



03068
4 19

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Unidad Académica de los Ciclos Profesional y
Postgrado del Colegio de Ciencias y Humanidades

**Influencia de Diversos Agentes Antiarrítmicos sobre
la Excitabilidad y la Conducción Cardíaca, Deprimida
por los Digitálicos.**

T E S I S

Que para obtener el grado de:

MAESTRIA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

P r e s e n t a :

MIRELLA MARQUEZ MARIN

México, D. F.

1982

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

"INFLUENCIA DE DIVERSOS AGENTES ANTIARRITMICOS SOBRE LA
EXCITABILIDAD Y LA CONDUCCION CARDIACA, DEPRIMIDA POR -
LOS DIGITALICOS"

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS FI-
SIOLÓGICAS DE LA UNIDAD ACADÉMICA DE LOS CICLOS PROFE-
SIONAL Y DE POSTGRADO DEL COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANI-
DADES DE LA U.N.A.M.

MIRELLA MARQUEZ MARIN

Tutor: Dr. Emilio Kabela

Jefe del Departamento de Fisiología del Instituto Nacio-
nal de Cardiología Ignacio Chávez.

| | |
|---|----|
| I.- PLANTEAMIENTO GENERAL, HIPOTESIS, OBJETIVOS Y ORGANIZACION. | 1 |
| II.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS GLICOSIDOS CARDIACOS. | 6 |
| A).- RESUMEN HISTORICO. | 6 |
| 1) Hojas de digital. | 6 |
| 2) Digitalis purpurea. | 6 |
| 3) Escila. | 10 |
| 4) Estrofanto. | 11 |
| 5) Veneno de sapo. | 12 |
| 6) Tevetia. | 13 |
| 7) Nerium oleander (laurel rosa; adelfa). | 13 |
| B).- ESTRUCTURA Y ORIGEN. | 14 |
| C).- RELACION ESTRUCTURA - ACTIVIDAD. | 19 |
| 1) Generalidades. | 19 |
| 2) Digitálicos sintéticos recientes. | 21 |
| D).- ACCIONES SOBRE LAS PROPIEDADES FISIOLOGICAS. | 23 |
| 1) Contractilidad. | 23 |
| 2) Período refractario aurículo ventricular. | 25 |
| 3) Período refractario auricular y ventricular. | 26 |
| 4) Excitabilidad. | 27 |
| 5) Conducción. | 27 |
| 6) Automatismo. | 29 |
| E).- USOS CLINICOS. | 29 |
| F).- TOXICIDAD. | 31 |

| | |
|--|----|
| G).- ACCIONES DE LOS DIGITALICOS SOBRE LA ATPasa | |
| Na ⁺ - K ⁺ | 34 |
| III.-INTOXICACION DIGITALICA. | 36 |
| A) -MANIFESTACIONES EXTRACARDIACAS. | 36 |
| B) MANIFESTACIONES CARDIACAS. | 37 |
| 1) Descripción del curso de intoxicación digitalica. | 37 |
| 2) Fases. | 38 |
| 3) Mecanismos. | 40 |
| a) Arritmias. | 40 |
| b) Trastornos de la conducción. | 42 |
| C) TRATAMIENTO. | 43 |
| 1) Anticolinérgicos. | 43 |
| 2) Antiarrítmicos | 43 |
| a) Procainamida | 44 |
| b) Quinidina. | 45 |
| c) Bloqueadores Beta | 48 |
| d) Ajmalina | 49 |
| e) Disopiramida | 51 |
| f) Potasio | 52 |
| g) Difenhidantoína | 55 |
| h) Lidocaina | 56 |
| i) Magnesio | 60 |
| IV.- METELOS | 63 |

| | |
|---|----|
| A) METODO | 63 |
| B) PROTOCOLO EXPERIMENTAL | 65 |
| V.- RESULTADOS | 67 |
| VI.- DISCUSION Y CONCLUSIONES | 82 |
| VII.- BIBLIOGRAFIA | 94 |

1.- PLANTEAMIENTO GENERAL, HIPOTESIS,
OBJETIVOS Y ORGANIZACION DE ESTA TESIS

Han pasado ya casi dos siglos desde que Withering (1785) describió en su extraordinaria obra los efectos de la digital en la hidropesía de origen cardíaco y en trastornos indeterminados del ritmo cardíaco, -- así como sus principales efectos tóxicos y limitaciones. A pesar de que estos medicamentos distan mucho de ser los agentes ideales, siguen siendo uno de los grupos de compuestos más frecuentemente usados y continúan representando la base de la terapéutica de la insuficiencia cardíaca y de la fibrilación auricular. El análisis cuidadoso de las características del llamado margen de seguridad de estos compuestos (relación entre la dosis terapéutica y la tóxica) define -- más dramáticamente la importancia y magnitud del problema que plantea el uso de estos fármacos, ya que -- en ocasiones, este margen no sólo es muy pequeño, sino que puede no existir. Esto implica que en ciertos enfermos, las dosis necesarias para controlar las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca es-

tán ya provocando fenómenos tóxicos.

El empleo de los glicósidos cardíacos se hace aún más complicado cuando se recuerda, que además de las características ya señaladas, la sensibilidad del miocardio a estos compuestos cambia cuando el contenido iónico plasmático se modifica o la actividad del simpático aumenta. Como resultado de la frecuencia de su uso y de las características descritas arriba, se acepta generalmente que la intoxicación digitálica se considera como un serio problema de la terapéutica actual. Este cuadro se presenta con tanta frecuencia que se ha reportado que del 20 al 30% de los pacientes hospitalizados, que se encuentran bajo la acción de este fármaco, presentan alguna manifestación de sus efectos tóxicos; aún dentro de las mejores condiciones hospitalarias (Bellet, Smith, Abelman; 1971).

Las manifestaciones de la intoxicación digitálica dan lugar a dos tipos fundamentales del problema: el primero se refiere a todas las variedades de arritmias cardíacas descritas hasta ahora, pudiendo llegar incluso hasta la fibrilación ventricular. El otro consiste en una depresión severa de la excitabilidad

y la conducción de los diversos tejidos cardíacos. La conjunción de estos dos problemas produce un estado de gran severidad que requiere tratamiento inmediato (Méndez, 1962). Para el tratamiento se utilizan medicamentos antiarrítmicos, pero desafortunadamente la mayor parte de éstos, además de suprimir las arritmias, producen una mayor depresión en la excitabilidad y la conducción del corazón ya de por sí disminuidas por los digitálicos (Nosen, Hoffman, 1973).

El antiarrítmico ideal, sería aquel que además de eliminar la arritmia pudiera contrarrestar o por lo menos no agravar los efectos depresores de los digitálicos sobre la excitabilidad y la conducción. Reportes recientes sugieren que los fármacos antiarrítmicos que actúan aumentando la conductancia al potasio como la lidocaína, el potasio y la difenilhidantoína, no deprimen la excitabilidad y la conducción (Bassett, Hoffman, 1971). De ser esto así, dichos fármacos deberían ser los indicados para el tratamiento de la intoxicación digitálica, en lugar de otros agentes antiarrítmicos que, al ejercer su efecto, deprimen aún más la excitabilidad y la conducción cardíaca. Ejemplos -

de estos últimos incluyen a la quinidina, la procaína, la lidocaína, los bloqueadores beta-adrenérgicos, etc., cuyo probable mecanismo de acción es la disminución de la conductancia a los iones sodio y potasio.

Para evaluar esta hipótesis, es necesario producir los efectos depresores de la intoxicación digitálica sobre la excitabilidad y la conducción, y estudiar en estas condiciones, a los diferentes antiarrítmicos. - Esto incluye tanto a los que actúan aumentando la conductancia al potasio, como a aquellos que disminuyen la permeabilidad al sodio y al potasio.

Los objetivos de esta tesis son el análisis de -- las acciones que los diversos tipos de agentes anti--arrítmicos ejercen sobre la excitabilidad y la conducción deprimida por los digitálicos, así como la identificación de los compuestos que menos afectan a estas propiedades. Este análisis permitirá proponer bases farmacológicas sólidas para el uso racional de -- los medicamentos antiarrítmicos en la intoxicación digitálica, tomando en cuenta no sólo su potencia y especificidad, sino también sus efectos sobre la excitabilidad y la conducción cardíacas.

Esta tesis se organizará de tal forma que se revisará primero la farmacología de los glicósidos cardíacos, tanto en lo que se refiere a sus características generales, como a sus efectos específicos sobre las propiedades fisiológicas del corazón y sus acciones tóxicas. Después se discutirán las características generales de los diferentes antiarrítmicos, tales como la quinidina, la procainamida, los bloqueadores beta, la ajmalina, la disopiramida, el potasio, la difenilhidantoína, la lidocaina y el magnesio, haciendo énfasis en los efectos sobre las propiedades individuales de los diversos tipos de tejido. Finalmente, se presentarán los métodos y los resultados para después discutir su posible significado. Independientemente de que en la sección introductoria se discutirán las características de todos los agentes antiarrítmicos que se emplean frecuentemente en la clínica, en el estudio experimental aquí propuesto sólo se estudiará un fármaco representativo de cada grupo, ya que el estudio comparativo de todos los agentes llevará varios años.

II.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS GLICOSIDOS CARDIACOS

A) Resumen Histórico

1) Digital Púrpúrea

Existen en la naturaleza alrededor de veinte plantas que contienen glicósidos cardíacos, de los que mencionaremos a continuación los que por consideraciones especiales, son de interés.

La primera mención del posible uso medicinal de la planta de la dedalera fue hecha por médicos Galeeses en el siglo XIII. A partir de entonces y hasta el siglo XVII los digitálicos se usaban por algunos de sus efectos tóxicos, específicamente como eméticos y purgantes. (Tomado de Movitt, 1953). En 1542 Fuscus, basándose en el parecido de la flor con un dedo y en su color púrpura, le dio su nombre botánico de "Digitalis Púrpúrea". Durante varios siglos las acciones terapéuticas específicas de la planta eran desconocidas y se usaba como panacea, en una variedad de condiciones (epilepsia, úlcera, etc.) no relacionadas con sus efectos terapéuticos reales. Durante este tiempo, fue considerada en general como un veneno.

Quizás por esta razón, los efectos tóxicos de la digital fueron reconocidos mucho tiempo antes que sus propiedades terapéuticas.

En el siglo XVIII, William Withering empezó a interesarse en un "remedio" secreto, empleado por una vieja curandera de Shropshire para el tratamiento de la hidropesía y gracias a sus conocimientos en botánica, descubrió que la planta de la dedalera era de todas las hierbas del remedio, la responsable del efecto benéfico. El mismo describe que inicialmente la probó en algunos enfermos y fracasó. Años después llegó a él un noble inglés que había sido curado de la hidropesía por un empírico, lo que decidió a Withering a intentar de nuevo la administración de la droga, logrando entonces resultados excelentes. La publicación diez años más tarde (1875), de su libro "An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses; with practical remarks on Dropsy and other Diseases", representa la culminación de sus observaciones con este nuevo remedio.

En su libro concluye Withering, que los efectos terapéuticos de la planta son secundarios a su acción --

diurética y no los relaciona con el corazón. En este mismo texto, Withering describió los peligros y la mayoría de los signos y síntomas de la intoxicación digitalica. El trabajo de Withering marcó el inicio del uso médico específico de la digital y años después, -- John Ferriar (1798) confirmó las observaciones clínicas de Withering, pero atribuyó la acción terapéutica de la planta a un efecto sobre el corazón, haciendo énfasis en que la acción diurética no era una cualidad esencial ni constante de este compuesto.

Es importante resaltar que tanto las observaciones de Withering como las de Ferriar se referían al efecto bradicardizante de los digitálicos, mismo que fue descrito por Withering sin que lo relacionara al efecto terapéutico de los glicósidos cardíacos mientras que Ferriar atribuía a esta acción, la eficacia de los compuestos. Sin embargo, Withering dice en uno de los pasajes de su libro "La droga tiene un efecto sobre los movimientos del corazón que no ha sido igualado por -- ninguna otra." La primera indicación de que el verdadero efecto benéfico de la digital en la insuficiencia cardíaca era aumentando el gasto cardíaco, fue reporta

da por Kinglake en 1801 cuando demostró que la fuerza del pulso era aumentada por la droga.

Varias décadas más tarde, el crédito del redescubrimiento de la digital pertenece a Sir James Mackenzie (1910), quien reconoció la gran potencia de la droga y la estableció como un principio terapéutico indispensable, lo que marcó el inicio de la era moderna en el uso de la digital, ya que a partir de ese momento se limita su empleo a un tipo específico de problemas cardíacos. A pesar de la importancia que tuvo el trabajo de Mackenzie en el establecimiento de la digital, su empleo en los cuadros clínicos en los que se utiliza actualmente tardó mucho en alcanzarse.

Esta limitación en su uso fue el resultado de la impresión que hizo en Mackenzie, la disminución de la frecuencia ventricular que los digitálicos producían en la fibrilación auricular. Esta observación junto con resultados semejantes descritos por Sir Thomas Lewis hicieron que el uso de estos compuestos se limitara al tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la fibrilación auricular.

2) Digital lanata

Se distingue de la digital purpurea por sus flores blancas y como decimos más adelante se extraen de sus hojas el lanatosido C y la digoxina, glicósidos que no contienen la digital purpúrea.

3) Escila

La historia de la escila constituye otro ejemplo de un medicamento surgido de remedios populares. Esta es una de las sustancias más antiguas utilizadas por el hombre. Se menciona por primera vez en el papiro de Ebers, aproximadamente en 1500 A.C. (tomado de Movitt, 1953).

El preparado se obtiene del bulbo de la escila marítima y se dice que fue introducido a la práctica médica por Epímedes o Pitágoras (Tomado de Movitt, 1953). Los efectos de la escila han sido elogiados en los trabajos de los grandes médicos de la antigüedad como Celso, Galeno, etc. e incluso Hipócrates lo utilizó como purgante y contra la hidropesía (tomado de Movitt, 1953). Más tarde la aplicación externa fue abandonada, pero continuó su reputación como diurético, expectorante y emético. Su uso fue cada vez menos frecuente por

la tendencia a producir náuseas y vómitos, pero aún en el siglo XVII y XVIII algunos autores le seguían adjudicando efectos benéficos sobre la hidropesía (Home, - 1780). La publicación de la monografía de Withering - sobre la "digitalis purpúrea", disminuyó importantemen- te el prestigio de la escila y pasó más de un siglo -- hasta que se reconoció su acción cardiotónica. Este - efecto se demostró en varios estudios comparativos en- el corazón de la rana, en los que se observó que esta- sustancia produce efectos muy semejantes a los de la - "digitalis purpúrea".

4) Estrofantó

El primero en describir la planta y denominarla Es trofanto por la forma retorcida de la flor, fue un bo- tánico francés llamado Descandolle (tomado de Movitt,- 1953). Años más tarde, diversos grupos de investigado- res estudiaron las acciones de esta sustancia y conclu- yeron que actuaba como un veneno cardíaco (Fagge y Ste- venson, 1865). Algunos años después, se obtuvo una -- sustancia cristalina del cedro "Acocantera Ouabaio", - la cual era idéntica a la estrofantina obtenida del -- "Strophantus Gratus". Dos años más tarde se introdujo

el método de purificación de la estrofantina y se describieron sus propiedades químicas (Fraser, 1890). A partir de entonces, se reconocieron los efectos cardiotónicos de estos medicamentos llegando a ser, poco tiempo después, muy populares. Esto trajo consigo una muy alta incidencia en la mortalidad de los pacientes que recibían estos compuestos, ya que frecuentemente, como resultado de su absorción tan irregular, se administraban dosis tóxicas.

