

# ACCION DEL DEHIDROBENZOPERIDOL EN EL SHOCK HEMORRAGICO EXPERIMENTAL \*

Drs. Antero A. Trujillo V. (1) y Francisco Linares M. (2).

## INTRODUCCION

Con el perfeccionamiento de las técnicas de estudio de la hemodinámica cardiovascular en el shock, se ha podido establecer que la reducción de la perfusión tisular, antes que la presión arterial por sí sola, es el más importante común denominador de varias formas de Shock (9-10). Como consecuencia, se ha podido comprobar que el uso de vasoconstrictores no está indicado en todos los casos de shock, excepto tal vez para terapia inmediata de una hipotensión severa (1-27-9), y que el uso de los agentes vasodilatadores tal el caso de los bloqueadores alfa-adrenérgicos, pueden ser más efectivos en la restauración del flujo sanguíneo tisular (9-10).

Lillehei y colaboradores (9) preconizan que para corregir la perturbación resultante en la circulación periférica de los diversos tipos de shock, hay 3 áreas donde la respuesta simpático-mimética al "stress" puede ser bloqueada. Se puede reducir el grado de actividad del sistema nervioso simpático por medio de las drogas que actúan sobre los ganglios simpáticos; por aquellas que actúan sobre las porciones terminales de las fibras post ganglionares simpáticas; o, finalmente, por drogas que actúan sobre los receptores alfa en un punto de la unión neuromuscular de los órganos efectores. Esta última área es la más importante para éstos investigadores, por que alterando la respuesta de los órganos receptores, se

puede bloquear en conjunto la actividad simpatoadrenal.

En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos en el tratamiento del shock hemorrágico experimental con el Dehidrobenzoperidol (6-8-24), droga vasodilatadora periférica y que se cree actuaría sobre los receptores Alfa adrenérgicos, semejando su acción al de la Fenoxibenzamina.

## MATERIAL Y METODOS

Se ha trabajado en un total de 34 perros de ambos sexos, cuyos pesos fluctuaron entre 5 y 17 Kgs. El método usado en el experimento para producir shock hemorrágico es el de Fine (3) modificado por Zapata y Col, (28). Los animales fueron inyectados por vía intramuscular con 3 mg. de morfina por Kg. de peso. Luego se les administró por vía endovenosa 200 U.S.P. por kg. de heparina. 30 minutos después de la inyección de morfina ambas arterias femorales fueron expuestas. Por una de ellas se introdujo un catéter de polietileno hasta alcanzar la parte baja de la aorta abdominal. La otra arteria se usó para controlar la presión arterial con un manómetro de mercurio. Una de las venas femorales fue canulada para inyectar drogas o sangre (Fig 1). Así preparado el animal, fue sangrando a través del catéter hasta que la presión arterial descendió a 30 mm. de Hg., la sangre se colectó en un frasco que contenía pequeña dosis de

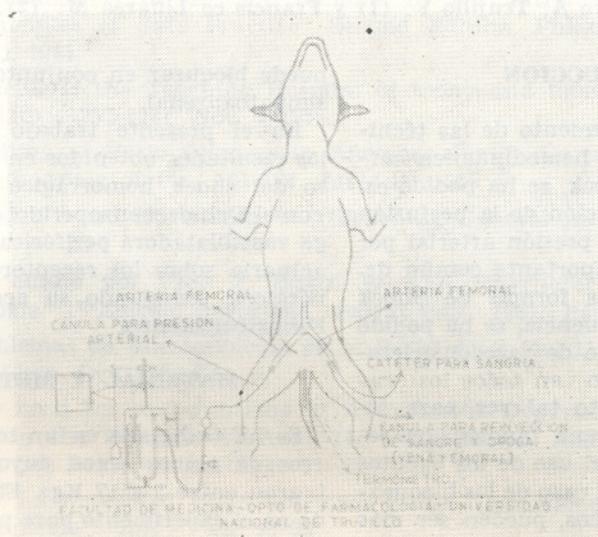
\* Trabajo realizado en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Trujillo.

