



# Efectos de la D-norpseudoefedrina sola y combinada con liotironina sobre la reactividad vascular en un vaso de conductancia y en el lecho vascular coronario de la rata<sup>†</sup>

Carlos Castillo-Henkel,<sup>\*,\*\*\*</sup> Nadia Luz Guzmán-Lozano,<sup>\*\*\*</sup> Jorge Skiod López-Canales,<sup>\*,\*\*\*</sup>  
Gustavo Guevara-Balcázar,<sup>\*\*\*</sup> Juan Asbun-Bojalil,<sup>\*,\*\*\*</sup> Daniel Rodríguez-Choreño,<sup>\*\*</sup>  
Raúl Morín-Zaragoza,<sup>\*\*\*\*</sup> Guadalupe Cleva Villanueva-López,<sup>\*\*\*</sup> Roberto Mendoza-Zepeda<sup>\*\*\*\*</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La D-norpseudoefedrina es una amina con acción adrenérgica indirecta y puede combinarse con liotironina, aspecto a considerar en el análisis riesgo-beneficio de fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad. **Material y Métodos.** Se investigó el efecto de la D-norpseudoefedrina sobre la aorta de ratas macho de la cepa Wistar, bajo el protocolo del Comité de Bioética de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Las estadísticas se analizaron con la prueba ANOVA. **Resultados.** La D-norpseudoefedrina indujo una contracción dependiente de la concentración con efecto máximo claramente inferior al de la fenilefrina. Cuando el tono está previamente elevado con la fenilefrina, la D-norpseudoefedrina induce una relajación dependiente de la concentración con un efecto máximo de  $25.07 \pm 1.99\%$  de reversión del efecto contractil inducido por la fenilefrina. La hormona tiroidea no modificó el efecto máximo de la D-norpseudoefedrina ( $0.1950 \pm 0.01$  vs.  $0.1818 \pm 0.01$ , en ausencia y presencia de liotironina, respectivamente). La amina adrenérgica ocasionó un incremento concentración-dependiente de la presión de perfusión con un efecto máximo inferior al occasionado por la fenilefrina ( $E_{max} 95.4 \pm 12$  y  $39.2 \pm 22.14$  mmHg en el caso de fenilefrina y D-norpseudoefedrina, respectivamente). **Conclusión.** La D-norpseudoefedrina produce contracción de la aorta a concentraciones altas (en general superiores a las alcanzadas en la clínica). Cuando el tono vascular está previamente incrementado, la D-norpseudoefedrina lo reduce independientemente del agente contractil utilizado o de la presencia del endotelio vascular. Por otra parte, la D-norpseudoefedrina incrementa la presión de perfusión coronaria, pero en menor grado que la fenilefrina. La administración previa de T3 contrarresta el incremento en la presión de perfusión coronaria occasionado por la D-norpseudoefedrina.

**Palabras clave:** Reactividad vascular, D-norpseudoefedrina, rata, farmacología.

## ABSTRACT

**Introduction.** The D-norpseudoephedrine is an adrenergic amine with indirect action may be combined with liothyronine, aspect to consider in the risk-benefit analysis of drugs used in the treatment of obesity. **Material and methods.** The effect of D-norpseudoephedrine on the aorta of male rats of the Wistar strain, under the protocol of the Bioethics Committee of the School of Medicine, Instituto Politecnico Nacional. The statistics were analyzed with ANOVA test. **Results.** The D-norpseudoephedrine induced a concentration-dependent contraction to well below the peak effect of phenylephrine. When the tone has been previously raised with phenylephrine, the D-norpseudoephedrine induces a concentration-dependent relaxation with a maximum effect of  $25.07 \pm 1.99\%$  of reversion of the contractile effect induced by phenylephrine. Thyroid hormone did not alter the maximum effect of the D-norpseudoephedrine ( $0.1950 \pm 0.01$  vs.  $0.1818 \pm 0.01$ , in the absence and presence of liothyronine, respectively). Adrenergic amine caused a concentration-dependent increase in perfusion pressure with a lower maximum effect caused by phenylephrine ( $E_{max} 95.4 \pm 12$  and  $39.2 \pm 22.14$  mmHg in the case of phenylephrine and D-norpseudoephedrine, respectively). **Conclusions.** The D-norpseudoephedrine causes contraction of the aorta at high concentrations (generally above

† En este estudio se siguieron las normas de cuidados y uso de animales de laboratorio del National Research Council.

\* Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

\*\* Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomás.