5) Veneno de sapo

Las secreciones de las glándulas de la piel de los sapos contienen geninas de glicósidos cardíacos con acciones farmacológicas similares a las de los glicósidos cardíacos. En China se emplearon como remedios conocidos bajo el nombre de "Ch'an su" y en el Japón como "senso" (Kieser, 1937) para el tratamiento de la hidropesía.

El veneno secretado a través de la piel de los sapos era obtenido de la piel seca o de animales vivos. En estos términos la mayor parte del veneno se encuentra concentrado en las glándulas parótidas, las que están localizadas en la parte posterior de los glóbu-

los oculares. A pesar de la reconocida actividad cardiselectiva del veneno, el papel de éste en el organismo del sapo es desconocido.

Antes de que Withering publicara su libro sobre la digital, las preparaciones y los extractos de piel de sapo eran frecuentemente empleados en el tratamiento de la hidropesía, sólo que la mayor efectividad y facilidad de preparación de la digital desplazó a estos remedios casi por completo.

6) Tevetias

Son árboles de ornato de cuyas semillas o nueces se obtiene la tevetia y otros glicósidos que no han tenido aplicación terapéutica formal.

En México existen árboles de tevetia, principalmente en los límites de Morelos y Guerrero. En el Instituto Nacional de Cardiología se obtuvo la tevetoina que fue estudiada farmacológicamente por Méndez y colaboradores y en la clínica por Chávez y colaboradores.

7) Nerium oleander (laurel rosa; adelfa)

Arbusto que crece en países mediterráneos y subtropicales incluyendo a la ciudad de México. De sus

hojas se extrae la oleandrina que no ha sido ensayada en la terapéutica.

B).- Estructura y Origen

Los términos digital, digitálicos y glicósidos -- cardíacos se usan de manera indistinta, a pesar de -- que no todos los glicósidos cardíacos son extraídos -- de la digital y algunos provienen de otras plantas, -- pero como todos son glicósidos y producen acciones -- cualitativamente similares los tres términos se usan -- como sinónimos.

Los glicósidos cardíacos son los principios activos de la digital y en su estado natural se encuentran generalmente asociados a saponinas y a algunas sustancias glicosídicas. Estas moléculas son inertes desde el punto de vista de actividad biológica, pero afectan importantemente a la solubilidad de los principios activos.

Ya en 1925, Cushny sugirió que todos los glicósidos cardíacos tenían algunos grupos químicos en común, refiriéndose a lo que en la actualidad se conoce como aglicona o genina. Cada glicósido está formado por -- un núcleo orgánico (ciclopentanoperhidrofenantreno),-

una lactona no saturada y uno o más azúcares. El núcleo orgánico y la lactona constituyen la aglicona o genina (figura 1). Todos los glicósidos cardíacos -- tienen una aglicona y la única diferencia estructural que distingue a cada uno de estos fármacos es el número de átomos de oxígeno, el tipo y el número de azúcares asociados a la genina en el C₃ del núcleo esteroideo (Henderson, 1969).

Las lactonas de los diversos glicósidos cardíacos pueden tener dos tipos de estructuras químicas:

1) Los cardenólidos son digitálicos que contienen una lactona no saturada, con un anillo de cinco elementos (figura 1A). La mayor parte de los glicósidos derivados de plantas tienen este tipo de estructura, -- incluyendo los que provienen de la "digitalis purpúrea" y de la "digitalis lanata".

2) Los bufadienólidos contienen una lactona no saturada, con un anillo de seis elementos (figura 1B). -- Las geninas que se obtienen del veneno de los sapos y los glicósidos de la escila muestran este tipo de estructura.

En términos generales, los dos tipos de glicósi--

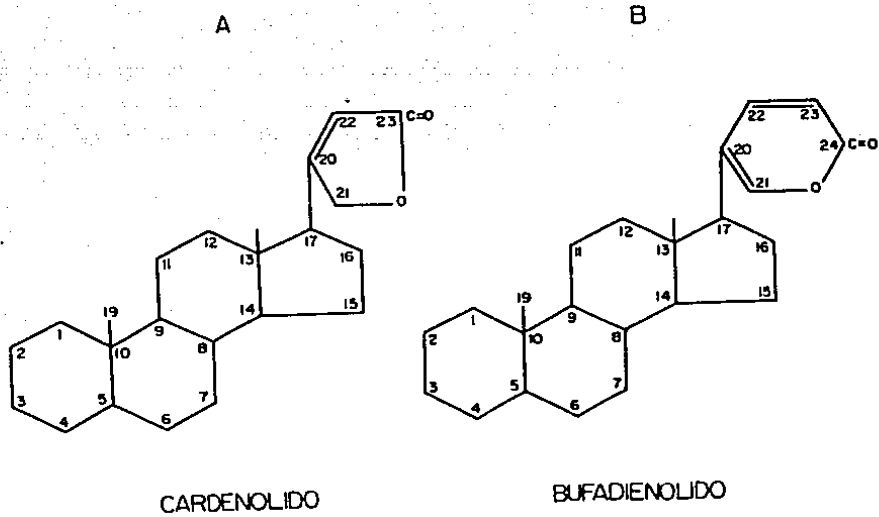


Figura 1. Estructura química de las agliconas o geninas.

dos tienen las mismas acciones y sólo muestran diferencias en cuanto a la latencia y la duración de sus efectos, así como en el grado de absorción gastrointestinal.

El origen y algunas de las características de los glicósidos naturales empleados más frecuentemente se resumen en la tabla 1.

Desde principios de siglo se sabe que los digitálicos existen en las plantas como complejos precursores, conocidos como glicósidos naturales o genuinos. Por ejemplo, desde 1938 Stoll descubrió que la planta de "digitalis lanata" contiene precursores conocidos como lanatósidos A, B y C, así como una enzima (lanatosidasa), capaz de separar el azúcar del lanatósido, obteniéndose así el acetilglicósido, el que por hidrólisis alcalina pierde el grupo acetilo y resulta en el glicósido correspondiente. De esta manera se obtiene la digitoxina a partir del lanatósido A, la gitoxina a partir del lanatósido B y la digoxina del lanatósido C. Stoll (1938), también demostró que dos de los glicósidos de la "digitalis lanata" eran idénticos a dos de los compuestos de la "digitalis purpú-

TABLA I.- ORIGEN BOTANICO Y COMPOSICION DE LOS GLICOSIDOS CARDIACOS MAS EMPLEADOS EN LA TERAPEUTICA

| PLANTA | GLICOSIDO NATURAL | PIERDE POR HIDROLISIS EN LA EXTRACCION | GLICOSIDO* | AGLIGONA O GENINA | AZUCARES |
|----------------------|----------------------|--|--|----------------------|-------------------------|
| DIGITAL PURPUREA | PURPUREA GLICOSIDO A | GLUCOSA | DIGITOXINA | DIGITOXIGENINA | 3 MOL. DE DIGITOXOSA |
| DIGITAL LANATA | LANATOSIDO A | GLUCOSA Y ACETILO | DIGITOXINA | DIGITOXIGENINA | 3 MOL. DE DIGITOXOSA |
| | LANATOSIDO C | GLUCOSA Y ACETILO | DIGOXINA | DIGITOXIGENINA | 3 MOL. DE DIGITOXOSA |
| | LANATOSIDO C | ACETILO | DESACETIL- LANATOSIDO O DESANOSIDO** | DIGITOXIGENINA | 3 MOL. DE DIGITOXOSA |
| ESTROFANTO GRATUS | NO SE CONOCE | ----- | OUABAINA O ESTROFANTINA-G | OUABAGENINA | 1 MOL. DE RAMNOSA |

* Hemos omitido de esta tabla la Escila y el Estrofanto Kombé, porque no se usan en las instituciones cardiológicas mexicanas.

** El Desacetil-lanatosido es similar en actividad al Lanatosido C.

rea". La digitoxina de la "digitalis purpúrea" es -- idéntico al glicósido que se obtiene con la hidrólisis del lanatósido A y la gitoxina de la "digitalis purpúrea" corresponde al derivado del lanatósido B. La -- única excepción es la digoxina, que no tiene semejanza con ningún glicósido de la "digitalis purpúrea". -- Este autor también demostró que el contenido de glicósidos genuinos en la "digitalis purpúrea" es menor -- comparado con el de la "digitalis lanata".

Otro ejemplo de un digitálico de origen botánico, es el que se encuentra en el grupo de las Apocináceas, que incluye las diferentes especies de Estrofantos. -- Jacobs y Hoffmann (1926) reportaron que en la semilla de la planta existe una enzima (estrofantobiasa) que tiene la capacidad de remover la molécula de glucosa de las estrofantinas y que cuando a éstas se les somete a hidrólisis enzimática originan a la K-estrofantina alfa (cimarina) que es el constituyente principal de la mezcla de glicósidos presentes en la semilla -- del "estrofantus Kombe". Años más tarde el mismo autor reportó el aislamiento de otro glicósido de la -- misma especie denominado K-estrofantina beta, la que-

sólo difiere de la alfa, en que contiene una molécula - más de glucosa (Stoll, Krenz, Kreis, 1937).

Otro digitálico de origen botánico es la ouabaina, la que se encuentra en la raíz y en la corteza del árbol del Ouabaio, especie del grupo de la Acocantera. -- Este glicósido también se encuentra en las semillas -- del "estrofantus gratus", el que contiene una sustan-- cia idéntica denominada estrofantina-G.

A pesar de que la ouabaina y la estrofantina-G son obtenidas de diferentes especies, su estructura es - - idéntica.

Un último ejemplo es el caso de la escila, miembro de la familia de las Liliáceas. Esta proviene de una planta bulbosa con flores azules y blancas que crece - abundantemente en las regiones del litoral del Mediter-- rráneo.

Desde 1927, Winton describió una especie de este - grupo botánico, denominada escila roja, que contiene - además del principio activo, una sustancia tóxica para el sistema nervioso central de la rata. Esta fue des-- pués estudiada en el hombre, en donde también se repor-- taron efectos tóxicos, por lo que se descartó su apli-

cación en terapéutica. (Tomado de Movitt, 1953).

En 1937, Stoll aisló del glicósido natural de la escila (escila marítima), dos componentes. El primero de ellos, un compuesto cristalino, poco soluble, que constituía dos terceras partes de la mezcla de glicósidos presentes en la planta y el segundo que era un compuesto amorfo un poco más soluble que el anterior nombrándolos Scillarina A y B, respectivamente.

C).- Relación estructura-Actividad

1) Generalidades

En los estudios clásicos de los digitálicos, se describen cuatro características esenciales (ver figura 2) para la actividad terapéutica (Henderson, 1960): Un grupo hidroxilo en el C-14, acomodamiento estereoquímico específico, azúcar en C-3, y un anillo lactónico.

1.- Grupo hidroxilo en C-14. La presencia de este grupo es esencial y cualquier modificación en él, resulta en una pérdida casi completa de la actividad.

2.- Configuración estereoquímica. Una configuración cis de los anillos C y D del C-13 y 14 es necesaria para la actividad. Si se encuentran en configuración --

trans, como ocurre con todas las hormonas esteroideas, se pierde la actividad cardíaca.

3.- Azúcar en C-3. La unión de uno o más azúcares en C-3 habitualmente resulta en un incremento de la actividad.

4.- Anillo lactónico. La lactona no saturada se ha -- descrito como esencial para la acción cardíaca. Modificaciones como la saturación del anillo, o la ruptura de éste por saponificación, ocasionan una marcada pérdida en la actividad.

Henderson y Chen (1960) propusieron una clasificación química relacionada con la actividad cardíaca, basándose en un estudio de 37 glicósidos. En este trabajo se llegan a las siguientes conclusiones:

- a) La adición de un grupo OH a la digitoxigenina en el C-16, produce una disminución importante de la actividad cardíaca.
- b) Al agregar un grupo OH en C-13 a la digoxigenina ésta adquiere una potencia comparable a la de la digitoxigenina.
- c) La presencia de dos grupos OH, uno en C-12 y el otro en C-16 de la molécula de la digitoxigenina, dis-

minuye la actividad de ésta como en un 65%.

d) Un OH terciario libre en el C-14 está generalmente presente en los cardenólidos.

En un estudio con ocho derivados de la digitoxigenina y la estrofantidina (Henderson y Chen, 1965) se demostró lo siguiente: Primero, la potencia del glicósido depende de la rotación óptica del azúcar y de la unión glicosídica. Así la configuración *oc-L* confiere mayor actividad a los fármacos que la configuración *oc-D*.

Finalmente, se ha demostrado que la saturación del doble enlace del anillo de la lactona, disminuye la - cardioactividad de las geninas o de los glicósidos - cardíacos y en algunos casos puede abolir completamente el efecto digitálico, como con la dihidroestrofantidina. (Tomado de Henderson, 1969).

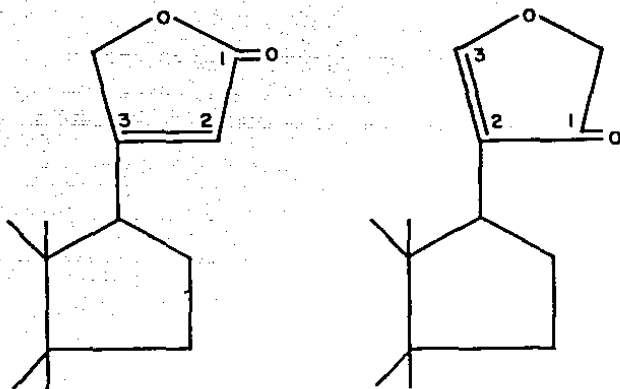
2) Digitálicos semi-sintéticos recientes

La complicada relación existente entre la estructura química y la actividad farmacológica de los digitálicos, así como la complejidad de la química de los esteroides, ha hecho que el desarrollo de nuevos glicósidos cardíacos sintéticos o semisintéticos sea muy

lento y escaso.

En 1969, se inició una línea de experimentación por el químico Romano Deghenghi, quien logró una modificación en la molécula de los glicósidos cardíacos consistente en la rotación del sitio de inserción de la lactona al núcleo esteroideo. En estos compuestos la lactona se une al C-17 del núcleo a través de su C-2 en lugar del C-3, como ocurre en los glicósidos naturales (figura 2). Un ejemplo con estas características es un compuesto derivado de la cigitoxigenina, la actodigina, que se caracteriza por una gran rapidez de acción y de eliminación, así como un margen de seguridad muy superior al de los compuestos naturales (Pastelín y Méndez 1972); (Méndez, Pastelín, Kabe la, 1974).

Las características de este compuesto no corresponden con los postulados clásicos de la relación entre estructura y actividad, ya que generalmente se acepta que las características relacionadas con la latencia y la duración de acción del compuesto están determinadas por el tipo y el número de moléculas de azúcar que contiene el glicósido, con estos fármacos-



LACTONA EN LOS
GLICOSIDOS NATURALES

ACTODIGINA

Figura 2. Representación esquemática de la posición de unión de los diferentes anillos al núcleo esteroideo.

se demuestra que estas propiedades de los digitálicos pueden ser cambiadas radicalmente al modificar el sitio de unión de la lactona con el núcleo esteroideo.

A pesar de que este glicósido mostró un margen de seguridad mucho mayor que el de los digitálicos naturales, (relación entre la dosis terapéutica y letal)- el compuesto nunca pasó de un primer estudio clínico- (Bojorges y colaboradores, 1974), ya que en éste se reportó que el medicamento producía vómito con dosis terapéuticas, lo que determinó el abandono del producto.

Durante los últimos años, Méndez y Pastelín han establecido una colaboración con un químico orgánico- y han iniciado el estudio de una serie de derivados semi-sintéticos en los que se han introducido diversas modificaciones (Méndez, Pastelín y Wiesner, 1981). Hasta el momento se han sintetizado y estudiado 18 nuevos compuestos, de cuyos resultados no se ha dado cuenta hasta el momento.