- (1) Profesor Instructor de Anestesiología y Médico Jefe de la Sala de Operaciones del Hospital Regional Centro de Salud Docente de Trujillo.
- (2) Profesor Auxiliar del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Trujillo.

heparina para prevenir la coagulación. La presión arterial fue mantenida por 3 horas en 30 mm. de Hg. por sangrías o reinyecciones de pequeñas dosis de sangre. Al final de las 3 horas, toda la sangre del frasco fue reinyectada, y el animal fue retirado de la mesa de experimentos para ser observado durante 24 horas. Aquellos que se mantuvieron vivos

hasta después de éste tiempo fueron considerados sobrevivientes.

El Dehidrobenzoperidol se usó a la dosis de 1.5 mg. por kilogramo de peso por vía endovenosa. Los perros fueron distribuidos en 5 grupos. Un grupo sirvió de testigo y los otros recibieron la droga en diferentes momentos del shock hemorrágico.



## RESULTADOS

**Mortalidad.**—En todos los casos se utilizó la prueba del "YI" cuadrado para evaluar el significado estadístico de la mortalidad observada en los diferentes grupos (25) (cuadro 1).

- 1.—**Primer Grupo.**— Fue de control; se trabajó con 7 perros sometidos a shock hemorrágico; todos murieron antes de las 24 horas, dando un valor de  $\chi^2 = 14$  y  $P < 0.001$  que es altamente significativo.

La medición de la temperatura en éste grupo dió promedio de  $38.7 \pm 0.33^\circ \text{C}$ . antes de la hemorragia y en pleno período de shock el promedio fue de  $37.2 \pm 0.33^\circ \text{C}$ . con una diferencia del  $1.5^\circ \text{C}$ .

- 2.—**Segundo Grupo.**— Se trabajó con 3 perros que habían recibido Dehidrobenzoperidol 30 minutos antes de la

hemorragia. Todos sobrevivieron más de 24 horas dando un valor de  $\chi^2 = 16$  y  $P < 0.001$  que es altamente significativo el efecto protector de la droga.

En éste grupo el promedio de las temperaturas basales fue de  $37.7 \pm 0.03^\circ \text{C}$ . y en pleno período de shock fue de  $36.6 \pm 0.3^\circ \text{C}$ . con una diferencia de  $1.1^\circ \text{C}$ .

- 3.—**Tercer Grupo.**— Se trabajó con 7 perros a los que se administró la droga 90 minutos después de la hemorragia, observándose un ligero descenso de la presión arterial que se logró estabilizar con la administración de dosis pequeñas de sangre. 3 animales murieron antes de las 24 horas y 4 sobrevivieron éste lapso dando un valor de  $\chi^2 = 5.6$  y  $P \pm < 0.02$ . que dá como estadísticamente significativo el efecto protector de la droga.

CUADRO Nº 1

ACCION DEL DIMIDROBENZOPERIDOL EN EL SHOCK HEMORRAGICO EXPERIMENTAL

CONDICIONES	NUMERO DE ANIMALES	Nº DE ANIMALES MUERTOS	Nº DE ANIMALES VIVOS	SUPERVIVENCIA > 24 HS	$\chi^2 - P$
ANIMALES DE CONTROL	7	7	0	0/7	14 < 0.001
ANIMALES TRATADOS 30' ANTES DE LA HEMORRAGIA	8	0	8	8/0	16 < 0.001
ANIMALES TRATADOS 90' DESPUES DE LA HEMORRAGIA	7	3	4	4/3	5.6 < 0.02
ANIMALES TRATADOS 180' DESPUES DE LA HEMORRAGIA	7	2	5	5/2	7.7 < 0.01
ANIMALES TRATADOS 360' DESPUES DE LA HEMORRAGIA	5	4	1	1/4	6.8 < 0.01

$\chi^2$  = PRUEBA DEL XI CUADRADO P = PROBABILIDADES

FACULTAD DE MEDICINA - DPTO. DE FARMACOLOGIA - UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Las temperaturas basales dieron un promedio de  $37.1 \pm 1.8^\circ\text{C}$ . y en pleno periodo de shock se registró  $35.7 \pm 0.7^\circ\text{C}$ . con una diferencia de  $1.3^\circ\text{C}$ .

4.—Cuarto Grupo.—Se trabajó con 7 perros a los que se administró la droga a los 180 minutos del sangrado, tiempo éste en que les correspondía la reinyección de todo el volumen de sangre que se les había extraído. 2

animales murieron antes de las 24 horas y 5 sobrevivieron pasado éste tiempo, dando un valor  $\chi^2 = 7.7$  y  $P < 0.01$  que dá como estadísticamente significativo el efecto protector de la droga

El promedio de la temperatura basal fue de  $37.7 \pm 0.6^\circ\text{C}$ . y en pleno periodo de shock  $35.8 \pm 1.3^\circ\text{C}$ . con una diferencia de  $1.9^\circ\text{C}$ .