\*\*\* Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

\*\*\*\* Productos Médix, S.A. de C.V.



those achieved in the clinic). When pre vascular tone increased, the D-norpseudoephedrine independently reduces the contractile agent used or the presence of vascular endothelium. Moreover, the D-norpseudoephedrine increases coronary perfusion pressure, but to a lesser degree than phenylephrine. Prior administration of T3 offset the increase in coronary perfusion pressure caused by the D-norpseudoephedrine.

**Key words:** *Vascular reactivity, D-norpseudoephedrine, rat, pharmacology.*

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es la enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo. Se determina la existencia de obesidad en adultos cuando existe un índice de masa corporal mayor de 27 y en población de talla baja mayor de 25.<sup>1</sup> Actualmente, se considera un problema de salud pública. Diversas fuentes revelan que entre 70 y 75% de la población adulta padece sobrepeso u obesidad.<sup>1</sup> El porcentaje de la población mexicana con un peso mayor al deseable (índice de masa corporal, IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) aumentó 13% en el periodo de 1994 a 2000 y el cambio fue mayor (33.5%) entre los años 2000 y 2006 de acuerdo con las Encuestas Nacionales de Salud.<sup>2</sup>

El tratamiento de la obesidad debe ser integral e incluye cambios de estilo de vida (principalmente dieta y ejercicio) y el empleo complementario de ciertos fármacos.<sup>1</sup> Estos últimos, en general, han mostrado eficacia en el apoyo del control del problema patológico, pero coinciden en la producción de ciertos efectos adversos, dentro de los que destacan las alteraciones cardiovasculares.

Así, en el caso de los fármacos empleados en el tratamiento complementario contra la obesidad, el necesario análisis riesgo/beneficio se complica porque los fármacos y el padecimiento pueden asociarse con alteraciones vasculares, siendo factible que se presenten efectos aditivos entre ellos. Al respecto, es conveniente recordar que una fracción importante de los fármacos empleados en el control de peso actúan favoreciendo la actividad del sistema nervioso simpático, ya sea inhibiendo la recaptura de la noradrenalina o favoreciendo su liberación.<sup>3,4</sup>

El incremento del tono simpático puede asociarse con los efectos vasculares no deseados de estos fármacos. En este sentido, mención especial merece la D-norpseudoefedrina ya que no solamente es una amina con acción adrenérgica indirecta, sino que se ha empleado en combinación con liotironina (una forma sintética de la hormona T3), añadiendo así otro elemento más a considerar en el análisis de riesgo-beneficio, ya que la hormona tiroidea también se ha asociado con alteraciones cardiovasculares. De acuerdo con lo anterior, el presente trabajo pretende ser el inicio de una serie que aporte información sobre el riesgo real de que los fármacos anorexígenos incrementen la

reactividad vascular, base del posible riesgo cardiovascular que se teme con su empleo. Con ese propósito se analizará el efecto de la D-norpseudoefedrina y la modificación en ella inducida por la coadministración de liotironina, sobre la aorta, un vaso de conductancia y del lecho vascular coronario de la rata.

## MÉTODOS

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar (250 a 300 g de peso) que se mantuvieron en sus jaulas con un ciclo de luz-oscuridad 12/12 hrs a una temperatura constante ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) hasta el momento del sacrificio, con comida y agua *ad libitum*.

### Preparación de anillos aórticos

Los animales se sacrificaron por decapitación y las aortas se extrajeron inmediatamente y fueron colocadas en solución de Krebs fría (ver composición más adelante), para posteriormente retirar todo el tejido conectivo adyacente. La aorta abdominal y torácica se separaron, tomando como referencia el diafragma; cada segmento se cortó en anillos de 4-5 mm de longitud. Posteriormente se colocaron en cámaras para órgano aislado conteniendo 10 mL de solución de Krebs-bicarbonato con la siguiente composición (mM): NaCl, 118; KCl, 4.7; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2; MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O, 1.2; CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, 2.5; NaHCO<sub>3</sub>, 25; dextrosa, 11.7; EDTA calcio disódico, 0.026.