D).- Acciones sobre las Propiedades Fisiológicas

1) Contractilidad

El efecto más importante de los glicósidos cardíacos es el aumento que producen en la contractilidad.-

Este efecto ha sido corroborado repetidamente en una innumerable lista de trabajos.

Dentro del grupo inicial de trabajos en los que se demostró el efecto inotrópico positivo de los digitálicos, destaca el Wiggers y Stimson (1927), en el que se estudiaron los efectos de los glicósidos cardíacos sobre la presión intraventricular, en condiciones de frecuencia cardíaca constante y presión diastólica controlada. En este estudio se observó que la droga aumentaba tanto la velocidad de subida de la presión ventricular durante la sístole temprana, como la presión sistólica máxima y acortaba la duración de la sístole mecánica y eléctrica.

Otro de los trabajos que pueden ser considerados como clásicos, es el publicado por Krayex (1931), en el que se valoraron los efectos de los glicósidos cardíacos sobre la capacidad de trabajo en una preparación cardiopulmonar de Starling. En corazones sometidos a aumentos de cargas diastólicas (dentro de los límites de la Ley de Starling), tanto en condiciones normales como en insuficiencia cardíaca, Krayex estableció las bases farmacológicas para el uso de la di-

gital en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Desde entonces, este efecto ha sido confirmado por todos los que lo han estudiado, usando todas las técnicas para estudiar contractilidad, en todas las especies incluyendo al hombre (Braunwald, Ross, Sonnenblick, 1976; Hoffman y Bigger, 1960).

2) Período refractario auriculoventricular

El período refractario funcional de los tejidos, corresponde al intervalo mínimo posible entre dos repuestas propagadas y por lo tanto a la máxima frecuencia a la cual estas estructuras pueden ser conducidas (Kramer, Mandoki, Méndez, 1951; Rosenbluth, 1958).

Se ha demostrado, bajo diferentes condiciones experimentales, que los glicósidos cardíacos producen un aumento significativo del período refractario funcional en el sistema de conducción aurículo-ventricular (Méndez y Méndez, 1953).

Se ha propuesto que esta prolongación en el período refractario del nodo A-V, está mediada por dos factores: Uno, la estimulación vagal y un segundo mecanismo, al que se le ha denominado "extra vagal".

Este último fue estudiado experimentalmente por -

Méndez, Aceves y Méndez, (1961), quienes concluyeron que esta acción extravagal consistía en una inhibición simpática periférica.

3) Periodo refractario auricular y ventricular

La acción de los glicósidos cardíacos sobre el período refractario auricular depende de las condiciones experimentales. Después de desnervación cardíaca, atropinización o anestesia con barbitúricos (pentobarbital sódico), los glicósidos cardíacos aumentan el período refractario auricular. Pero si se utiliza un agente anestésico que conserve la actividad vagal (cloralosa), se obtiene el efecto opuesto, es decir un acortamiento del período refractario auricular inducido por el glicósido cardíaco (Méndez, Méndez -- 1953). Estos resultados demuestran que los glicósidos tienen dos efectos, que en condiciones normales se oponen el uno al otro. Uno es la estimulación vagal que producen estos compuestos, lo que acortaría el período refractario auricular. El otro es un efecto directo que prolonga el período refractario auricular.

Por otro lado se sabe que el período refractario --

ventricular es acortado por los digitálicos (Méndez y Méndez, 1953), lo que va de acuerdo con el acortamiento en la duración de la sístole eléctrica (Wiggers, - Stimson, 1927), con la disminución en la duración del potencial de acción ventricular (Woodbury, Hecht, - - 1952) y con el acortamiento del espacio QT del electrocardiograma como signo de impregnación digitálica.

4) excitabilidad

La depresión de la excitabilidad cardíaca provocada por los digitálicos, fue observada por numerosos investigadores desde principios de siglo (tomado de Movitt, 1946).

Está ampliamente demostrado, que los glicósidos cardíacos ejercen efectos depresores sobre la excitabilidad cardíaca, siendo la depresión en la excitabilidad auricular la primera en manifestarse aún con dosis que pueden ser consideradas dentro del rango terapéutico (Méndez y Méndez, 1957), mientras que la depresión en la excitabilidad ventricular se observa sólo con dosis tóxicas de digital.

5) Conducción

Desde principios de siglo, se sabe que en las últi

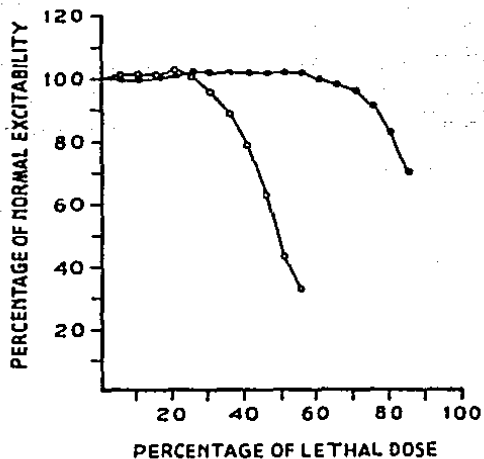


Figura 3. Acciones de los digitálicos sobre la excitabilidad auricular y ventricular en un corazón desnervado. La excitabilidad está expresada en las ordenadas como tanto por ciento de la excitabilidad normal y la dosis del digitálico está graficado en las abscisas como tanto por ciento de la dosis letal. Los círculos corresponden a la excitabilidad auricular. Los puntos a la excitabilidad ventricular. (tomado de Méndez y Méndez, 1957).

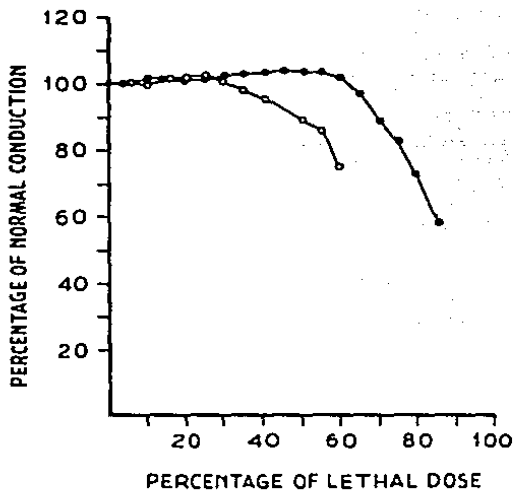


Figura 4. Acciones de los digitálicos sobre la conducción auricular y ventricular. La propagación está expresada en las ordenadas como el tanto por ciento de la conducción normal y la dosis del digitálico - está dada en las abscisas como el tanto por ciento de la dosis letal. Los círculos corresponden a la conducción auricular y los puntos a la ventricular (tomado de Méndez y Méndez, 1957).

mas etapas de la intoxicación digitálica se observa una disminución en la velocidad de conducción intraventricular (tomado de Movitt, 1946).

En un estudio hecho por Moe y Méndez (1951), se demuestra que el retardo en la conducción aparece después de administrar aproximadamente dos terceras partes de la dosis letal de un glicósido cardíaco. Este retardo básicamente refleja un efecto sobre el tejido especializado de conducción, no del músculo ventricular. Estas observaciones han sido confirmadas (Coraboeuf, De loze, Boistel, 1953), utilizando técnicas de registro intracelular.

Al igual que con la excitabilidad, los efectos sobre la velocidad de conducción, empiezan a manifestarse tempranamente en los tejidos auriculares (Méndez, Méndez, 1957).

Es posible que bajo ciertas condiciones experimentales o clínicas (por ejemplo: isquemia crónica, distensión auricular, etc.) la disminución en la conducción y en la excitabilidad, junto con el acortamiento en el período refractario establezcan un gran número de obstáculos funcionales, lo que podría explicar el-

desarrollo de fibrilación auricular, como una manifestación de intoxicación digitálica (Moe y Abildskov, - 1957).

6) Automatismo

Los glicósidos cardíacos deprimen el automatismo del nodo sinusal, pero aumentan el ectópico, lo que favorece la aparición de latidos prematuros y ritmos, ectópicos auriculares y ventriculares, que pueden manifestarse como extrasístoles auriculares y ventriculares, disociación A-V, taquicardia nodal, taquicardia auricular o paroxística ventricular (Vasalle, - - Greenspan, Hoffman, 1963).

Se ha descrito que en las últimas etapas de la intoxicación digitálica, la actividad automática (ectópica) aumenta progresivamente, mientras que la excitabilidad cardíaca se deprime paralelamente (Moe, Méndez, 1951).

E).- Usos Clínicos

Las indicaciones de los glicósidos cardíacos en la clínica son el resultado de tres de sus acciones sobre las propiedades fisiológicas del corazón. Como ya se mencionó anteriormente, seguramente el efecto -

más importante de este grupo de compuestos es el aumento que producen en la contractilidad miocárdica, y esta es la razón para su uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (Smith, Braunwald, 1980). En este síndrome, la capacidad de trabajo ventricular está disminuida y con ella la eyección sistólica. Esto hace que aumente progresivamente el volumen sanguíneo residual, lo que finalmente producirá dilatación cardíaca y una estimulación de los mecanismos compensadores para mantener el gasto cardíaco y la presión arterial; aumento reflejo de la frecuencia cardíaca, del tono vasomotor, de la resistencia arterial periférica, hipertrofia cardíaca y retención de sodio y agua -- (Braunwald, 1980).

La segunda indicación es el tratamiento del flutter y la fibrilación auriculares, que consiste en una serie de impulsos rápidos, que sobrepasan la capacidad del filtro del sistema de conducción A-V, lo que hace que cierto porcentaje del excesivo número de impulsos auriculares, se propaguen a los ventrículos-- (Bigger, 1980).

Los digitálicos, al prolongar el período refracta

rio funcional del sistema de conducción A-V, disminuyen el número de impulsos que se pueden propagar al ventrículo y de esta manera ejercen su efecto terapéutico en el flutter y en la fibrilación auricular (Méndez, 1967).

La tercera indicación de los glicósidos cardíacos es el tratamiento de la taquicardia paroxística supra ventricular. Esta arritmia es muy sensible a la acetilcolina y generalmente responde a maniobras de estimulación vagal. Cuando éstas no son capaces de eliminar la arritmia, es necesario administrar un digitálico. El mecanismo responsable de la efectividad de los glicósidos cardíacos sobre esta arritmia, es la estimulación vagal que éstos producen (Bigger, 1980).

F).- Toxicidad

Los glicósidos cardíacos, en concentraciones tóxicas, producen importantes efectos sobre el automatismo, la excitabilidad y la conducción del impulso cardíaco.

Es bien conocido el hecho de que los digitálicos en altas concentraciones exaltan el automatismo ectópico, dando lugar a la aparición de extrasístoles au-

riculares y/o ventriculares, disociación A-V, taqui--
cardias auriculares, nodales y ventriculares y fibri--
lación auricular y ventricular (Vidal, León, Figueroa,
Kabela, 1981). Estas manifestaciones de exaltación -
del automatismo empiezan a observarse conforme aumen--
ta el grado de intoxicación digitálica.

Podría parecer paradójico que una droga que por -
sí misma es capaz de iniciar actividad ectópica, sea--
útil en el tratamiento de taquicardias paroxísticas.-
Sin embargo, la supresión del foco ectópico es conse--
cuencia de la acción de otro mecanismo, como ya se --
mencionó antes.

La sobredosificación digitálica ejerce importan--
tes efectos depresores sobre la excitabilidad y la con--
ducción, manifestándose inicialmente en la aurícula -
y posteriormente en el ventrículo. Méndez y Méndez,-
(1957) encontraron que estos efectos depresores se ma--
nifestaban después de la administración del 40% de la
dosis letal (aproximadamente el valor intermedio del--
rango terapéutico).

A pesar de que la fibrilación auricular es una in--
dicación del uso de la digital, esta entidad puede ser

también una manifestación de intoxicación digitálica, probablemente debido a un retardo en la conducción y un acortamiento del período refractario, lo que contribuiría a establecer un mayor número de obstáculos funcionales (Moe, Abildskov, 1975).

Otra manifestación peligrosa y fatal de la intoxicación digitálica es la fibrilación ventricular, provocada por una disminución en la velocidad de conducción del tejido especializado, sumado a una exaltación de la actividad automática, lo que podría producir -- una actividad desorganizada de la masa ventricular, -- facilitando este fenómeno de reentrada, que podría -- significar el evento final de la intoxicación digitálica (Moe y Farah, 1975).

En resumen, puede concluirse que las manifestaciones cardíacas de la intoxicación digitálica son el resultado de la interacción de tres de sus acciones sobre las propiedades fisiológicas del corazón; la excitabilidad, la conducción y el automatismo. De la misma manera puede decirse que sus indicaciones en la terapia son secundarias a otras tres de sus acciones sobre las propiedades fisiológicas, en este caso,

la contractilidad, el período refractario del nodo A-V y la estimulación vagal.

G).- ACCIONES DE LOS DIGITALICOS SOBRE LA ATPasa
Na⁺ - K⁺

Hay evidencia que indica que las acciones tóxicas de los digitálicos son debidas a la interacción de estos compuestos con la ATPasa Na⁺ -K⁺. Esta interacción da como resultado un cambio conformacional de la enzima, que hace que disminuya su actividad. Esto tiene como consecuencia el que las concentraciones intracelulares de potasio disminuyan, mientras que las de sodio aumenten, provocando cambios en los gradientes iónicos transmembrana. Esto se traduce en una disminución del potencial de reposo, que a su vez determina que la velocidad de conducción sea menor (Weidman, 1975). Simultáneamente se observa una mayor velocidad de repolarización, probablemente secundaria a un aumento en la conductancia al potasio.

Algunos grupos han postulado que la ATPasa de sodio y potasio, es el receptor farmacológico para los glicósidos cardíacos y que éste está localizado en la porción externa de la membrana.

Recientemente se ha sugerido que la acción inotrópica de los digitálicos está mediada por un receptor intracelular y no por la ATPasa Na⁺-K⁺. En este modelo se incluye tanto la localización intracelular del receptor como un transporte activo transmembrana del digitálico (Iutta, Goswami, Lindower and Marks, 1968). Esto ha sido reconfirmado por Park y Vincenzi (1975), quienes concluyen que la inhibición de la ATPasa puede ser una condición necesaria para el desarrollo del inotropismo inducido por los digitálicos, pero no puede ser considerado como el receptor para los efectos inotrópicos de los glicósidos cardíacos, porque la interacción con la ATPasa Na⁺ - K⁺, sólo está transportando al glicósido al interior de la célula. Por otro lado, la mayoría de las agliconas son más liposolubles y consecuentemente pueden penetrar a la célula por difusión pasiva, unirse al receptor intracelular y lograr el efecto inotrópico positivo.

En resumen, la evidencia con la que se cuenta hasta la fecha permite afirmar que los efectos tóxicos de los digitálicos sobre el potencial de reposo, la excitabilidad y la conducción, son secundarios a la

inhibición que estos agentes producen sobre la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. En cuanto a su efecto inotrópico positivo, - no se ha logrado demostrar claramente cuál sea el mecanismo de este efecto y sólo se puede decir que parecen existir dos corrientes prevalentes dentro del campo; una que propone a la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ como el receptor inotrópico y otra que postula la existencia de un receptor intracelular.

III.- INTOXICACION DIGITALICA

Las manifestaciones de la intoxicación digitalica pueden involucrar a todos los sistemas y suelen dividirse en dos grupos: Manifestaciones extracardíacas y Trastornos cardíacos.