CUADRO Nº 2

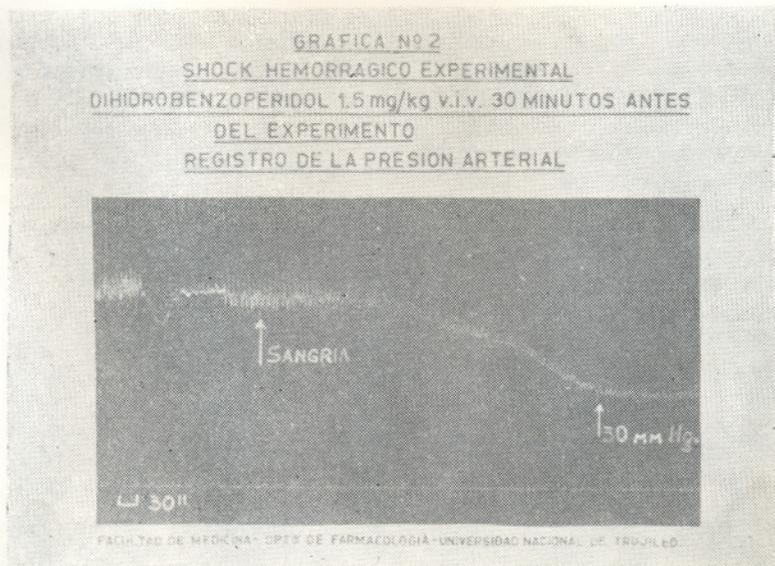
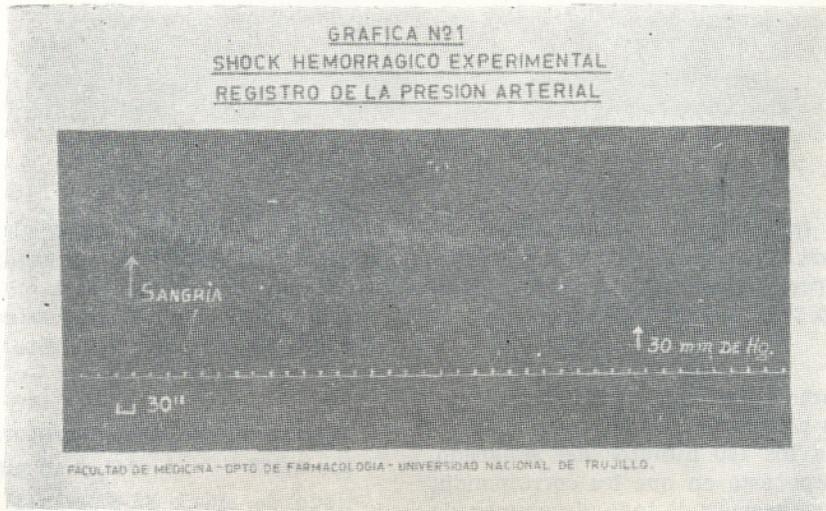
ACCION DEL DIMIDROBENZOPERIDOL EN EL SHOCK HEMORRAGICO EXPERIMENTAL