Las cámaras para órgano aislado mantuvieron la solución a una temperatura constante de 37°C, un pH de 7.4 y el burbujeo constante de una mezcla de 95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub>. Los anillos se montaron en dos ganchos de acero inoxidable, uno de los cuales se fijó en el fondo de la cámara y el otro a un transductor de tensión Grass FTO3 que se conecta a un Polígrafo Modelo 7D (Grass Instrument Co., Quincy MA, U.S.A), el cual fue usado para medir la tensión isométrica desarrollada por los anillos aórticos. A los anillos se les dio una tensión inicial de 2 g y se les dejó estabilizar por un periodo de 2 hrs, durante el cual cada 30 min se expusieron a fenilefrina (10<sup>-6</sup> M) para probar la viabilidad del tejido mediante la inducción de una respuesta contráctil. Posteriormente se lavó el tejido tres



veces con solución de Krebs para recuperar el nivel basal de tensión. A algunos anillos se les retiró el endotelio frotándolos gentilmente sobre el borde estriado de unas pinzas de disección. Para determinar si se removió adecuadamente el endotelio, después de precontraer con fenilefrina, se agregó acetilcolina ( $10^{-5}$  M). La remoción del endotelio se corroboró mediante la ausencia de efecto relajante.

### **Corazón aislado y perfundido de rata (Langendorff)**

A los animales se les anestesia con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.), se les coloca en decúbito dorsal en la tabla de disección y se seccionan las costillas en dos cortes paralelos al eje mayor del esternón a nivel de la línea axilar anterior. La parrilla costal es pinzada en dirección cefálica exponiéndose de esta manera corazón y pulmones; inmediatamente después se retira el pericardio y se diseca el tejido conectivo de la aorta ascendente. Una vez disecada se sujetó con seda 3-0 y se corta; el corazón se sumerge en solución Krebs fría y posteriormente se monta en la cámara experimental.

El corazón se canula a través de la aorta y es conectado a un sistema de perfusión a flujo constante, el cual se conforma de un serpentín y de una cámara aislante. Un transductor de presión registra la presión de perfusión coronaria.

La solución de perfusión se encuentra en un reservorio a una temperatura controlada (37°C), burbujeada con carbógeno (95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub>) y a un pH de 7.4 y es suministrada al corazón por medio de una bomba peristáltica a flujo constante. Para medir los cambios en la fuerza de contracción ventricular, se coloca dentro del ventrículo izquierdo un balón de látex que se conecta al transductor de presión una vez que el corazón ha sido montado. El flujo coronario se ajusta a 15 mL/min (5 min), posteriormente se estabiliza con un flujo de 12 mL durante 25 min e inmediatamente después se inician los experimentos.

El corazón se estimula eléctricamente aplicando pulsos cuadrados de 2 ms de duración y con una frecuencia de 4.5 Hz. Con este fin se usan como electrodos de estimulación dos pequeñas pinzas vasculares de acero inoxidable soldadas a un cable delgado flexible. Las pinzas fueron colocadas en la aurícula derecha aproximadamente con 2 mm de separación.

### **Protocolo experimental**

- Con el objetivo de establecer la magnitud del efecto contráctil que puede inducir la D-norpseudoefedrina, se realizaron curvas concentración-respuesta a este

fármaco ( $10^{-9}$  a  $10^{-4}$  M) en los anillos aórticos. Los efectos se compararon con aquéllos obtenidos con el agonista completo  $\alpha_1$ -adrenérgico: fenilefrina ( $10^{-9}$  a  $10^{-4}$  M).

- Para determinar la influencia que el endotelio vascular pudiera tener sobre el efecto contráctil de la D-norpseudoefedrina se realizaron curvas concentración-respuesta a dicha amina en anillos aórticos en presencia y ausencia de endotelio.
- Con el propósito de establecer si la D-norpseudoefedrina tenía efectos aditivos a los de otro agonista contráctil, se realizaron curvas concentración respuesta a este agente en anillos aórticos precontraídos con fenilefrina ( $10^{-6}$  M) o con KCl (80 mM).
- Para establecer si la coadministración de liotironina con D-norpseudoefedrina incrementaba la respuesta contráctil a esta última, se realizó una curva concentración-respuesta a la amina adrenérgica en ausencia y presencia de la hormona tiroidea ( $10^{-5}$  M).
- La capacidad de la D-norpseudoefedrina de contraer vasos del lecho coronario se evaluó realizando una curva concentración-respuesta a la amina adrenérgica ( $10^{-10}$  a  $10^{-4}$  M) sobre la presión de perfusión en la preparación de corazón aislado y perfundido y los resultados se compararon con los obtenidos al utilizar fenilefrina ( $10^{-10}$  a  $10^{-4}$  M).
- Para establecer si la coadministración de liotironina con D-norpseudoefedrina incrementaba la respuesta de esta última sobre la presión de perfusión coronaria, se realizó una curva concentración-respuesta a la amina adrenérgica en ausencia y presencia de la hormona tiroidea ( $10^{-7}$  M), en la preparación de corazón aislado y perfundido.