A).- Manifestaciones extracardíacas

Entre las primeras manifestaciones de sobredosificación digitalica, se encuentran los trastornos gastrointestinales, anorexia, salivación, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pudiendo llegar en raras ocasiones hasta la necrosis hemorrágica intestinal (Moe, Farah, 1975).

Está ampliamente demostrado que dosis tóxicas de digital pueden producir alteraciones visuales como vi

sión amarillenta, ambliopía transitoria, diplopía y escotomas, así como alteraciones neurológicas manifestadas como debilidad, parestesias, dolores neurálgicos (que suele abarcar el tercio inferior de la cara simulando una neuralgia del trigémino, etc.). En algunas ocasiones, sobre todo en ancianos arterioescleróticos se presentan problemas mentales tales como desorientación, confusión, afasia, llegando incluso al delirio y a las alucinaciones; desencadenándose un cuadro conocido como delirio digitálico. Hasta la fecha no se conoce el mecanismo por el cual la digital produce este tipo de manifestaciones (Moe, Farah, - - 1975). También se han descrito erupciones cutáneas de tipo urticarial o escarlatiforme, así como alteraciones hematológicas y ginecológicas (eosinofilia y ginecomastia, respectivamente), como manifestaciones de sobredosificación digitálica.

B).- Manifestaciones cardíacas

1) Descripción del curso de la Intoxicación Digitálica

En la figura 5 se ilustran algunos de los trastornos que se pueden encontrar en los distintos estadios de la intoxicación digitálica.

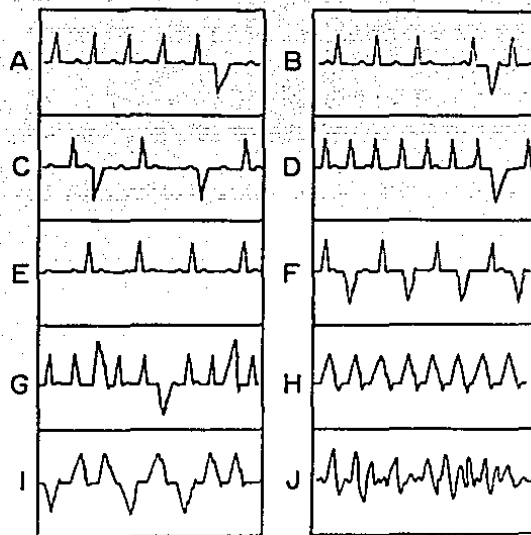


Figura 5. Representación esquemática de las diferentes etapas de la intoxicación digitálica (Tomado de la tesis de postgrado del Dr. J. -- Vidal G.) A: Bloqueo A-V de primer grado. B: Bloqueo de segundo -- grado (tipo Luciani Wenckbach) y extrasístoles ventriculares. C: blo-- queo A-V con extrasístoles ventriculares frecuentes. D: Taquicardia nodal. E: Taquicardia auricular con bloqueo. F: Ritmos bigeminados. G: Extrasístoles ventriculares multifocales. H: Taquicardia ventricu-- lar unifocal. I: Taquicardia multifocal o bidireccional. J: Fibrilación ventricular.

Las primeras manifestaciones de toxicidad cardíaca suelen ser, el bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (panel A). Generalmente, de esto se pasa a un bloqueo A-V de segundo grado (tipo Luciani-Wenckebach) y extrasístoles ventriculares (panel B). En etapas más avanzadas, bloqueo A-V completo con extrasístoles ventriculares frecuentes (panel C), la taquicardia auricular con bloqueo (panel E), ritmos bigeminados (panel F), taquicardia ventricular que frecuentemente es del tipo unifocal (panel H), pero en algunas ocasiones ésta puede ser de tipo multifocal o bidireccional (panel I), la cual generalmente augura un mal pronóstico. En la mayor parte de los casos, el episodio final de la intoxicación digitálica es la fibrilación ventricular (panel J).

La progresión de la intoxicación digitálica ilustrada en la figura 5 corresponde a los estadios cada vez más avanzados del cuadro como se ve en animales de experimentación o en humanos con corazón relativamente sano.

III.B.2) Fases de la intoxicación digitálica

La intoxicación digitálica puede dividirse en - -

tres fases o etapas (Tabla II). En la primera etapa se manifiestan básicamente alteraciones en la excitabilidad y la conducción, nodal. Durante este período se puede presentar también una bradicardia sinusal y pueden aparecer extrasístoles auriculares o nodales. En la segunda etapa o intermedia, se acentúan los cambios mencionados y puede producirse disociación auriculoventricular por taquicardia nodal y extrasístoles ventricular. Finalmente, en la fase avanzada se observa una depresión en la excitabilidad y la conducción ventricular y una marcada exaltación del automatismo ectópico-ventricular.

El período refractario auricular puede aumentar o disminuir dependiendo de las condiciones en que se produzca la intoxicación digitálica. El período refractario auricular aumenta en presencia de desnervación cardíaca, atropinización o anestesia con barbitúricos -- (Méndez, 1962). Pero cuando se utiliza un anestésico que conserve los reflejos vagales (cloralosa) y se produce intoxicación digitálica, el período refractario auricular disminuye (Méndez, Aceves, Méndez, 1961).

En cualquiera de los casos (aumento o disminución-

TABLA II. FASES DE LA INTOXICACION DIGITALICA

| PARAMETRO | FASE TEMPRANA | FASE INTERMEDIA | FASE TARDIA |
|------------------------------|--|--|--|
| EXCITABILIDAD | <p>↓ AURICULAR NODAL → VENTRICULAR</p> | <p>↓ AURICULAR NODAL → VENTRICULAR</p> | <p>↓ AURICULAR NODAL → VENTRICULAR</p> |
| PERIODO REFRACTARIO | <p>↓ ↑ AURICULAR NODAL ↓ VENTRICULAR</p> | <p>↓ ↑ AURICULAR NODAL → VENTRICULAR</p> | <p>↓ ↑ AURICULAR NODAL → VENTRICULAR</p> |
| AUTOMATISMO DEL NUDO SINUSAL | <p>↓</p> | | |
| AUTOMATISMO ECTOPICO | <p>↑ AURICULAR NODAL → VENTRICULAR</p> | <p>↑ AURICULAR NODAL ↑ VENTRICULAR</p> | <p>↑ AURICULAR NODAL → VENTRICULAR</p> |

↑ aumento

↓ disminución

→ ningun cambio

* El grosor de las flechas representa la magnitud del cambio

de la duración del período refractario), el efecto --- se acentúa conforme avanza la intoxicación digitálica.

La intoxicación digitálica generalmente deprime el automatismo normal y exalta el ectópico. El automatismo normal puede deprimirse, independiente o conjuntamente con la exaltación del automatismo ectópico (Vidal, Feón, Figueroa y Kabela, 1981).

III.B.3 Mecanismos.

Como resultado de los cambios que la toxicidad digitálica produce en las propiedades fisiológicas del corazón, se han propuesto dos posibles mecanismos por los cuales los digitálicos pueden producir trastornos del ritmo: reentradas y aumento del automatismo.

a) Arritmias.

Los glicósidos cardíacos, al deprimir la excitabilidad, la velocidad de conducción y disminuir el período refractario, producen las condiciones necesarias para la obtención de reentradas, concepto en el que se implica, que el impulso de propagación persiste reexcitando al corazón, después de finalizado el período refractario (Mosen, Wit, Hoffman, 1975; Moe, Abildskov, 1975). La mayor parte de la evidencia en la literatu-

ra, sugiere que este mecanismo es el responsable de las arritmias de las fases avanzadas de la intoxicación, mientras que las de la fase temprana parecen ser secundarias a trastornos del automatismo, y probablemente la interacción de ambos mecanismos desencadena los trastornos del ritmo que se presentan en las fases intermedias de la intoxicación digitálica (Vidal, León, Figueroa y Kabela, 1981).

En 1973, el grupo de Moe, basados en resultados obtenidos en preparaciones aisladas, propusieron que los fenómenos oscilatorios que ellos demuestran podrían representar la manifestación más temprana de la intoxicación digitálica y quizás el mecanismo de los trastornos del automatismo producidos por ésta (Ferrer, Saunders, Méndez, 1973). Estos fenómenos oscilatorios descritos en tejidos de conducción tanto auricular (Hashimoto, Moe, 1973), como ventricular (Ferrer, Moe, 1973) han recibido el nombre de oscilaciones post-potencial y parecen ser debidos a movimientos iónicos de calcio a través del canal lento.

Las oscilaciones post-potencial, sólo aparecen como tales en preparaciones con cuadros leves de intoxi

cación digitálica y con frecuencias de estimulación - relativamente lentas, ya que tanto niveles más avanza dos de intoxicación como frecuencias de estimulación- rápidas hacen que estas oscilaciones alcancen umbrales y se manifiesten, ya sea como extrasístoles o como -- ritmos autosostenidos, lo que podría explicar el comportamiento de los ritmos ectópicos producidos por -- los digitálicos (Ferrier, Moe, 1973).

b) Trastornos de la conducción

Los trastornos de conducción constituyen el otro gran problema de la intoxicación digitálica, siendo - el noco aurículo-ventricular, el tejido que se afecta más tempranamente. El bloqueo A-V puede ser de tres diferentes grados. El de primer grado es cuando el - tiempo de conducción A-V está prolongado, pero todos los impulsos pasan al ventrículo. El de segundo grado puede ser de dos tipos, pero el de tipo I es el que se presenta en la intoxicación digitálica y consiste en un alargamiento progresivo del tiempo de conduc- - ción A-V, hasta que el impulso es bloqueado, reinicián dose posteriormente el ciclo (Wenckebach-Luciani). En el de tercer grado, ningún impulso auricular alcanza-

a estimular al ventrículo.

III.C- Tratamiento de la Intoxicación Digitálica

1) Anticolinérgicos

La atropina y otros agentes bloqueadores colinérgicos son usados en el tratamiento de ciertas arritmias y problemas de conducción A-V, dada su capacidad de bloquear la acción del vago.

De esta manera la atropina incrementa la frecuencia del nodo seno-auricular, disminuye el tiempo de conducción y el período refractario funcional del nodo A-V. Estas acciones constituyen la base del uso de los bloqueadores colinérgicos en el tratamiento de la bradicardia sinusal severa y en el bloqueo A-V incompleto, cuando estos efectos son secundarios a estimulación vagal (Moe y Farah, 1975); como es el caso de la intoxicación digitálica.

2) Antiarrítmicos

A pesar de que en la literatura existe una gran variedad de clasificaciones de medicamentos antiarrítmicos (Hoffman, Bigger, 1971; Vaughn-Williams, 1970), en nuestra opinión, estas no concuerdan con la evidencia experimental. En la tabla III se muestra una cla

TABLA III.

CLASIFICACION DE FARMACOS ANTIARRITMICOS

| GRUPO I | GRUPO II | GRUPO III |
|------------------------------------|--|--|
| $\downarrow g^*K - \uparrow g^*Na$ | $\uparrow g^*K + \rightarrow \downarrow g^*Na$ | $\rightarrow g^*Na - ? \uparrow g^*K ? - \downarrow g^*Ca$ |
| QUINIDINA | POTASIO | VERAPAMIL |
| PROCAINAMIDA | LIDOCAINA | MAGNESIO |
| DISOPIRAMIDA | DIFENILHIDANTOINA | |
| BLOQUEADORES BETA | | |
| AJMALINA | | |

* g = conductancia

sificación, que como se puede ver está basada en las corrientes iónicas afectadas por los diversos agentes. En esta clasificación se incluyen tres grupos. El -- primero, en el que se encuentran los antiarrítmicos -- clásicos, como la quinidina y la procainamida, está formado por los compuestos que disminuyen la conduc-- tancia a los iones sodio y potasio. El segundo grupo reúne a aquellos agentes antiarrítmicos que aumentan la conductancia al potasio sin afectar importantemen-- te la del sodio, como son el propio potasio, la dife-- nilhidantoína y la lidocaina. Finalmente, el tercer-- grupo incluye a otros antiarrítmicos con mecanismos -- de acción diversos, los que hasta el momento no están bien definidos, pero que no incluyen a la conductan-- cia al sodio. Para los propósitos de esta tesis, só-- lo se están mencionado al verapamil y al magnesio, a-- pesar de que hay otros agentes que podrían ser inclu-- dos.

2. a. procainamida

La Procainamida es un fármaco derivado de la pro-- caina, de uso frecuente en la clínica.

Dentro de sus efectos más importantes se encuen--

tran los siguientes:

(Hoffman, Rosen, Wit, 1975);

- Disminución de la velocidad de conducción.
- Disminución en la excitabilidad.
- Aumento en la duración del potencial de acción.
- Disminución en el dV/dt .
- Disminución en la pendiente de la fase 4.
- Aumento en el período refractario funcional.
- Aumento del umbral de la fibrilación.

El mecanismo por el cual este compuesto actúa como antiarrítmico es todavía motivo de controversia. Sin embargo, es evidente que la procainamida al ejercer su efecto antiarrítmico produce una depresión en la excitabilidad y la conducción cardíaca. Esta característica, por su uso tan frecuente en la clínica, lo hace un excelente representante de los agentes antiarrítmicos que disminuyen la conductancia hacia los iones sodio y potasio (grupo I). Estos efectos se manifiestan en una disminución en el dV/dt y un alargamiento en la duración del potencial de acción (Bigger y Hoffman, 1980).

2.b. quinidina

Es un alcaloide natural, d-isomero de la quinina-
cuyas principales indicaciones como antiarrítmico son
la fibrilación auricular y las extrasístoles frecuen-
tes (Bigger, 1980).

El rango terapéutico de los niveles plasmáticos -
de la quinidina está entre 2 y 6 mcg/ml, rangos supe-
riores a 10 mcg/ml, han sido reportados como dosis --
tóxicas (Hoffman, Rosen y Wit, 1975). Estas concen--
traciones no se están refiriendo a la quinidina libre
y en vista de que el 80-85% de la droga se encuentra
combinada con las proteínas plasmáticas, cuando se in-
tenta relacionar los niveles plasmáticos de la quini-
dina con las acciones terapéuticas o tóxicas (Neff, -
Davis, Baggot, 1972; Wosilait, 1975), debe tomarse es-
te factor en cuenta. Esta distribución de la quini-
na debe considerarse seriamente en la interpretación-
de estudios electrofisiológicos in vitro y en las ac-
ciones bioquímicas de la droga en tejidos cardíacos.-
En la mayoría de los estudios electrofisiológicos, -
se han empleado concentraciones de 5 mcg/ml o más, en
perfusiones con soluciones libres de proteínas, por -
lo que las concentraciones estudiadas representan ni-

veles tóxicos que equivalen a concentraciones plasmáticas de 25 mcg/ml o más. Esto ha dado como resultado que la mayor parte de los estudios, reportan como efectos "terapéuticos" de la quinidina, efectos claramente tóxicos (Méndez, Kabela, 1970; Bigger y Hoffman 1980).

Efectos de la quinidina

A dosis terapéuticas, se pueden observar los siguientes efectos:

- Aumento en la duración del potencial de acción.
- Aumento en el período refractario.
- Disminución de la pendiente de la fase 4.
- Disminución en la excitabilidad.
- Disminución en la velocidad de conducción.

Ligera disminución en la capacidad de respuesta de la membrana ("membrana responsiveness").

La capacidad de respuesta de la membrana es la curva que relaciona el dV/dt con el nivel de potencial de membrana al cual el potencial de acción es iniciado y se emplea como un indicador del estado del canal rápido de sodio (Weidmann, 1955; Chen, Gettes y Katzung, 1975; Strauss y Bigger, 1968).