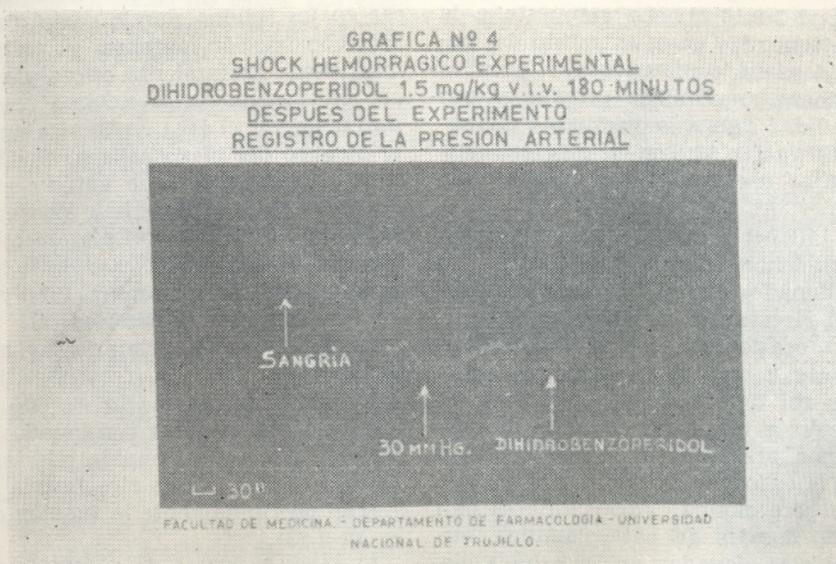
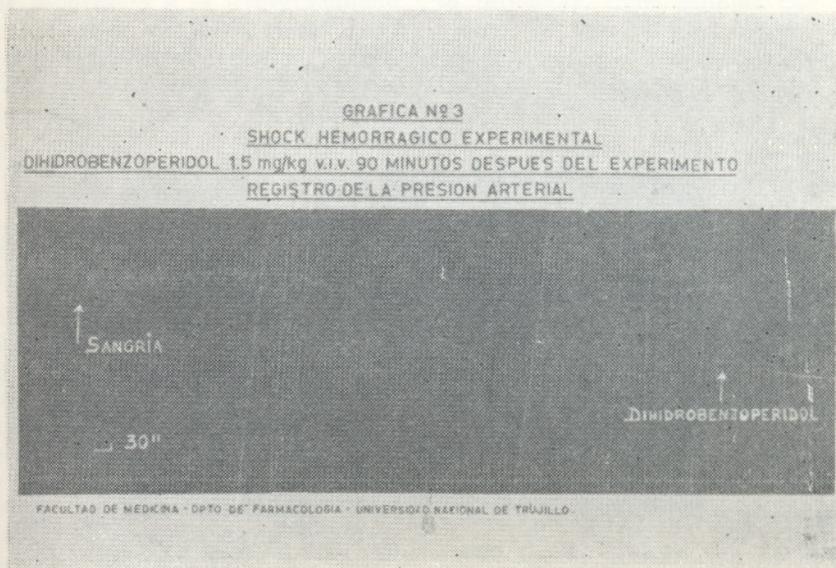
CONDICIONES	TEMPERATURA BASAL PROMEDIO	TEMPERATURA CONTROL HEMORRAGIA
ANIMALES CONTROL	$38.7 \pm 0.33^\circ\text{C}$	$37.2 \pm 0.33^\circ\text{C}$
ANIMALES TRATADOS 30' ANTES DE LA HEMORRAGIA	$37.7 \pm 0.03^\circ\text{C}$	$36.6 \pm 0.03^\circ\text{C}$
ANIMALES TRATADOS 90' DESPUES DE LA HEMORRAGIA	$37.1 \pm 1.8^\circ\text{C}$	$35.7 \pm 0.7^\circ\text{C}$
ANIMALES TRATADOS 180' DESPUES DE LA HEMORRAGIA	$37.7 \pm 0.6^\circ\text{C}$	$35.8 \pm 1.30^\circ\text{C}$
ANIMALES TRATADOS 360' DESPUES DE LA HEMORRAGIA	$38.0 \pm 1^\circ\text{C}$	$36.2 \pm 0.04^\circ\text{C}$

FACULTAD DE MEDICINA - DPTO. DE FARMACOLOGIA - UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

5.—**Quinto Grupo.**—Se trabajó con 5 perros a los que se les administró la droga a los 360 minutos después del sangrado, o sea 180 minutos después de la reinyección de la sangre y que pese a ello se constató que permanecían hipotensos y con evidentes signos de shock. De ellos, 4 murieron antes de las 24 horas y uno sólo sobrevivió éste lapso dando un valor

de  $\chi^2 = 6.6$  y  $P < 0.001$  que es significativo estadísticamente como que la droga tiene efecto protector en éste período del experimento. El promedio de la temperatura basal de éste grupo fue  $38 \pm 1^\circ \text{C}$ . y en pleno período de shock fue de  $36.2 \pm 0.04^\circ \text{C}$ . con una diferencia de  $1.8^\circ \text{C}$ .