### **Fármacos**

La D-norpseudoefedrina y la liotironina fueron donación de: Productos Médix S.A. de C.V. (México, D.F.).

Fenilefrina HCl y Acetilcolina HCl se obtuvieron de: Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, U.S.A.).

Las preparaciones de los fármacos se elaboraron el día en que se realizaba el experimento, con agua bidestilada y en refrigeración hasta su uso.

### **Ética**

Los experimentos fueron realizados usando protocolos aprobados por el Comité de Bioética de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional y se basan en los estatutos establecidos por la UK Animals Scientific Procedures Act de 1986.

## Estadística

Los valores obtenidos representan el promedio  $\pm$  error estándar de la media (EEM) en todo el trabajo. En todos los experimentos la  $n$  es igual al número de ratas a partir del cual se obtuvieron los segmentos aórticos o los corazones. Las comparaciones estadísticas fueron realizadas por un ANOVA a fin de determinar las diferencias en los datos. En todos los casos, un valor de  $p$  inferior a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

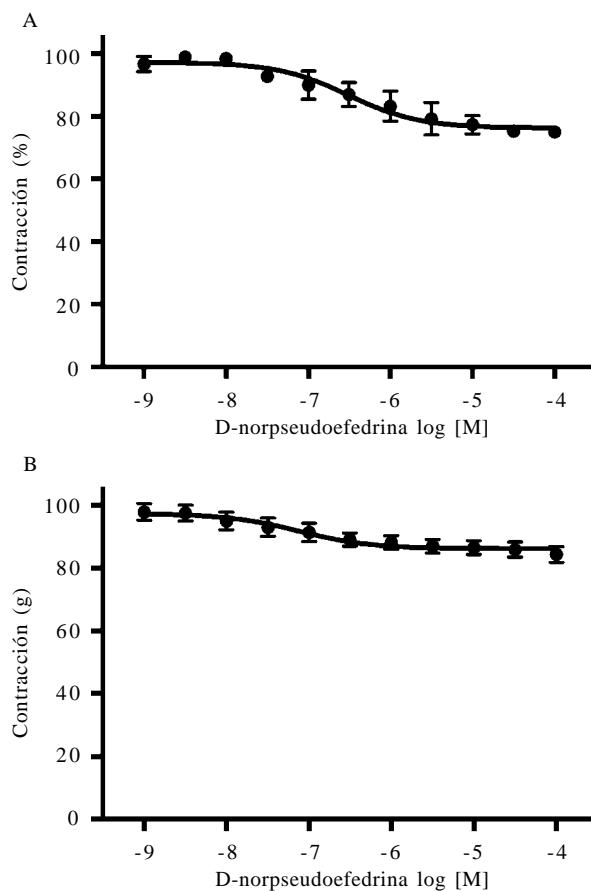
## RESULTADOS

Los resultados obtenidos con D-norpseudoefedrina en anillos aórticos se muestran en la figura 1, en la cual se aprecia que el fármaco indujo una contracción dependiente de la concentración con efecto máximo claramente inferior al de la fenilefrina ( $E_{\text{max}}$  de  $1.05 \pm 0.1$  y  $0.20 \pm 0.01$  g en el caso de fenilefrina y D-norpseudoefedrina, respectivamente).

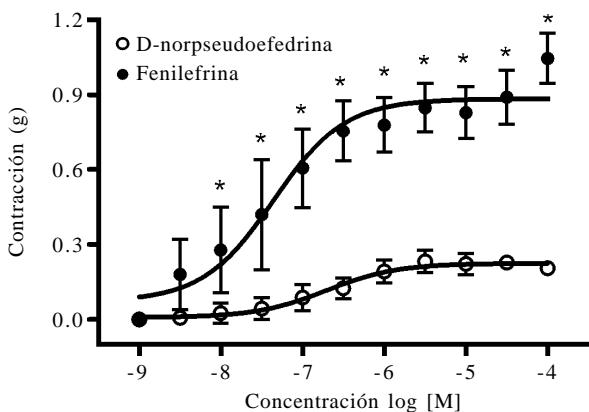
En la figura 2 se muestran los efectos de la D-norpseudoefedrina en anillos precontraídos con:

- Fenilefrina ( $10^{-6}$  M); o
- KCl (80 mM).