Estos resultados sugieren que la quinidina, fármaco que a través de la literatura ha sido clasificado dentro de los que afectan el canal de sodio, no modifica en concentraciones terapéuticas (2-6 mcg/ml) la corriente de sodio, a menos que el tejido utilizado esté parcialmente despolarizado o que se utilicen concentraciones altas.

2. c. Agentes bloqueadores beta adrenérgicos

Existe evidencia de que las catecolaminas ejercen una marcada influencia sobre algunos fenómenos cardíacos que se presentan en la intoxicación digitalica. Se ha reportado en la literatura una disminución de los trastornos del ritmo cardíaco de la intoxicación digitalica, cuando se elimina el simpático adrenal, quirúrgicamente, o por bloqueo específico de los receptores adrenérgicos beta (Erlj y Méndez, 1964; Méndez y Kabela, 1970).

Dentro de sus efectos más importantes se encuentran:

- Disminución en la excitabilidad.
- Disminución en la conducción aurículo-ventricular.
- Disminución en el dV/dt .

-Aumento en el período refractario A-V.

-Disminución del automatismo cardíaco.

Hace ya algunos años se estudió la acción del propranolol sobre los trastornos de conducción debidos a sobredosificación digitalica, observándose que el efecto depresor del propranolol sobre el automatismo nodal y sobre la conducción aurículo-ventricular se sumaba al efecto de los digitalicos, pudiéndose observar la aparición temprana de bloqueo A-V completo (Somani, Watson, 1965). También se ha reportado, que el propranolol, puede producir bloqueo intraauricular (Pastelín, De Micheli, Valadez, Méndez, 1967).

2. d. Ajmalina

Este es un alcaloide de la Rauwolfia serpentina, que fue aislado por Siddiqui (1932). La primera demostración experimental de su actividad antiarrítmica fue publicada por Arora y Madan (1956). Desde entonces, ésta ha sido frecuentemente valorada, tanto en estudios clínicos como experimentales (Méndez, Kabela, 1970). A pesar de esto, la ajmalina es un fármaco difícil de evaluar, sobre todo en lo que se refiere a su eficacia, espectro de actividad o mecanismo de ac-

ción, ya que existen una gran variedad de datos conflictivos publicados en la literatura.

En un estudio reciente de este compuesto (Bojorges, Pastelín, Sánchez-Férez, Méndez y Kablea, 1975) se evaluaron las características experimentales y clínicas de éste, de manera sistemática y se correlacionaron todas sus acciones, con las siguientes conclusiones:

- Aumento del período refractario funcional, principalmente en aurícula.
- Disminución de la velocidad de conducción en todos los tejidos.
- Disminución en la duración del potencial de acción de Purkinje.
- Aumento en la duración del potencial de acción auricular y ventricular.
- Disminución en el dV/dt .
- Disminución moderada y variable de la presión arterial.
- Disminución en la excitabilidad.

Es importante hacer notar que estos resultados fueron obtenidos con una dosis de 1 mg/Kg en contraste -

con la mayoría de trabajos, en los que se utilizaron dosis más altas, que van de 1.5 a 7.0 mg/ml, en donde obtenían fenómenos potencialmente peligrosos y efectos depresores sobre la corriente de sodio.

2.e. Disopiramida

Es un compuesto sintético que no está relacionado químicamente con ningún otro agente de este grupo y ha demostrado tener importantes efectos antiarrítmicos. Sin embargo, aún existe controversia acerca del mecanismo por el cual, la disopiramida ejerce su efecto. En base a estudios en diferentes modelos experimentales, se sugiere que la disopiramida tenga un mecanismo similar a la quinidina (Kabela, Pastelín, Scheffler, Sánchez-Pérez y Méndez, 1970). Los efectos más importantes encontrados fueron:

- Disminución en la excitabilidad.
- Disminución en la velocidad de conducción.
- Disminución en la contractilidad.
- Aumento en la pendiente de la fase de despolarización lenta.
- Aumento en el período refractario auricular y nodal.
- Aumento en la duración del potencial de acción.

-Disminución en la capacidad de respuesta de la membrana.

La disopiramida (al igual que la quinidina) a concentraciones terapéuticas, no produce cambios en la cinética de reactivación del canal de sodio. Únicamente ejerce su efecto depresor en concentraciones tóxicas (Hoffman, Bigger, 1980).

2. F. Potasio

La importancia del potasio en el mantenimiento de la función cardíaca normal fue sugerida por primera vez por Kinger (1883) y confirmado a través de los años por muchos otros autores (Méndez y Kabela, 1970).

Tanto en estudios experimentales como clínicos se ha observado que cambios en las concentraciones extracelulares de este ión producen marcadas alteraciones en la generación y propagación de los impulsos cardíacos. Las concentraciones de potasio 5.5-8.0 mM, producen:

- Disminución en el potencial de reposo.
- Disminución en la fase 0 del potencial de acción.
- Aumento en la velocidad de repolarización.
- Disminución en la excitabilidad, conducción y automa

tismo.

-Disminución en la duración del potencial de acción.

-Disminución en la pendiente de la fase 4.

Las concentraciones bajas de potasio 2.0-4.0 mM —
causan:

-Aumento en el potencial de reposo (en animales de —
sangre caliente).

-Aumento en la pendiente de la despolarización diastó-
lica lenta.

-Disminución en el umbral del potencial de acción.

-Aumento en la frecuencia de descarga de las células-
automáticas.

-Disminución en la duración del potencial de acción —
de músculo ventricular y de las fibras de Purkinje.

Por otro lado, se ha demostrado que los distintos-
tejidos cardíacos, muestran una diferente sensibili-
dad al potasio. (Pastelín, Méndez y Moe, 1978). Así,
el nodo seno-auricular, el tejido de conducción auri-
cular, el nodo aurículo-ventricular y el haz de His,-
son tejidos más resistentes al potasio en comparación
con las células miocárdicas (auriculares y ventricula-
res) y las fibras de Purkinje. En términos generales,

las células auriculares son más sensibles al potasio que las células ventriculares.

Resultados similares han sido reportados en estudios hechos en humanos (Surawicz, 1967), en donde encuentran que la hipocalemia incrementa la incidencia de ritmos ectópicos y puede llegar a producir fibrilación ventricular. Otros estudios han demostrado que el potasio en bajas concentraciones, no sólo incrementa la pendiente de la fase 4 del potencial de acción, sino que además aumenta la diferencia entre las duraciones de los potenciales de acción de las fibras de Purkinje y las de músculo ventricular (Vasalle, 1965). Hoffman y Cranfield (1960) han sugerido, que dichas diferencias entre las duraciones de los potenciales de acción de las fibras ventriculares y de Purkinje podrían facilitar los fenómenos de reentrada.

En base a lo anterior Wit, Rosen y Hoffman (1974) postularon que el efecto antiarrítmico del potasio puede ser atribuido no solamente a la supresión de la fase 4 del potencial de acción, sino también a la disminución en las diferencias entre las duraciones de los potenciales de acción ventricular y de Purkinje.

2.5. Difenilhidantoína (DfH)

Reportes recientes (Bigger, 1980; Hoffman y Bigger, 1980) indican que la difenilhidantoína (fármaco utilizado por sus propiedades anticonvulsivas) muestra -- gran efectividad en el tratamiento de las arritmias -- ventriculares de diferentes orígenes (intoxicación digitalítica, infarto del miocardio, cirugía, etc.).

Bigger (1970), en un trabajo ya clásico, estudió -- la actividad de la difenilhidantoína como antiarritmí -- co y demostró los siguientes efectos:

- Disminución en la duración del potencial de acción.
- Disminución del período refractario, fundamentalmente ventricular.
- Aumento del umbral de la fibrilación, tanto auricular como ventricular.
- Aumento en la velocidad de conducción ventricular.
- Disminución del automatismo.
- Disminución en la pendiente de la fase 4.
- Aumento ligero en el dV/dt en fibras parcialmente -- despolarizadas.
- Disminución en el tiempo de la repolarización.
- Aumento en la capacidad de respuesta de la membrana.

Muchos de estos efectos (acortamiento en el tiempo de la repolarización, disminución en la pendiente de la fase 4 del potencial de acción) pueden ser explicados por un incremento en la conductancia al potasio.

Sin embargo, el aumento en la capacidad de respuesta de la membrana no puede ser explicado en base a un incremento en la conductancia al potasio. Por esta razón se ha sugerido que la DPH, también aumenta ligeramente la actividad de la bomba de sodio (Bigger, Bassett y Hoffman, 1968). Esta sugerencia se apoya en un trabajo de Woodbury (1955), en el que al estudiar los cambios en la concentración de sodio intracelular en ratas normales e hiponatrémicas, se demuestra que la DPH no produce cambios significativos en la concentración de sodio intracelular en las ratas normales, pero sí una disminución en la acumulación de sodio intracelular en las ratas hiponatrémicas. Estos resultados sugieren que la difenilhidantoina produce un ligero incremento en la actividad de la bomba de sodio potasio.

2.h. Lidocaina

Este compuesto es un anestésico local muy potente-

que además presenta propiedades antiarrítmicas muy específicas, en lo que difiere del resto de los anestésicos locales.

Lieberman y Cols, 1968, Mandel y Bigger, 1970, estudiaron los efectos de la lidocaina sobre las propiedades electrofisiológicas de los diferentes tejidos cardíacos y describen los siguientes cambios producidos por concentraciones equivalentes a las terapéuticas (2 mcg/ml).

-Ningún cambio en excitabilidad auricular y ventricular.

-Ningún cambio en conducción auricular y ventricular.

-Aumento en la duración del potencial de acción del músculo auricular.

-Disminución en la duración del potencial de acción de fibras de Purkinje y músculo ventricular.

-Disminución en el período refractario ventricular, pero no del auricular.

-Ningún cambio en el potencial de reposo.

-Ningún cambio en la amplitud del potencial de acción.

-Disminución del potencial de marcapaso (fase 4).

-Ningún cambio en la capacidad de respuesta de la membrana.

En un trabajo en donde se estudian los efectos de la lidocaina sobre la velocidad de salida de 42 KCL - en los diversos tipos de tejidos cardíacos, se observa que la lidocaina, a una concentración de 2 mcg/ml , acelera significativamente la salida de potasio de -- las fibras de Purkinje y de músculo ventricular, mientras que retarda ligeramente la velocidad de salida - en el tejido auricular (Kabela, 1973).

Resumiendo lo anterior se puede concluir que la lidocaina:

- 1.- Acelera la salida de potasio de las fibras ventriculares y de Purkinje y a su vez retarda la salida en el músculo auricular.
- 2.- Las concentraciones de lidocaina empleadas (2 mcg/ml) corresponden a las concentraciones encontradas clínicamente.
- 3.- La diferencia de respuestas de los diferentes tejidos a esta concentración, corresponde con las diferencias observadas con técnicas electrofisiológicas.-- Es decir, no tiene efecto sobre la duración del poten

cial de acción auricular, pero sí acorta importante--
mente los potenciales de fibras de Purkinje y de ven-
trículo.

4.- Las diferencias observadas en los estudios clíni-
cos, también corresponden, ya que la lidocaina es al-
tamente efectiva en las arritmias ventriculares, pero
no afecta a las arritmias auriculares.

5.- La disminución de la pendiente del potencial de -
marcapaso, así como el acortamiento de los potencia--
les de acción, puede explicarse por un aumento en la-
conductancia al potasio.

Todo lo anterior sugiere, que el mecanismo de ac--
ción de la lidocaina es aumentar la conductancia al -
potasio durante el potencial de acción (Arnsdorf y Bi-
gger, 1972). Esta es la razón por la que en esta te--
sis se le considera como prototipo de los antiarritmi-
cos del grupo II.

Es importante hacer notar que el mecanismo propues-
to va en contra de la clasificación de Vaughan-Willi-
ams (1970), en donde el autor propone que el mecanismo
de acción de esta droga es una disminución en la co--
rriente de sodio tanto en aurícula como en ventrículo.

Las diferencias podrían ser el resultado del uso de diferentes concentraciones de potasio en la solución del baño o de diferentes dosis de lidocaina.

2.1. Magnesio

En los últimos años se ha reportado que alteraciones en las concentraciones del magnesio extracelular pueden producir cambios electrofisiológicos y que los efectos del magnesio alto y bajo tienden a ser opuestos entre sí. Aparantemente estos efectos dependen del nivel extracelular del potasio. (Watanabe, Dreifus 1972; Massry, 1977).

En el caso de concentraciones altas de magnesio, se observan los siguientes cambios:

- Aumento en la amplitud del potencial de acción.
- Aumento en el potencial de reposo.
- Aumento en el dV/dt .
- Aumento en la duración del potencial de acción ventricular.
- Aumento en el tiempo de conducción A-V.
- Aumento en el período refractario efectivo.

En presencia de concentraciones bajas de magnesio, se observan los efectos opuestos, por ejemplo: dismi-

nución en la amplitud del potencial de acción, disminución del potencial de reposo y del dV/dt , etc.

La introducción del magnesio en este proyecto está basada en reportes recientes del efecto antiarrítmico de este ión en arritmias inducidas por sobredosificación digitálica (Ghani, Smith, 1974; Neff, Mendelssohn, Kim, Banach, Schwartz y Sellar, 1972). También se ha sugerido que la disminución plasmática de este ión aumenta la curación y severidad de las arritmias cardíacas en la intoxicación digitálica y se ha llegado a proponer una correlación inversa entre los niveles de magnesio y la intoxicación digitálica (Beller, 1974).

En ninguno de los estudios clínicos o experimentales publicados, se ha reportado el efecto de este ión sobre la excitabilidad y la conducción cardíaca, ya sea en corazones normales o intoxicados por digital. El único dato con el cual se cuenta hasta el momento, consiste en un grupo de experimentos preliminares del departamento de Fisiología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en el cual se ha demostrado que concentraciones de 3 a 5 mM de magnesio previenen las despolarizaciones que producen dosis tóxicas de di

gitálicos. De ser esto así, se esperaría que el magnesio mejorara la excitabilidad y la conducción de primidias por los digitálicos.

Como resultado de estas consideraciones, se decidió iniciar el estudio de los diferentes antiaritmicos, empezando con el ión magnesio, con el fin de valorar sus efectos sobre las propiedades fisiológicas, -- principalmente en la excitabilidad y la conducción deprimidas por la intoxicación digitálica.

En la tabla IV se comparan los efectos de dos de los grupos de agentes antiaritmicos sobre algunas propiedades fisiológicas del corazón, con los producidos por la intoxicación digitálica. Como se puede ver, con excepción del automatismo, todas las acciones del grupo I se sumarían a las de la intoxicación digitálica, con el consiguiente empeoramiento de la excitabilidad y la conducción cardíaca. En contraste, los antiaritmicos del grupo II, no afectan a la excitabilidad, ni a la conducción y tienen poco o ningún efecto sobre la conductancia al sodio, mientras que su efecto antiaritmico es más importante que los del grupo I.

Los efectos de estos dos grupos de compuestos su--

TABLA IV. ACCIONES DE VARIOS COMPUESTOS SOBRE ALGUNAS PROPIEDADES FISIOLÓGICAS

| ANTIARRITMICOS DEL GRUPO I | DOSIS TOXICAS DE DIGITALICOS | ANTIARRITMICOS DEL GRUPO II |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| ↓ g K | pérdida de potasio | ↑ g K |
| ↓ g Na | acumulación de sodio | → ↓ g Na |
| ↓ excitabilidad | ↓ excitabilidad | → excitabilidad |
| ↓ conducción | ↓ conducción | → conducción |
| ↓ automatismo normal | ↓ automatismo normal | ↓ automatismo normal |
| ↓ automatismo ectópico | ↑ automatismo ectópico | ↓ automatismo ectópico |

| | | |
|-----------|---------------|-------------|
| ↑ AUMENTO | ↓ DISMINUCION | → NO CAMBIO |
|-----------|---------------|-------------|

gieren que los del grupo II deberían ser los indicados para el tratamiento de la intoxicación digitálica.