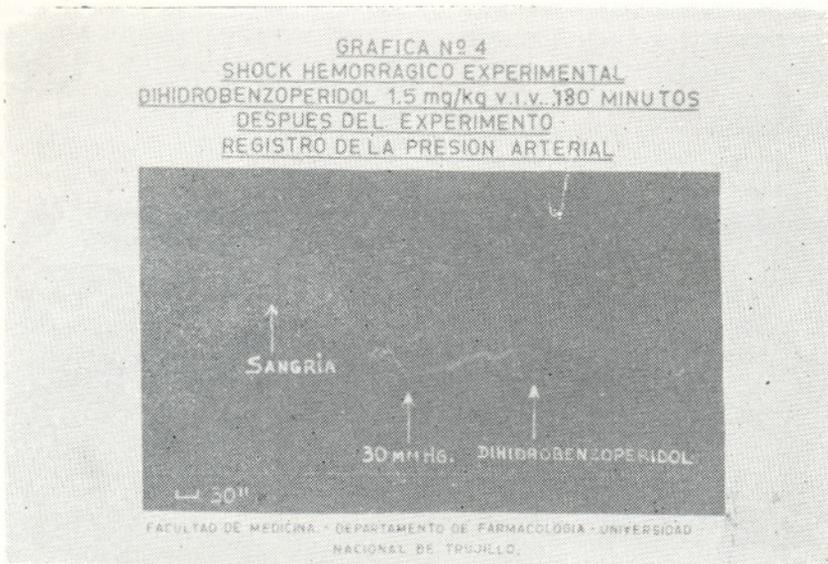




### DISCUSION

En el primer grupo de animales que sirvió de control, observamos que todos murieron en shock hemorrágico irreversible antes de las 24 horas y como fenómeno llamativo y constante se observó diarreas sanguinolentas abundantes que apuraron la muerte. En éstos animales

entran en juego una serie de factores que al actuar sobre la circulación periférica, afectan las arteriolas, capilares y vénulas, dando como resultado una isquemia tisular local, incremento de la permeabilidad capilar, pérdida de plasma, sequestración de sangre en territorios importantes como el esplácnico, deterioro de órganos como los intestinos, hígado y ri-



ñones, con cambios metabólicos de orden general (2-3-9-10-23). La respuesta a la injuria isquémica en el intestino del perro se describe como severa y peculiar por razones anatómicas propias y que con facilidad van a la necrosis y hemorragia (9); así se explica las diarreas sanguinolentas observadas en nuestros perros.

Para Lillehei y otros, estos fenómenos de insuficiencia vascular periférica son desencadenados por un exceso de catecolaminas circulantes (Epinefrina-Norepinefrina) ocasionado por la hipotensión persistente y que, si en principio cumplen un rol defensivo al redistribuir la circulación a territorios importantes, acaban por precipitar la irreversibilidad cuando la vasoconstricción periférica que generan se prolonga. Varios autores han realizado dosajes de catecolaminas, encontrándolas elevadas en la sangre circulante, y que dichos valores aumentan conforme el shock se agrava (9-10-17-26).

Para Fine y otros, la causa más importante de irreversibilidad es la endotoxemia a punto de partida de gérmenes gram negativos de los intestinos, instalada en el transcurso de la hipovolemia (2-16-18-19-20). Tales toxinas actuarían directamente sobre el sistema nervioso provocando gran estimulación simpática con incremento de norepinefrina a nivel

de las terminaciones nerviosas simpáticas en los tejidos, dando como resultado vasoconstricción intensa y persistente (14). Como tratamiento eficaz para vencer el espasmo éstos autores recomiendan denervar el área esplácnica mediante el bloqueo del plexo celiaco. (4-13).

Otras sustancias que actúan sobre la permeabilidad capilar han sido consideradas importantes en el mecanismo de la irreversibilidad, tal el caso de la serotonina (7-12), la histamina (23) y algunos polipéptidos circulantes (2).

La participación primaria del miocardio en el camino a la irreversibilidad, no está bien dilucidada. En cambio se conocen los trastornos ocasionados por el retorno venoso disminuido y la acidosis consecutiva al estasis circulatorio que afectan profundamente la función cardíaca (2-9-23).