Se aprecia que cuando el tono está previamente elevado con la fenilefrina, la D-norpseudoefedrina induce una relajación dependiente de la concentración con un efecto máximo de  $25.07 \pm 1.99\%$  de reversión del efecto contráctil inducido por la fenilefrina. Dicho efecto relajante disminuye cuando se remueve el endotelio vascular ( $E_{\text{max}}$   $19.36 \pm 2.4\%$ ). Por otra parte, cuando el tono vascular fue eleva-



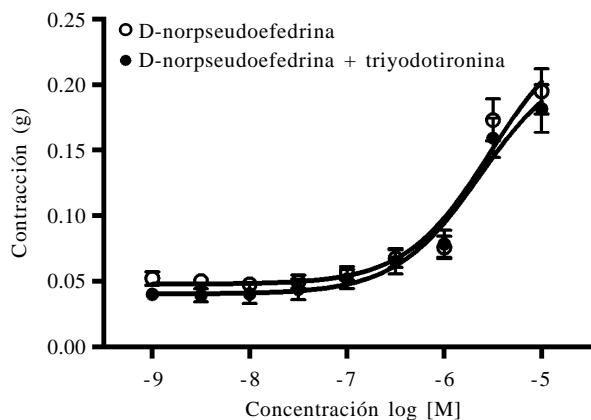
**Figura 2.** Efecto de la D-norpseudoefedrina ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) en anillos con endotelio precontraído con (A) fenilefrina ( $10^{-6}$  M) o (B) KCl 80 mM. Los datos representan la media  $\pm$  e.e.m. de  $n = 6$  experimentos.



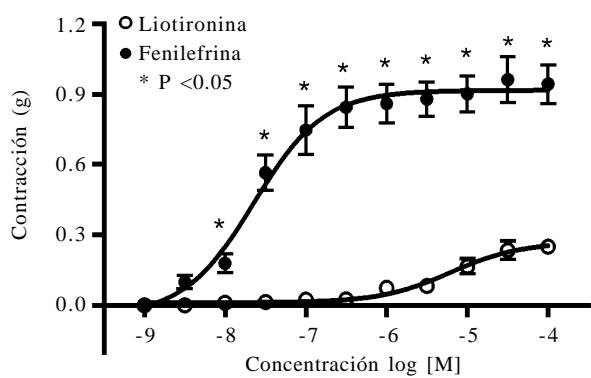
**Figura 1.** Efecto de la fenilefrina ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) y D-norpseudoefedrina ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) en anillos con endotelio. Los datos representan la media  $\pm$  e.e.m. de  $n = 6$  experimentos. \* $P < 0.05$ .

do previamente con KCl, la D-norpseudoefedrina ocasionó una relajación menor con un efecto máximo de  $15.73 \pm 1.47\%$ .

Los resultados obtenidos al administrar D-norpseudoefedrina en anillos pretratados con liotironina ( $10^{-5}$  M) se muestran en la figura 3. Se puede apreciar que la hormona tiroidea no modificó el efecto máximo de la D-norpseudoefedrina ( $0.1950 \pm 0.01$  vs.  $0.1818 \pm 0.01$ , en ausencia y presencia de liotironina, respectivamente). Algunos anillos fueron expuestos exclusivamente a concentraciones crecientes de la liotironina ( $10^{-9}$  a  $10^{-4}$  M) apreciándose que, en comparación con la fenilefrina, la hormona tiroidea ocasionó contracción menor que se aprecia exclusivamente ( $E_{\text{max}} 0.94 \pm 0.08$  g y  $0.25 \pm 0.02$  g para fenilefrina y liotironina, respectivamente) con las concentraciones más altas ( $10^{-6}$  a  $10^{-4}$  M) (Figura 4).



**Figura 3.** Efecto de la triyodotironina ( $10^{-4}$  M) sobre la contracción inducida por D-norpseudoefedrina ( $10^{-9}$ - $10^{-5}$  M) en anillos con endotelio. Los datos representan la media  $\pm$  e.e.m. de  $n = 6$  experimentos.



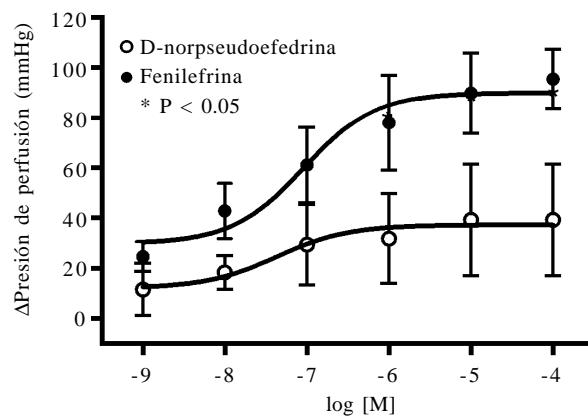
**Figura 4.** Efecto de la fenilefrina ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) y liotironina ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) en anillos con endotelio. Los datos representan la media  $\pm$  e.e.m. de  $n = 6$  experimentos. \* $P < 0.05$ .