A pesar de que estos conceptos son bastante evidentes, los agentes del grupo I siguen siendo frecuentemente utilizados y no existe hasta ahora ningún estudio adecuado que distinga entre el valor relativo que cada uno de estos agentes tiene.

IV.- M E T O D O S

IV. a. Método

Todos los experimentos se llevaron a cabo en perros de ambos sexos que pesaron entre 15 y 25 Kg. anestesados por vía endovenosa con 30-35 mg/Kg de pentobarbital sódico. La traquea de los animales fue conectada a una bomba de respiración artificial y los nervios vagos fueron disecados y cortados con el objeto de eliminar el componente vagal de la acción de los glicósidos cardíacos. El corazón fue expuesto a través de una toracotomía esternal media y suspendido en un saco pericárdico. Los experimentos se llevaron a cabo siguiendo el método clásico de medición de propiedades fisiológicas del corazón en el animal íntegro.

La figura 6 muestra un diagrama que indica la posi

ción de los electrodos que se emplearon. Como se muestra, ésta consistió en la colocación en línea recta de tres pares de electrodos auriculares y tres pares de electrodos ventriculares. Siendo el par de la derecha un par de electrodos de estimulación, el siguiente un par de electrodos de registro colocados cerca de los de estimulación y los de la izquierda también electrodos de registro, pero colocados lo más lejos posible del segundo par. Esta distribución fue semejante en la aurícula y el ventrículo derecho.

Por medio de un estimulador Grass S-8, acoplado a una unidad aisladora Grass SIU-4, el patrón de estimulación se mantuvo constante a una frecuencia de 3.5 p.p.s., con una intensidad de cuatro veces por arriba del umbral.

Una vez estabilizada la preparación se tomaron registros cada 15 minutos con un polígrafo Grass modelo 79-D.

En cada toma se midieron los siguientes parámetros:

- 1.- Curva de intensidad-duración auricular.
- 2.- Velocidad de conducción auricular.
- 3.- Período refractario auricular.

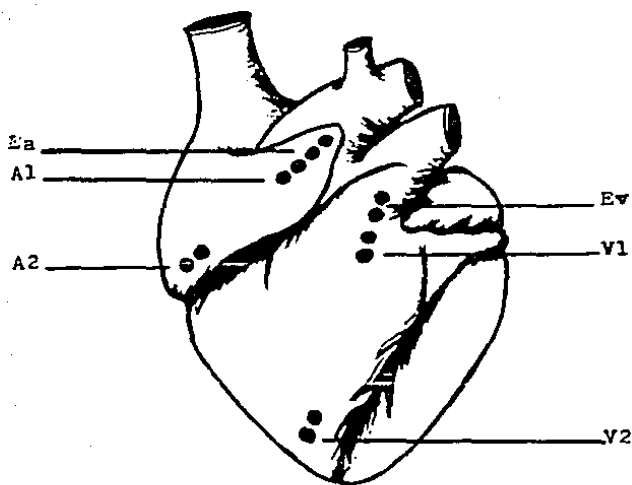


Figura 6. Esquema de la colocación de los electrodos de estimulación y registro.

Ea, electrodos de estimulación auricular.

A1, electrodos de registro auricular, cercanos a los de estimulación auricular.

A2, electrodos de registro auricular, lejanos a los de estimulación auricular.

Ev, electrodos de estimulación ventricular.

V1, electrodos de registro ventricular cercanos a los de estimulación ventricular.

V2, electrodos de registro ventricular lejanos a los de estimulación ventricular.

- 4.- Tiempo de conducción aurículo-ventricular.
- 5.- Período refractario nodal.
- 6.- Curva de intensidad-duración ventricular.
- 7.- Tiempo de conducción ventricular.
- 8.- Período refractario ventricular.

El objetivo de estos registros fue el de conocer el estado funcional del corazón mediante la evaluación de parámetros fisiológicos como la excitabilidad (a través de la curva de intensidad-duración), la conducción y período refractario. La importancia del estudio de estos parámetros es muy grande, ya que son modificados por múltiples drogas como los glicósidos cardíacos, -- los antiarrítmicos, etc.

IV.B. Protocolo experimental

Este proyecto consiste de tres fases experimentales: en la primera o de control, se llevaron a cabo diez experimentos en donde se cuantificaron los parámetros mencionados en el inciso anterior, a intervalos regulares durante varias horas con el fin de conocer los cambios temporales de la preparación en estas condiciones.

La segunda fase, o de intoxicación digitalica, consistió en la evaluación de las propiedades fisiológi--

cas, utilizando diferentes esquemas de administración de ouabaina. Esta tuvo el propósito de valorar los cambios que sufren las propiedades fisiológicas en los diferentes estadios de la intoxicación digitálica.

Los antiarrítmicos elegidos para este estudio fueron: la procainamida, la lidocaina y el magnesio. La elección de los dos primeros está basada, como ya se mencionó antes, en su probable mecanismo de acción y la frecuencia de su uso. Otra consideración importante en la elección de estos agentes fue que estos dos son los compuestos más ampliamente estudiados lo que facilita la interpretación de los resultados y elimina la necesidad de recurrir a extrapolaciones o suposiciones. Las razones para la elección del magnesio fueron ya discutidas arriba.

En la tercera y última parte del proyecto, se analizaron las acciones de los antiarrítmicos elegidos sobre la intoxicación digitálica, con el objeto de determinar cuales fármacos son los más "indicados", desde el punto de vista de la excitabilidad y la conducción cardíaca en el tratamiento de la intoxicación digitálica.

En todos los casos, tanto la presión arterial como la temperatura, eran medidas constantemente y sólo se incluyen los resultados obtenidos en animales en los que estos parámetros se mantuvieron dentro de los límites normales.

El análisis estadístico de los resultados de este trabajo fue realizado en una minicomputadora gráfica, Textronix 4051, usando los programas de la biblioteca de Estadística Tektronix.

R E S U L T A D O S

Experimentos Control

En esta primera fase del proyecto se estudió, en un grupo de animales control, el curso temporal de las propiedades fisiológicas del corazón que serán valoradas en este trabajo. Para esto, se obtuvieron curvas intensidad-duración, tanto auriculares como ventriculares, se determinó la velocidad de conducción auricular y los tiempos de conducción tanto aurículo-ventricular (A-V), como ventricular y se midió el período refractario funcional de las aurículas, el nodo A-V y el ventrículo. Todas estas determinaciones se repitieron cada 20 minutos, durante un mínimo de cuatro horas. En to-

dos los casos, las mediciones se llevaron a cabo en -- presencia de estimulación condicionante constante, a -- una frecuencia de 3.5/seg.

Los resultados obtenidos en este grupo de experimentos mostraron que todas las propiedades estudiadas se-- mantienen estables, durante todo el período de cuatro-- a cinco horas. Todos los parámetros valorados siguie-- ron un patrón muy constante y, en ningún caso, se obtu-- vieron diferencias estadísticamente significativas en-- tre cada una de las determinaciones tomadas a los di-- versos tiempos.

Intoxicación Digitálica

Esta fase del estudio fue diseñada con el objeto de valorar varios problemas: el primer punto que se analizó, fue la elección de un modelo de intoxicación digi-- tálica que permitiera valorar los cambios en excitabi-- lidad y conducción, sin la interferencia de arritmias-- severas, que harían imposible estas determinaciones. -- Dentro de los modelos de intoxicación digitálica des-- critos en la literatura, existen dos tipos de método -- de intoxicación, en uno se inyecta una primera dosis -- en bolo, la cual es seguida de una o más administraciones

nes de dosis más pequeñas hasta que se logra el grado de intoxicación que se desea. El otro método consiste en la administración del digitálico en forma de infusión continua, la cual se ajusta para infundir la dosis letal media en una, dos tres, o más horas, dependiendo del tipo de fenómeno que se intente estudiar.

En vista de que para este proyecto se requiere de un modelo que permita cuantificar los efectos de los glicósidos cardíacos sobre la excitabilidad y la conducción sin que se produzcan arritmias severas, en varias series de experimentos preliminares se exploraron varias combinaciones de dosis, hasta que se encontraron las combinaciones que ofrecían mayores ventajas.

De los métodos de intoxicación digitálica mediante la administración de bolos, la única combinación que permitió la cuantificación de los efectos de los digitálicos sobre la excitabilidad y la conducción fue la inyección inicial de ouabaina en dosis de 45 mcg/Kg seguida 60 minutos después por 15 mcg/Kg adicionales. Este protocolo produjo cambios significativos en la excitabilidad auricular, pero no se encontraron diferencias consistentes en la conducción auricular ni en la

excitabilidad y conducción ventriculares. Por estas razones este modelo se empleó en el estudio de uno de los agentes antiarrítmicos, cuyos resultados serán discutidos más adelante. La inyección de dosis mayores de ouabaina se acompañaban siempre de arritmias severas que impidieron la medida de estos parámetros.

Como resultado de estos hallazgos, se decidió valorar los métodos de infusión continua y, después de varias series de experimentos preliminares se concluyó que el modelo de infusión continua de ouabaina a una dosis de 0.55 mcg/Kg/min, que resultaba en tiempos de muestra de alrededor de tres horas, era el que presentaba los cambios más acentuados en excitabilidad y conducción, antes de que se iniciaran las arritmias severas. Por estas razones, este modelo fue el que se empleó para valorar los efectos de los tres agentes antiarrítmicos estudiados en este proyecto. Los detalles del curso temporal de los diversos parámetros bajo la acción de la infusión de ouabaina serán descritos en la siguiente sección.

Influencia de tres agentes antiarrítmicos sobre los efectos de la intoxicación digitálica en la excitabili

dad auricular.

La figura 7 resume los resultados obtenidos en tres grupos de diez animales cada uno, en los que se estudiaron los efectos de la administración en forma de bolos, de dosis tóxicas de ouabaina, tanto en condiciones control como con infusiones continuas de cloruro de magnesio.

En el panel A se ilustran los efectos de la ouabaina sobre la excitabilidad auricular, en condiciones control. En este y en todos los demás grupos de experimentos en los que se estudió la excitabilidad, se valoró ésta a través de las curvas de intensidad-duración; sólo lo que para facilitar, tanto el análisis estadístico de los efectos de los diversos fármacos sobre este parámetro, como su expresión gráfica, se decidió comparar sólo un punto de estas curvas. En todos los casos, el punto usado corresponde al voltaje umbral con una duración de 0.4 msec. La elección de este valor no fue arbitraria, sino que en la mayor parte de las curvas intensidad-duración de control, la cronaxia se encontró muy cerca de los 0.4 msec. En vista de que se acepta, en general, que la cronaxia es un indicador --

EXCITABILIDAD AURICULAR

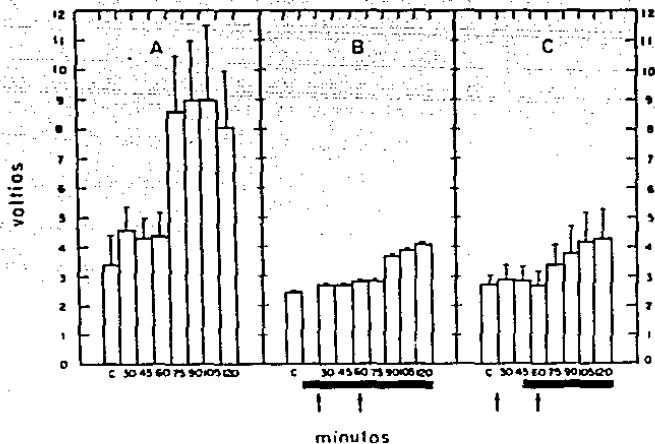


Figura 7. Alteraciones en la excitabilidad auricular inducidos por la administración de ouabaina en bolos y la influencia del magnesio. En todos los casos se administraron dos dosis de ouabaina 45 y 15 mcg/Kg con un intervalo de 60 minutos entre cada dosis. Las flechas señalan el momento de la inyección. En todos los paneles, la barra marcada con "C" corresponde a los valores control, los números indican el tiempo después de la inyección de ouabaina. El panel A, resume los efectos de la ouabaina en el grupo control. El panel B, ilustra la influencia del magnesio (barra inferior) administrado éste en infusión continua en dosis de .44, .22, .11 mM/min. durante 60 minutos cada una. Esta infusión se inició 15 minutos antes de la administración del digitálico. En el panel C, se muestra una infusión de magnesio en dosis de .88, .44 y .22 mM/min. (barra obscura) iniciada 45 minutos después de administrar la primera dosis de ouabaina.

muy fiel de la excitabilidad de un tejido, toda la - -
cuantificación y el análisis estadístico de los cam- -
bios en excitabilidad se hicieron utilizando este va--
lor.

La barra marcada con "c" corresponde al umbral obten
nido en condiciones control. El minuto cero correspond
de con la inyección de un bolo con 45 mcg/Kg de ouabain
na. Como puede verse, esta dosis del digitálico produj
jo un aumento no significativo en el umbral de la auríf
cula. La administración en el minuto sesenta de una -
dosis adicional de 15 mcg/Kg de ouabaina, produjo una-
marcada disminución de la excitabilidad auricular, que
se manifiesta como un aumento en el umbral. Estos camb
bios fueron estadísticamente significativos (pc.001).-
Las determinaciones de excitabilidad sólo se siguieron
hasta el minuto 120, debido a que después empezaban a-
aparecer arritmias severas.

En los páneces "B" y "C" se muestran los efectos de
infusiones continuas de cloruro de magnesio sobre las-
acciones de los digitálicos en la excitabilidad auricul
lar. Las dosis de cloruro de magnesio en el grupo ex-
perimental del panel B fueron 0.44, 0.22 y 0.11 mM/min.

Cada una de las concentraciones fue infundida durante una hora. Las dosis en el panel "C" fueron de 0.88, - 0.44 y 0.22 mM/min, con una duración de 20 minutos para la primera y una hora para las otras dos. La elección de estas dosis de cloruro de magnesio se basó en dos series de experimentos aún inéditos del Departamento de Fisiología del Instituto de Cardiología (E. Kabela, comunicación personal). La primera de éstas consiste de un grupo de experimentos en fibras aisladas de Purkinje de perro, en las que se ha demostrado que cuando se agregan concentraciones entre 2.5 y 5.0 mM de cloruro de magnesio a la solución de Krebs, éste previene la despolarización que habitualmente se produce con dosis tóxicas de digitálicos. La otra serie de experimentos fueron hechos en el perro íntegro, probando diversas combinaciones de dosis de infusión continua de cloruro de magnesio, hasta encontrar aquellas que aumentaban los niveles plasmáticos de magnesio a cifras entre 2.5 y 4.0 mM/litro. En estos estudios se encontró que la combinación de 0.44, 0.22 y 0.11 mM/min aumentaban el magnesio a los niveles deseados en 15 a 25 minutos, para mantenerse después estables. Tam

bién se demostró que la infusión de 0.88 mM/min por 30 minutos, seguida de 0.44 y 0.22 mM/min durante una hora cada una, producía el aumento deseado en cinco a diez minutos y mantenía estable este nivel durante el resto de los experimentos.

En el panel "B" se resumen los resultados obtenidos en un grupo de animales expuesto a las mismas dosis de ouabaina que se ilustran en el panel "A", pero tratado simultáneamente con una infusión continua de cloruro de magnesio, con la combinación de 0.44, 0.22 y 0.11 mM/min. En estos casos, la infusión de cloruro de magnesio se inició 15 minutos antes de la administración de la primera inyección de ouabaina. Como puede observarse claramente, el pretratamiento con cloruro de magnesio previene casi por completo la depresión de la excitabilidad que los digitálicos producen habitualmente. Como era de esperarse, todos los valores son significativamente diferentes a los del grupo control -- (pc.001).