El segundo grupo de animales que recibió Dehidrobenzoperidol 30 minutos antes del sangrado, al final del experimento sobrevivieron todos, con una acción protectora de la droga altamente significativa. Al analizar dicha acción, creemos que se debe a la propiedad vasodilatadora periférica que posee y que, según algunos, se debe a un bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos (6-8-24). Esta acción contrarresta la vasoconstricción periférica, fenómeno muy importan-

te en la progresión a la irreversibilidad, y de ésta manera mejora el rendimiento cardíaco y favorece una buena circulación visceral y al reinyectar a éstos animales todo su volumen de sangre se restauraría la volemia completándose el tratamiento. Lillehei y col. refiere resultados similares al tratar previamente a un lote de perros con shock hemorrágico, utilizando un bloqueador Alfa-Adrenérgico como es la Fenoxibenzamina (9).

El tercer y cuarto grupo de nuestros animales que recibieron la droga, los unos a los 90 minutos y los otros a los 180 minutos después del sangrado, al final del experimento se constató acción protectora significativa., demostrando que la administración temprana del medicamento tendría los mismos efectos descritos para el grupo de perros tratados antes del sangrado y que la vasodilatación periférica ocasionada favorecería un mejor aprovechamiento de la sangre reinyectada en todos los casos. Los efectos beneficiosos de administrar agentes bloqueadores adrenérgicos, antes o tempranamente en el curso de los experimentos con shock hemorrágico, han sido también demostrados por otros investigadores (5-11-22).

El sacrificio de perros sobrevivientes tratados con Fenoxibenzamina o agentes afines, reveló vísceras normales, confirmando un aumento del contenido hemático de las mismas (9).

En el quinto grupo de animales que recibió el medicamento a los 360 minutos del sangrado, o sea a los 180 minutos después de la reinyección de todo su volumen de sangre, se observó una mortalidad elevada que demostró en forma significativa que a ésta altura del experimento, la droga en estudio no tenía efec-

to protector. Cabe señalar que en éste grupo se observó abundantes diarreas sanguinolentas antes de la muerte, como las que se vieron en los perros de control.

Este último resultado pone en evidencia que cuando las lesiones orgánicas están presentes no surten efecto los tratamientos, y no se puede decir con exactitud hasta que momento será factible utilizarlos, pues el reconocimiento de la irreversibilidad continúa siendo un problema difícil en el estudio del shock (21).

### SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se ha provocado shock hemorrágico experimental en perros con el objeto de valorar la acción del Dehidrobenzoperidol:

Se observó disminución de la mortalidad altamente significativa en los animales tratados 30 minutos antes del sangrado, en los animales que recibieron la droga a los 90 y 180 minutos después del sangrado; en cambio los que recibieron la droga a los 360 minutos después del sangrado, presentaron una mortalidad alta con efecto protector negativo comprobado estadísticamente.

En conclusión, el tratamiento previo o temprano del shock hemorrágico experimental con el Dehidrobenzoperidol previene la aparición de la irreversibilidad, y que dicho efecto está asociado con el restablecimiento del volumen sanguíneo.