Los efectos de la D-norpseudoefedrina sobre la presión de perfusión en circulación coronaria se muestran en la figura 5. Se aprecia que la amina adrenérgica ocasionó un incremento concentración-dependiente de la presión de perfusión con un efecto máximo inferior al ocasionado por la fenilefrina ( $E_{\text{máx}} 95.4 \pm 12$  y  $39.2 \pm 22.14$  mmHg en el caso de fenilefrina y D-norpseudoefedrina, respectivamente).

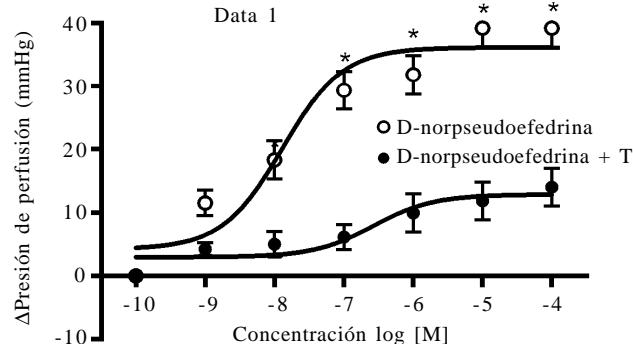
La evaluación de la influencia que la liotironina ( $10^{-7}$  M, 30 min antes de la D-norpseudoefedrina) pudiera tener sobre el efecto presor de la D-norpseudoefedrina en la circulación coronaria dio lugar a los resultados que se muestran en la figura 6. Se aprecia que el pretratamiento con liotironina redujo significativamente el efecto presor de la D-norpseudoefedrina ( $E_{\text{máx}} 39.2 \pm 3$  mmHg y  $14 \pm 3$  en ausencia y presencia de liotironina, respectivamente).

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo indican que la D-norpseudoefedrina produce contracción de la aorta de la rata. No obstante, el efecto contráctil es menor al compararse con el producido por la fenilefrina, un agonista total de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , la cual tiene una potencia similar a la noradrenalina<sup>5</sup> (neurotransmisor de los nervios simpáticos). Adicionalmente, es importante comentar que el efecto contráctil de la D-norpseudoefedrina se hace evidente solamente con las concentraciones más altas empleadas ( $10^{-6}$  a  $10^{-4}$  M) las cuales, salvo en el momento en el que se alcanza la concentración plasmática máxima, superan a las que normalmente se encuentran en plasma después de la administración de las dosis habituales empleadas. En relación con lo anterior, se ha encontrado que después de la administración oral de 60 mg de D-norpseu-



**Figura 5.** Efecto de la D-norpseudoefedrina ( $10^{-9}$ - $10^{-5}$  M) y fenilefrina ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) en corazón perfundido de rata. Los datos representan la media  $\pm$  e.e.m. de  $n = 6$  experimentos. \* $P < 0.05$ .



**Figura 6.** Efecto de la liotironina ( $10^{-7}$  M) sobre la D-norpseudoefedrina ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) en corazón perfundido de rata. Los datos representan la media  $\pm$  e.e.m. de  $n = 6$  experimentos. \* $P < 0.05$ .



doefedrina la concentración plasmática máxima alcanzada es de 200 ng/mL (alrededor de  $10^{-6}$  M).<sup>6</sup>

En relación con el efecto de la D-norpseudoefedrina cuando el tono vascular está previamente incrementado, se observó en los anillos aórticos que en esas condiciones la amina adrenérgica, en lugar de ocasionar contracción del músculo liso vascular, indujo relajación del mismo. El hecho de que la relajación se presentara independientemente del agente contráctil empleado para elevar inicialmente el tono vascular, indica que aquélla no se relaciona exclusivamente con interferencia de la señal mediada por receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ . Sin embargo, la relajación observada cuando se utilizó fenilefrina como agente contráctil, fue mayor que cuando el tono vascular se incrementó con KCl; lo cual sugiere que parte del efecto en el primer caso si puede relacionarse específicamente con bloqueo de receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ .

Por otra parte, la observación de que en ausencia de endotelio el efecto relajante es menor en anillos precontraídos con fenilefrina indican que parte de la vasodilatación inducida por la D-norpseudoefedrina puede asociarse a la liberación de algún factor relajante endotelial como consecuencia de la actividad de la amina adrenérgica sobre la capa íntima del vaso.

Independientemente de la diferencia en magnitud de la relajación asociada con los distintos agentes contráctiles utilizados para elevar inicialmente el tono vascular, el aspecto que parece ser más relevante es el hecho de que la D-norpseudoefedrina no parece sumar su efecto contráctil al de otros agentes o condiciones contráctiles preexistentes aún cuando el endotelio vascular está ausente. Tales condiciones, incluyendo la lesión endotelial, pueden estar presentes en cuadros patológicos cardiovasculares que han sido considerados como contraindicación para el uso de fármacos anorexígenos como la D-norpseudoefedrina.

De particular relevancia deben considerarse los resultados que indican que, en contraste con lo que sucede en la aorta, los vasos coronarios parecen ser más sensibles al efecto contráctil de la D-norpseudoefedrina puesto que este compuesto incrementó en forma importante la presión de perfusión en el modelo de corazón aislado. No obstante lo anterior, el máximo efecto presor de la D-norpseudoefedrina se alcanza solamente con concentraciones de la amina que no se obtienen con las dosis habitualmente empleadas en la clínica. Por otra parte, el efecto de la D-norpseudoefedrina fue inferior al ocasionado por la fenilefrina aunque las diferencias en potencia entre las dos aminas fue menor que la apreciada en el caso de la aorta. Lo anterior indica que los vasos de resistencia, al menos los del lecho coronario, son más sensibles al efecto contráctil de la D-norpseudoefedrina que los vasos arteriales de conductan-

cia como la aorta. Particularmente importante fue el resultado obtenido al administrar liotironina previamente a la D-norpseudoefedrina en el modelo de corazón aislado y perfundido ya que se observó que la respuesta presora a la amina adrenérgica se atenuó notablemente en presencia de la hormona tiroidea. De acuerdo con esto, es razonable suponer que al coadministrar T3 con D-norpseudoefedrina se reduce el riesgo que pudiera presentar con el incremento en la reactividad vascular producido por la amina adrenérgica en la circulación coronaria.

Existe gran controversia en cuanto a la magnitud del riesgo cardiovascular al emplear fármacos adrenérgicos del tipo de las efedrinas. Así, en numerosos reportes de caso en la literatura<sup>7,8</sup> se sugiere que agentes simpaticomiméticos orales pueden elevar la presión arterial; mientras que otros autores comentan que se ha sobreestimado el riesgo al consumir estos fármacos.<sup>9-11</sup> Adoptar una posición en relación con este tema se complica si se contemplan factores adicionales tales como el hecho de que la combinación con otros fármacos puede incrementar notablemente el riesgo de problemas cardiovasculares. Así, la combinación de efedrina y cafeína puede dar lugar a necrosis miocárdica aguda debido a vasoconstricción intensa del lecho arterial coronario en ratas.<sup>12,13</sup> Esto es particularmente importante si se considera que se ha mostrado que el uso a corto plazo de efedrina con cafeína promueve pérdida del peso corporal.<sup>14</sup>

Todo lo anterior, hace deseable que se desarrollen proyectos que aporten información que contribuya a que el médico tome una decisión adecuada respecto al tema controversial del empleo terapéutico de fármacos como la D-norpseudoefedrina en pacientes con condiciones de incremento en la reactividad vascular preexistentes.

En conjunto, los resultados del presente trabajo sugieren que existe relativamente bajo riesgo de efectos cardiovasculares adversos con el empleo de la D-norpseudoefedrina, siendo así congruentes con los resultados de otros autores que han analizado los efectos cardiovasculares de las efedrinas en general.

Por ejemplo, en relación con estudios en humanos, en un meta-análisis realizado por Salerno y cols.,<sup>15</sup> se reporta que la pseudoefedrina ocasiona un incremento significativo de la presión sanguínea sistólica (1 mmHg), sin efecto sobre la presión diastólica y también un incremento de la frecuencia cardiaca (tres latidos/min). Interesantemente, los mismos autores encuentran que la pseudoefedrina incrementó la presión sistólica, pero no la frecuencia cardiaca o la presión diastólica en pacientes hipertensos. Tomando en conjunto los resultados, los autores concluyen que la pseudoefedrina incrementó modestamente la presión sistólica y la frecuencia cardiaca y que los pacientes con



hipertensión estable controlada, no parecen estar en mayor riesgo de elevación de la presión arterial. Lo anterior no significa ausencia absoluta de riesgos cuando se ingieren con fines terapéuticos fármacos del grupo de las efedrinas. Así, en el meta-análisis previamente citado se menciona que elevaciones de la presión arterial mayores de 140/90 mmHg se presentaron en casi 3% de los pacientes estudiados.<sup>15</sup> Consecuentemente se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de usar agentes simpaticomiméticos en pacientes propensos a tener elevación de la presión arterial.<sup>16,17</sup>