En el panel "C" se incluyen los resultados de otro grupo experimental, también tratado con las mismas dosis de ouabaina que el grupo control y, que recibió --

otra vez cloruro de magnesio, pero ahora no se inició la infusión antes de la ouabaina, como en el grupo anterior, sino que se inició la infusión 45 minutos después de administrarse la primera dosis del digitálico. La combinación de magnesio que se utilizó fue la de -- 0.88, 0.44 y 0.22 mM/min. La figura muestra claramente que este tipo de intervención también reduce importantemente los efectos depresores del digitálico. Como en el grupo anterior, en éste los valores también son significativamente más bajos que en el control (p<.001).

En los dos grupos tratados con magnesio, sólo se incluyeron en la gráfica las determinaciones hasta los 120 minutos, ya que estos son los datos que se lograron obtener en el grupo control, pero en éstos fue posible obtener medidas durante una a dos horas adicionales, ya que el magnesio no sólo modifica los efectos de la ouabaina sobre la excitabilidad sino que también ejerce un importante efecto antiarrítmico.

La información acerca de los efectos del magnesio sobre la conducción auricular y la excitabilidad y la conducción ventricular no se incluye en las ilustraciones de este trabajo ya que no se observaron cambios. -

Como se mencionó arriba, con este modelo de intoxicación en condiciones control, no se logró producir cam bios significativos en estos parámetros, por lo que no es sorprendente que el magnesio no haya ejercido efecto.

La figura 8 incluye los resultados obtenidos en cuatro grupos de diez experimentos cada uno, en los que se utilizó el segundo modelo de intoxicación digi tálica, o sea la infusión continua de 0.55 mcg/Kg/min de ouabaina. Con el objeto de disminuir la variabili dad en la sensibilidad de los diversos animales a los digitálicos, los resultados obtenidos con este modelo de intoxicación se expresan en tanto por ciento de la dosis letal.

El panel superior izquierdo resume los efectos de la infusión continua del digitálico sobre la excitabi lidad auricular, en el grupo de experimentos control. Como se puede apreciar, a partir del 50% de la dosis letal, la ouabaina produce un aumento progresivo en el umbral de la aurícula.

En el panel superior derecho se ilustran los resul tados obtenidos en un grupo de animales tratados con

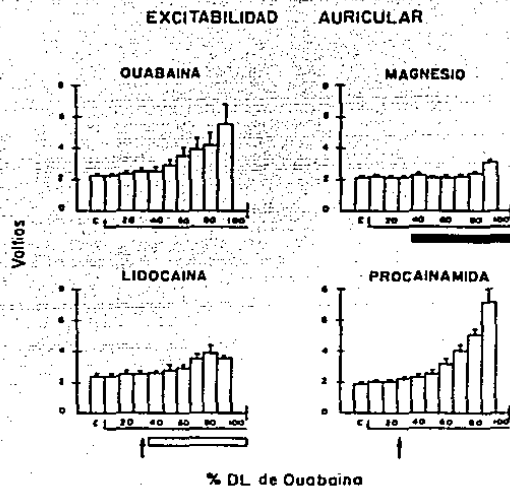


Figura 8. Efectos de la ouabaina sobre la excitabilidad auricular y la influencia de tres agentes antiarrítmicos. En todos los casos se administró ouabaina en infusión continua (línea inferior). La primera barra de cada panel, marcada con la letra "C" corresponde a los valores -- control y los números al tanto por ciento de la dosis letal de ouabaina. La gráfica superior izquierda resume los efectos de la ouabaina en el grupo control. La gráfica superior derecha ilustra la influencia del -- magnesio, administrado en infusión continua (barras oscuras). La gráfica inferior izquierda ilustra la acción de la lidocaína administrada -- en bolo y posteriormente en infusión continua (flecha y barras respectivamente). La gráfica inferior derecha muestra el efecto de la procainamida, administrada en bolo (flecha).

la misma infusión de ouabaina y con una infusión de cloruro de magnesio (barra oscura) con la combinación de 0.88, 0.44 y 0.22 mM/min. La infusión de magnesio se inició 35 minutos después que la de ouabaina. Como puede verse, el cloruro de magnesio eliminó casi por completo los efectos del digitálico. Todos los valores, a partir del 50% de la dosis letal, fueron significativamente menores que los del control (p<0.01).

En el panel inferior izquierdo se muestran los datos obtenidos en los animales tratados con ouabaina y lidocaína. La lidocaína se administró en un bolo con 2 mg/Kg (flecha) seguido, cinco minutos después, por una infusión continua de lidocaína en dosis de mcg/Kg/min (barra clara). Puede observarse como la lidocaína, a pesar de que no tiene efectos tan marcados como el magnesio, produce una disminución en los efectos del digitálico, lo cual es sólo claramente significativa en los valores correspondientes al 90% de la dosis letal (p<0.005).

El panel inferior derecho corresponde al grupo de experimentos que fueron expuestos al digitálico más 5 mg/Kg de procainamida (flecha). A diferencia de los

dos grupos anteriores, la gráfica muestra claramente - como la inyección de este agente acentúa el efecto depresor de los digitálicos, ya que la administración de procainamida produce un mayor aumento en el umbral.

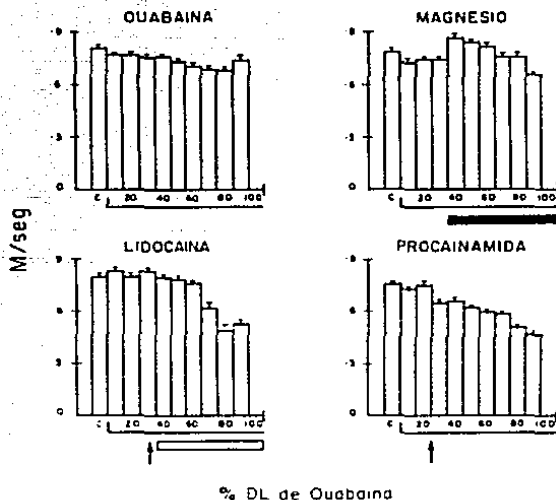
Influencia de tres agentes antiarrítmicos sobre los -- efectos de la intoxicación digitálica en la conducción auricular.

La figura 9 resume los resultados obtenidos en los mismos grupos de experimentos que se mostraron en la figura 8, pero en este caso se ilustran los cambios -- producidos en la velocidad de conducción auricular.

La gráfica superior izquierda incluye los datos del grupo control y como puede observarse, el digitálico - produce una disminución discreta pero progresiva de la velocidad de conducción auricular. Es claro que esta disminución no es tan acentuada como la de la excitabi- lidad, pero a pesar de eso, los valores correspondien- tes al 60, 70 y 80% de la dosis letal son significati- vamente menores que en el control (p .01).

En la gráfica superior derecha se ilustran los re- sultados obtenidos en los animales tratados con magne- sio y ouabaina. Al igual que con la excitabilidad au- ricular, la infusión de cloruro de magnesio impide la-

VELOCIDAD DE CONDUCCION AURICULAR



% DL de Ouabaina

Figura 9. Cambios en la velocidad de conducción auricular inducidos por la ouabaina y la influencia de tres agentes antiarrítmicos. En todos los casos se administró ouabaina en infusión continua (línea inferior). La primera barra de cada panel, marcada con la letra "C" -- corresponde a los valores control y los números al tanto por ciento -- de la dosis total de ouabaina. La gráfica superior izquierda resume los efectos de la ouabaina en el grupo control. La gráfica superior -- derecha ilustra la influencia del cloruro de magnesio, administrado -- en infusión continua (barra oscura). La gráfica inferior izquierda -- muestra la acción de la lidocaína administrada en bolo y posteriormente -- en infusión continua (flecha y barra respectivamente). La gráfica -- inferior derecha ilustra el efecto de la procainamida administrada en -- bolo (flecha).

depresión producida por los digitálicos. Los valores obtenidos con el 40, 50, 60, 70 y 80% de la dosis letal fueron significativamente mayores que en el control (p .01).

En las dos gráficas inferiores se puede ver claramente que tanto la lidocaína como la procainamida aumentan de manera importante la depresión que producen los digitálicos en la velocidad de conducción auricular. En ambos grupos los datos correspondientes a dosis letales mayores del 60% fueron significativamente menores que en el control (p .01).

Influencia de tres agentes antiarrítmicos sobre los efectos de la intoxicación digitálica en la excitabilidad y la conducción ventricular.

Las figuras 10 y 11 resumen los resultados obtenidos en los mismos grupos de experimentos discutidos en las últimas dos secciones, pero éstas corresponden a los efectos de la ouabaina y los agentes antiarrítmicos sobre la excitabilidad y la conducción ventricular.

Las gráficas superiores de la figura 10 muestran -- que la ouabaina en condiciones control no produjo cambios consistentes, estables y significativos sobre la excitabilidad ventricular y consecuentemente, el trata

EXCITABILIDAD VENTRICULAR

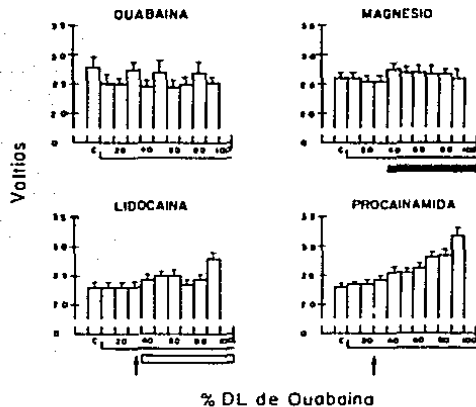


Figura 10. Alteraciones en la excitabilidad ventricular inducidas por la ouabaina y la influencia de tres agentes antiarrítmicos. En todos los casos se administró ouabaina en infusión continua (línea inferior). La primera barra de cada panel, marcado con la letra "C" corresponden a los valores control y los números al tanto por ciento de la dosis letal de ouabaina. La gráfica superior izquierda resume los efectos de la ouabaina en el grupo control. La gráfica superior derecha ilustra la influencia del magnesio, administrado en infusión continua (barra oscura). La gráfica inferior izquierda representa la acción de la lidocaina administrada en bolo y posteriormente en infusión continua (flecha y barra respectivamente). La gráfica inferior derecha ilustra el efecto de la procainamida administrada en bolo (flecha).

TIEMPO DE CONDUCCION VENTRICULAR

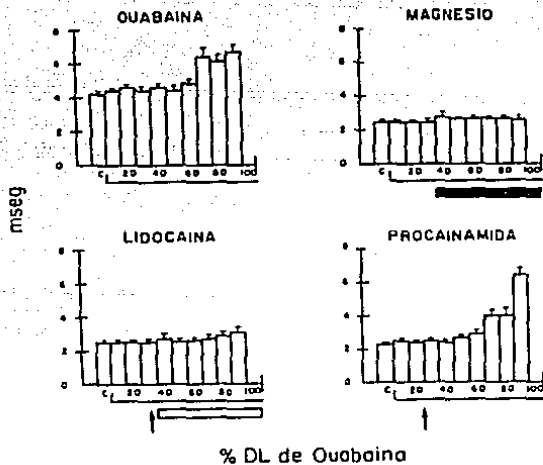


Figura II. Cambios en el tiempo de conducción ventricular inducidos por la ouabaina y la influencia de tres agentes antiarrítmicos. En todos los casos se administró ouabaina en infusión continua (línea inferior). La primera barra de cada panel marcada con la letra "C" -- corresponde a los valores control y los números al tanto por ciento -- de la dosis letal de ouabaina. La gráfica superior izquierda corresponde a los efectos de la ouabaina en el grupo control. La gráfica superior derecha muestra la acción del magnesio, administrado en infusión continua (barra obscura). La gráfica inferior izquierda ilustra la acción de la lidocaina administrada en bolo y posteriormente en infusión continua (flecha y barra respectivamente). La gráfica inferior derecha resume el efecto de la procainamida administrada en bolo (flecha) sobre el tiempo de conducción ventricular.

miento con cloruro de magnesio tampoco produjo ningún cambio significativo.

La gráfica izquierda señala como la lidocaína acenúa el efecto depresor de los digitálicos, pero sólo cuando ya se ha administrado el 90% de la dosis letal (p .05). En contraste, la gráfica inferior derecha -- ilustra claramente como la procainamida produce una -- marcada depresión en la excitabilidad ventricular, la que empieza a manifestarse desde el 60% de la dosis le tal de ouabaina (p 0.01).

La gráfica superior izquierda de la figura 11 co-- rresponde a los valores obtenidos en condiciones con-- trol y como puede verse, la ouabaina en estas condicion es produce una depresión de la conducción ventricular, que se manifiesta como un aumento en el tiempo de conducción ventricular que aparece una vez que se ha in-- yectado el 70% de la dosis letal del digitálico. La -- gráfica superior derecha muestra como la infusión de -- cloruro de magnesio elimina por completo este efecto -- de la ouabaina (p .001).

En la gráfica inferior izquierda puede verse como -- la lidocaína elimina también casi por completo este --

efecto depresor. En contraste con los otros dos agentes, en la gráfica inferior derecha puede notarse que la procainamida acentúa marcadamente el efecto depresor de los digitálicos.

Efectos de los agentes antiarrítmicos sobre el patrón de la intoxicación digitálica.

A pesar de que el propósito de este trabajo es el de estudiar la interacción entre los agentes antiarrítmicos estudiados y la ouabaina, sobre la excitabilidad y la conducción de las aurículas y los ventrículos, es importante mencionar cuales fueron los efectos de estos agentes sobre algunas otras manifestaciones de la intoxicación digitálica.

En todos los animales intoxicados con ouabaina, que no recibieron ningún otro fármaco, los experimentos -- terminaron en fibrilación ventricular. En contraste, en los animales que fueron tratados con los diversos -- agentes antiarrítmicos se encontró una proporción que -- terminaron en paro. Esto fue más acentuado en los ani -- males tratados con magnesio o con lidocaína, en los -- que en más del 80% de los casos, la muerte fue en paro -- cardíaco. En los perros que recibieron procainamida, --

el 40% de ellos terminaron en paro. Otra diferencia - que se encontró fue en lo que se refiere a la dosis letal, la que aumentó discretamente en los animales tratados con magnesio o lidocaína, pero disminuyó en los que recibieron procainamida.

Seguramente la diferencia más notable se encontró en los tiempos de aparición de arritmias severas, ya - que mientras que en los animales control éstas apare--cían después del 50% a 60% de la dosis letal, en los - que recibieron los tres agentes antiarrítmicos, la apa--rición de éstas se retrasó considerablemente, por lo - menos hasta el 75-80% de la dosis letal.

En lo que se refiere a la conducción aurículo-ven--tricular, ninguno de los tres agentes modificó importan--tamente los cambios producidos por la ouabaina en con--diciones control.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Se acepta generalmente que uno de los problemas -- más importantes de la intoxicación digitálica severa, - es la depresión que los glicósidos cardíacos producen sobre la excitabilidad y la conducción de los diversos tejidos cardíacos. Adicionalmente, está bien documen-

tado que algunos de los agentes antiarrítmicos que se emplean en su tratamiento deprimen la excitabilidad y la conducción. En este respecto existe cierta controversia, ya que mientras algunos autores afirman que todos los antiarrítmicos incluidos en los grupos I y II de la tabla III afectan el canal de sodio (Vaughan-Williams, 1970), otros señalan que los agentes del grupo II prácticamente no afectan a la corriente de sodio -- (Lieberman y Cols. 1968, Eigger y Hoffman, 1980, Hoffman, Rosen y Wit, 1975). A pesar de toda esta información, hasta la fecha no se ha intentado sentar alguna base para el uso de los agentes antiarrítmicos en el tratamiento de la intoxicación digitálica y el resultado es que se emplean casi todos y que la decisión muchas veces se toma sobre la base de cual es el que está "de moda" en ese momento. Como es de suponerse, -- esto da lugar a una gran variabilidad en los resultados que relatan los diversos grupos y es quizá una de las causas que explica el gran índice de mortalidad -- que se encuentra en la intoxicación digitálica severa (Eigger, 1980; Smith y Braunwald, 1980). Los resultados obtenidos en este trabajo permiten sentar bases --

farmacológicas sólidas que indiquen cuales agentes antiarrítmicos son los más adecuados para el tratamiento de la intoxicación digitálica y señalen además los que no debieran ser usados.