### RECONOCIMIENTO

Los autores agradecen a su maestro el Dr. Vicente Zapata Ortiz de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por su consejo y críticas en la elaboración del presente trabajo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Drucker, W. R., and Wright, H. P. "The use of vasopressors in hemorrhagic shock". Shock and Hipotensión 401-403 Mills and Moyer, Grune & Stratton New York 1965.
- 2.—Fine, J., "Current Status of the problem of traumatic Shock". Shock and Hipotensión 1-9, Mills and Moyer, Grune & Stratton, New York 1965.
- 3.—Fine, J.: "Shock Pathogenesis and Therapy". An International Symposium 25-39, Springer Verlag, Berlin, 1962.
- 4.—Freeman, N.E., "Decrease in blood volume after prolonged hiperactivity of simpathetic Nervous System". Am. J. Physiol. 103: 185, 1933.
- 5.—Hershey, S.G., Zweifach, B.W., and Antopol, W., "Factors Associated with proteccion Against Experimental Shock". Anesthesiology 12: 265, 1956.
- 6.—Holderness, M.N., Chas, P.E., and Dripps, R.D. "Use of a narcotic Analgesic and a Butirophenone with Nitrous Oxide for General anesthesia in adults". Anesthesiology, 24: 336, 1963.
- 7.—Janoff, a., Nagler, H.L., Baez, S., and Zweifach, B.W. "Pathogenesis of experimental shock. IV: A lethal factor in the blood of rabbits following occlusion of the superior Mesenteric Artery". J. Exper. Med. 114: 205, 1961.
- 8.—Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schelleken, K.H.L., Ver Bruggen, F.J., an Van Nusten. J.M. "The Farmacology of Dehidrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related la Haloperidol". Arzneimittel Forschung 13: 205, 1963.
- 9.—Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K. Block, J.H., and Manax, W.G. "The Nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations" Annals of Surgery 160: 682-710, 1964.
- 10.—Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K., Block, J.H., ad Manax, W.G. "The modern treatment of shock Based Physiologic Principles" Clin. Pharm. & therap., 5: 63, 1964.
- 11.—Lotz, F. Beck, L., and Stevenson, J.A.F. "The influence of adrenergic blocking agents on metabolic events in hemorrhagic in the dog". Canad J. Biochem. & Physiol., 33: 741, 1955.
- 12.—Nagler, A.L., and Zweifach, B.W. "Pathogenesis of experimental shock. II: Absence of endotoxic activity in blood of rabbits subjected to graded hemorrhagic". J. Exper. Med. 114: 195, 1961.
- 13.—Palmeiro, C., Zetterstrom, B., Shammash, J., Euchbaum, E., Frank, E. and Fine J., "Denervation of the abdominal viscera for the treatment of traumatic shock". New England J. Med. 269: 709, 1963.
- 14.—Penner, A., and Berheim, A. I. "Studies in the pathogenesis of experimental dysentery intoxication. Production of lesions by introduction of toxin into the cerebral ventricles". J. Exper. Med. 111: 145, 1960.
- 15.—Rashkin, W.J., Lewis, D.H., Herderson, J.B., Heiman, D.F., and Dietrick, R. B. "Venous return as affected by cardiac output and total peripheral resistance". Am. J. Physiol, 175: 415, 1953.
- 16.—Ravin, H. A., Rowley, D., Jenkins, C., and Fine, J., "On the absorption of bacterial endotoxin from the gastrointestinal tract of the normal an shocked animal". J. Exper. Med. 112: 783, 1960.
- 17.—Richardson, J. A. "Catecolamines in shock". Shock and hipotensión 340-346, Mills and Moyer, Grune & Stratton, New York 1965.

- 18.—Rubenstein, H. S., Fine, J., and col. H. H. "Localization of endotoxin in the walls of the peripheral vascular sistem during lethal endotoxemia." Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. III: 458-67, 1962.
- 19.—Scheweinburg, F. B., and Fine, J., "Eivdence for a lethal endotoxemia as the fundamental feature of irreversibility in three types of traumatic shock". J. Exper Med. 112: 793, 1960.
- 20.—Scheweinburg, F. B, and Fine, J. "Resistance to bacteria in hemorrhagic shock: effet of transient vascular collapse on sensitivity to endotoxin". Proc. Soc. Exper. Biol. & Med 88: 589, 1955.
- 21.—Simeone, F. A. "Experimental hemorrhagic shock and irreversibility". Shock and Hipotensión 588-604, Mills and Moyer, Grune & Stratton, New York 1965
- 22.—Smidy, F. G., Segel, D., And Fine, J., "Resistance to Hemorrhagic shock XII. Mechanism of protective action of Dibenamine". Proc. Soc. Exper. Biol Med. 87: 584, 1958.
- 23.—Thal, A. P., Wilson, R. F., Kalfus, L., and Andre, J., "The role of metabolic and humoral factors in irreversible shock". Shock and Hipotensión 609-120, Mills and Moyer, Grune & Stratton, New York 1965.
- 24.—Tornetta, F. J., and Boyer. W. P. "Liver function studies in droperidol, fentanyl anesthesia" Anesth, and Analg. 43: 544, 1964.
- 25.—Ugarte, J. M. "Bases estadísticas de la investigación médica 121-125. Editorial Universidad de Chile, 1958.
- 26.—Watts, D. T. "Adrenergic mechanisms in hipovolemia shock". Shock and Hipotension 385-391, Mills and Moyer, Grune & Stratton, New York 1965.
- 27.—Webb, W. R., and Unal, M., "Metabolic Responses to vasopressors and vasodilators in hemorrhagic shock". Shock and Hipotensión 414-418, Mills and Moyer, Grune & Stratton, New York 1965.
- 28.—Zapata Ortiz, V., Castro de la Mata, R., Fernández, E., Batalla, L., and Geu. A., "Experimental hemorrhagic shock in animals adapted to High altitudes". (in press).

