire and A. Zimmer. Drug Res. 31(1)  
217, 1981.
28. Von W. Roht, A. Rentes, J. Schmid, A. Zimmer und H. Zipp. Drug Res. 31(1), 232  
1981.
29. A. Weigl, E. Saver, R. Bayer, A. Witzfeld. Drug Res. 31(1), 244, 1981.
30. G. Klein, E. Saver, S. Kohlchütler, E. Durst, and E. Lang. Drug Res. 31(1), 257  
1981.
31. J. Thomann, W. Kramer and M. S. Schlepper. Drug Res. 31(1), 273, 1981.
32. M. Stanch and W. Nechtal. Drug Res. 31(1), 267, 1981
33. E. Mikulic, Jay N. Cohn, Joseph A. Franciosa. Circulation, vol. 56, 1977.
34. H. Wollschläger, H. Drexler, H. Lbligen and H. Just. Drug Res. 31(1), 248,  
1981
35. G.F. Hanf, P. Bubenheimer and H. Roskman. Drug Res. 31(1), 253, 1981.
36. L. Benedikter and T. Mey. Drug Res. 31(1), 239, 1981.
37. J.W. Herzig, K. Feile and J.C. Rügge. Drug Res. 31(1), 188, 1981.
38. Glentz S.A., Parley, Cic. Res. 42, 171-180, 1978.