## CONCLUSIONES

La D-norpseudoefedrina produce contracción observable de la aorta a concentraciones altas (en general superiores a las que se alcanzan en la clínica). Cuando el tono vascular está previamente incrementado la D-norpseudoefedrina lo reduce de manera independiente al agente utilizado para incrementar el tono vascular como a la presencia o ausencia del endotelio vascular. Por otra parte, la D-norpseudoefedrina incrementa la presión de perfusión coronaria, pero el efecto es claramente inferior al de la fenilefrina, agonista adrenérgico  $\alpha_1$ . Finalmente, la previa administración de T3 contrarresta el incremento en la presión de perfusión coronaria ocasionado por la D-norpseudoefedrina.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue apoyado sin restricción por Productos Médix, S.A. de C.V.

## REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana. NOM-174-SSA1-1998. Para el manejo integral de la obesidad. Publicado en el Diario Oficial de la Federación 12-abril-2000.
2. González-Barranco J. Obesidad: problema de salud pública en México. Nutrición Clínica 2002; 5: 213-8.
3. Goertz AW, Hübner C, Seefelder C, Seeling W, Lindner KH, Rockemann MG, et al. The effect of ephedrine bolus administration on left ventricular loading and systolic performance during high thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia. Anesth Analg 1994; 78: 101-5.
4. Kobayashi S, Endou M, Sakuraya F, Matsuda N , Zhang X-H, Azuma M, et al. The sympathomimetic actions of L-Ephedrine and D-Pseudoephedrine: direct receptor activation or norepinephrine release. Anesth Analg 2003; 97: 1239-45.
5. Kikta DC, Fregly MJ. Effect of In Vitro administration of captopril on vascular reactivity of rat aorta. Hypertension 1982; 4: 118-24.
6. Frosch F. Biopharmaceutical investigations with D-norpseuephedrine. Arzneimittelforschung 1977; 27(3): 665-8.
7. Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. Am J Med 1990; 89: 195-208.
8. Pentel P. Toxicity of over-the-counter stimulants. JAMA 1984; 252: 1898-903.
9. Morgan JP, Funderburk FR. Phenylpropanolamine and blood pressure: a review of prospective studies. Am J Clin Nutr 1992; 55 (Suppl): 206S-10S.
10. Radack K, Deck CC. Are oral decongestants safe in hypertension? An evaluation of the evidence and a framework for assessing clinical trials. Ann Allergy 1986; 56: 396-401.
11. Dhar R, Stout CW, Link M, Homoud MK, Weinstock J, Mark NA. Estes NAM III: Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports. Mayo Clin Proc 2005; 80(10): 1307-15.
12. Nyska A, Murphy E, Foley JF, Collins BJ, Petranka J(t), Howden R, et al. Acute hemorrhagic myocardial necrosis and sudden death of rats exposed to a combination of ephedrine and caffeine. Toxicological Sciences 2005; 83: 388-96.
13. Dunnick JK, Kissling G, Gerken DK, Vallant MA, Nyska A. Cardiotoxicity of Ma Huang/caffeine or ephedrine/caffeine in a rodent model system. Toxicologic Pathology 2007; 35: 657-64.
14. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. JAMA 2003; 289: 1537-45.
15. Salerno SM, Jackson JL, Elizabeth P, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: A Meta-analysis. Arch Intern Med 2005; 165: 1686-94.
16. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqued A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Ávila M y cols. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: síntesis epidemiológica y prevención integral. Salud Pública de México 2008; 50(5): 419-27.
17. Wooltorton E, Sibbald B. Ephedra/ephedrine: cardiovascular and CNS effects. Can Med Assoc J 2002; 166: 633.

### Solicitud de sobretiros:

Dr. en C. Carlos Castillo-Henkel  
Dirección de Investigación  
5o piso, Torre de Investigación  
Instituto Nacional de  
Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes  
Montes Urales 800,  
Col. Lomas de Virreyes México  
11000 México, D.F.  
Tel.: 5522-9000 Ext. 160