En los experimentos de la primera fase de este proyecto se demostró, que en las condiciones de nuestro - laboratorio, los valores de excitabilidad y conducción auriculares y ventriculares no se modificaban durante el intervalo de tiempo que duran los experimentos en - los que se valoran los diversos fármacos. Estos resultados, desde luego, validan los hallazgos del resto -- del estudio.

Los resultados obtenidos en los experimentos de la segunda fase del proyecto, además de haber permitido - encontrar el modelo más adecuado para este estudio, -- confirmaron una serie de hallazgos reportados en la literatura. En relación a esto último, los puntos más - importantes fueron los siguientes:

En todos los grupos en los que se ensayaron las diversas combinaciones de ouabaina, ya sea en bolos o en infusión continua, se observó tal como había sido des- crito anteriormente (Méndez y Méndez, 1957), que la --

excitabilidad y la conducción auriculares se deprimen mucho antes que en el ventrículo y que la excitabilidad es más sensible que la conducción auricular. También se confirmaron los hallazgos de Moe y Méndez (1951) ya que en el ventrículo la aparición de extrasístoles coincide con el inicio en la depresión de la excitabilidad. Otra observación que se confirmó fue que la conducción ventricular se afecta antes que la excitabilidad ventricular, lo que quizá esté reflejando una acción de los digitálicos sobre las fibras de conducción ventricular. (Moe y Farah, 1975).

Estas características de las respuestas de los diversos tejidos cardíacos a los digitálicos, explican las dificultades enfrentadas en este trabajo para encontrar un modelo que permitiese el estudio de los efectos de los antiarrítmicos sobre la excitabilidad y la conducción deprimida por los glicósidos cardíacos. De hecho, como se describió antes, el modelo de inyección de bolos sólo produce cambios significativos en la excitabilidad auricular y en el modelo de infusión continua no se logró mostrar una depresión clara de la excitabilidad ventricular en los experimentos control.

Las dosis empleadas de lidocaína son las que se emplean terapéuticamente en el hombre y está bien documentado, que estas concentraciones no producen cambios importantes en la excitabilidad y la conducción en el corazón (Bigger, 1980; Lieberman y cols., 1968; Bigger y Heissenbuttel, 1969; Mandel y Bigger, 1979; Koch-Weser 1971; Hoffman, Rosen y Wit, 1975; Bigger y Hoffman, 1980).

La dosis usada de procainamida, también es la que se emplea terapéuticamente, pero a diferencia de la lidocaína, ésta sí produce un cierto grado de depresión en la excitabilidad y la conducción (Cabrera, Zapata y Méndez, 1951; Bigger y Heissenbuttel, 1969; Koch-Weser, 1971; Bigger, 1980).

Con respecto al cloruro de magnesio, no existe nigún reporte en la literatura que estudie sus efectos sobre la excitabilidad y la conducción cardíacas, pero en los experimentos inéditos de este Departamento antes mencionados (E. Kabela, comunicación personal) se ha demostrado que los niveles plasmáticos que se alcanzan con las infusiones utilizadas no modifican estos parámetros. Los resultados resumidos en la figura 10 confirman estas observaciones, ya que en sus gráficas-

se muestra como la ouabaina en condiciones control no afecta a la excitabilidad ventricular y, la infusión de cloruro de magnesio y ouabaina tampoco producen ninguna alteración.

Como ya se ha dicho, la decisión de estudiar las acciones del cloruro de magnesio sobre la excitabilidad y la conducción fue tomada en base a una serie de experimentos inéditos (E. Kabela, comunicación personal), en los que se demostró que cuando se infundían dosis tóxicas de glicósidos cardíacos, a preparaciones aisladas de fibras de Purkinje de perro, al mismo tiempo que se les exponía a concentraciones de cloruro de magnesio entre 2.5 y 5.0 mM, se prevenía la despolarización que producen habitualmente los digitálicos. Esto permitió proponer como hipótesis de trabajo, que si el fenómeno ocurría también en el animal intacto, el magnesio debería impedir que los digitálicos afectaran la excitabilidad y la conducción cardíacas.

Los resultados que se incluyen en el panel "B" de la figura 7 confirman esta hipótesis, ya que como es evidente en la gráfica, el previo tratamiento con cloruro de magnesio impide que la ouabaina produzca los -

cambios que se ilustran en el panel "A", que corresponden al grupo control. En relación a este sorprendente efecto del magnesio, una de las preguntas más importantes que había que contestar, era si éste solo ejercía sus efectos cuando se le usaba como pretratamiento, o si también era capaz de actuar una vez que el digitálico ya había producido sus acciones depresoras. Los experimentos que se muestran en el panel "C" de la figura 7 contestan esta pregunta, ya que como puede apreciarse, al iniciarse la infusión de cloruro de magnesio 45 minutos después de la primera inyección del digitálico, se sigue revirtiendo el efecto depresor de los glucósidos.

Vale la pena hacer énfasis sobre este último grupo de experimentos, ya que los resultados obtenidos en ellos sugiere que el magnesio puede ser de utilidad en condiciones clínicas.

En vista de que el método de inyecciones únicas de ouabaina sólo mostraba cambios claros en la excitabilidad auricular, se decidió hacer el estudio comparativo entre los tres agentes antiarrítmicos en el modelo de infusión continua, ya que éste producía cambios más --

marcados y se afectaban más parámetros.

Las figuras 9 a 11 ilustran los efectos comparativos de estos agentes sobre las diversas propiedades valoradas y su análisis muestra claramente que en un extremo se encuentra el magnesio, que elimina casi por completo los efectos depresores de la ouabaina, mientras que en el otro se encuentra la procainamida, la que acentúa marcadamente la depresión causada por los digitálicos. La lidocaína muestra un comportamiento intermedio, más cercano al del magnesio que al de la procainamida, ya que sólo aumenta importantemente el efecto sobre la conducción auricular, mientras que disminuye el resto de los efectos depresores.

La tabla V resume los resultados de este trabajo y señala cuáles son los efectos del digitálico por sí mismo, cuáles los del antiarrítmico, así como el efecto que resulta de la interacción de la ouabaina con los diversos agentes.

Las bases iónicas de las interacciones entre la ouabaina y el magnesio y la procainamida, son relativamente fáciles de entender. Las de la lidocaína no resultan claras y sólo se puede especular sobre lo que -

TABLA V. INFLUENCIA DE TRES AGENTES ANTIARRITMICOS SOBRE LOS EFECTOS DEPRESORES DE LA INTOXICACION DIGITALICA.

| PARAMETRO | INTOXIC. DIGITALICA | | MAGNESIO | EFFECTO RESULTANTE |
|-----------------------------------|---------------------|---|--------------|--------------------|
| EXCITABILIDAD AURICULAR | ◻ | + | → | → |
| EXCITABILIDAD VENTRICULAR | ↓ | + | → | → |
| VELOCIDAD DE CONDUCCION AURICULAR | ↓ | + | → | → |
| TIEMPO DE CONDUCCION VENTRICULAR | ↑ | + | → | → |
| PARAMETRO | INTOXIC. DIGITALICA | | LIDOCAINA | EFFECTO RESULTANTE |
| EXCITABILIDAD AURICULAR | ◻ | + | → | → ↓ |
| EXCITABILIDAD VENTRICULAR | ↓ | + | → | → ↓ |
| VELOCIDAD DE CONDUCCION AURICULAR | ↓ | + | → | → ↓ |
| TIEMPO DE CONDUCCION VENTRICULAR | ↑ | + | → | → ↓ |
| PARAMETRO | INTOXIC. DIGITALICA | | PROCAINAMIDA | EFFECTO RESULTANTE |
| EXCITABILIDAD AURICULAR | ◻ | + | ↓ | → |
| EXCITABILIDAD VENTRICULAR | ↓ | + | ↓ | → |
| VELOCIDAD DE CONDUCCION AURICULAR | ↓ | + | ↓ | → |
| TIEMPO DE CONDUCCION VENTRICULAR | ↑ | + | ↑ | → |

↑ aumento ↓ disminución → ningun cambio

* El grosor de las flechas representa la magnitud del cambio.

quizá esté ocurriendo. En relación a los efectos de la ouabaina, está bien demostrado, que la depresión que produce sobre la excitabilidad y la conducción es secundaria a la despolarización que produce. Dicha despolarización es secundaria a una inhibición de la bomba de sodio (Moe y Parsh, 1975; Bigger y Hoffman, 1970).

La despolarización a su vez, determina una inactivación del canal de sodio, la que será tan acentuada como sea la despolarización. Desde el punto de vista iónico, el efecto del magnesio es sencillo de explicar, ya que al impedir éste la despolarización inducida por los digitálicos, eliminará de esta manera la inactivación del canal rápido de sodio mantendrá sin cambios la excitabilidad y la conducción. El mecanismo por el cual el magnesio previene la despolarización es completamente desconocido y, hasta el momento no se tienen datos ni siquiera para poder especular.

En relación a las bases iónicas de la interacción entre la procainamida y la ouabaina, aquí también el mecanismo es sencillo de entender. Está bien demostrado que la procainamida disminuye la conductancia del

canal rápido de sodio y, este efecto se exagera a medida que el potencial de reposo es menos negativo (Bigger y Hoffman, 1980; Bigger, 1980). En otras palabras, la procainamida en condiciones normales afecta ligeramente la permeabilidad de la membrana de sodio y, al despolarizarse la célula, este efecto sobre la permeabilidad se hace mucho más acentuado, lo que se manifestará como una disminución en la amplitud y la velocidad de despolarización del potencial de acción y esta a su vez causará una disminución en la excitabilidad y en la velocidad de conducción.

Los resultados obtenidos con la lidocaína son en realidad muy sorprendentes, ya que lo que se esperaba era que no modificara la acción de los digitálicos, pero el que produzca un aumento en la excitabilidad deprimida por la ouabaina es completamente inesperado. No es posible proponer algún mecanismo iónico que explique esta interacción, ya que toda la evidencia que se tiene hasta el momento señala que la lidocaína no afecta al potencial de reposo, ya sea en condiciones control o en presencia de intoxicación digitálica. Adicionalmente, existe evidencia que sugiere que la lido-

caína en células parcialmente despolarizadas por hipoxia, afecta de manera importante al canal rápido de sodio de una forma semejante a la procainamida (Bigger y Hoffman, 1980; Bigger, 1980). En vista de estos datos, no es posible entender cual podría ser el mecanismo iónico que explique este efecto y lo único con lo que se podría especular, para explicar estos resultados, es que éstos fueran secundarios a los cambios en la resistencia de la membrana, que se sabe que la lidocaína -- produce (Bigger, 1980). Esto implicaría que la disminución en la resistencia que se produce con este agente -- contrarrestaría el efecto depresor del digitálico, pero como antes se dijo, esto es sólo una explicación especulativa.

El hecho de que ninguno de estos agentes haya tenido efectos sobre las acciones de la ouabaina en el nodo aurículo-ventricular no es sorprendente, ya que está bien demostrado que los efectos del digitálico sobre el nodo A-V están mediados por el vago y el simpático, y ninguno de los agentes empleados tiene acciones autonómicas importantes.

Independientemente de los puntos específicos que -

ya se han discutido, las tres conclusiones más importantes que se pueden obtener de estos resultados son:-

1) Mediante el estudio cuidadoso y sistemático de los diversos agentes antiarrítmicos, es posible seleccionar con bases farmacológicas sólidas, aquéllos que deban usarse en el tratamiento de la intoxicación digitálica. 2) El cloruro de magnesio podría ser de gran utilidad en el tratamiento de algunos pacientes con intoxicación digitálica severa en los que ya están afectadas la excitabilidad y la conducción ventricular. 3) La procainamida y probablemente el resto de los medicamentos del grupo I, no deberían ser usados para tratar enfermos intoxicados con digital.

VII. BIBLIOGRAFIA

- Arnaud C. (1888). Sur la matiere cristallisée active de fleches empoisonnées de comalis extralle du bois - ouabaino, Compt. rend Acad. Sci. Paris, 106: 1011.
- Arnsdorf, M.K., Bigger, J.T. (1972). Effect of lidocaine hydrochloride on membrane conductance in mammalian cardiac Purkinje fibers. J. Clin. Invest. 51: -- 2252-2263.
- Arora, R.B. y Madan, B.R. (1956). Antiarrhythmics. VI. Ajmaline and serpentine in experimental cardiac arrhythmias. J. Pharmacol. exp. Ther. 117: 62-67
- Basset, L.A., Hoffman, B.F. (1971). Antiarrhythmic -- drugs; electrophysiological actions. Ann. Rev. Pharmacol. 11: 143-188.
- Beller, J. (1974). Correlation of serum magnesium levels and cardiac digitalis intoxication. Am. J. Cardiol. 33: 225-229.
- Bellet, G.A., Smith, T.W., Abelmar, W.H. (1971). Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlation. New. Engl. J. Med. 248: 989-1025.
- Bigger, J. (1980). Mechanisms and diagnosis of arrhythmias. Managements of arrhythmias. pp. 630-743. in: E. Braunwald, Heart Disease. Saunders Co. Philadelphia.
- Bigger, J.T. and Heissenbuttel R.H. (1969). The use of Procaineamide and lidocaine in the treatment of cardiac arrhythmias. Progress in Cardio. Dis. Vol. 11, No. 6 may.
- Bigger, J.T., Hoffman, B.F. (1980). Antiarrhythmic -- drugs. pp. 761-792. in: Goodman, L.S., and Gilman A. (eds.) The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing. New York.
- Bojorges, h., Pastelin, G., Sánchez-Férez, S., Méndez, R. and Kabela, E. (1975). The effects of ajmaline in experimental and clinical arrhythmias and their relation to some electro-physiological parameters of the heart. J. Pharmacol. exp. Ther 193: 182-193.
- Braunwald, E. (1980). Pathophysiology of heart failure. pp: 453-471. in: E. Braunwald. Heart Disease. W.B. Saunders Co. Philadelphia.

- Brown, B.T., Stafford A. and Wright S.E. (1962). Chemical Structure and Pharmacological activity of some derivatives of digitoxigenin and digoxigenin. Brit.J. Pharmacol. 18:311
- Cárdenas M. (1976). Clínica de las Arritmias. México. Frensa Médica Mexicana. Ed. 1, p.53
- Coraboeuf, E., De Loze, C. and Boistel, J. (1953). Action de la digitale sur les potentiels de membrane et d'action du tissu conducteur du coeur de chien étudiée à l'aide de microelectrodes intracelularies. C.R.Soc. Biol. (Paris). 147: 1169-1172.
- Chen, C.H., Gettes, L.S. and Katzung, B.G. (1975). -- Effect of lidocaine and quinidine on steady-state characteristics and recovery kinetics of (dV/dt) max in guinea-pig ventricular myocardium. Cir.Res. 32:20-29.
- Chen K.K. and Chen A.L. (1933) Relative susceptibility of the nebulous toad (*Bufo Valliceps*) and the leopard frog (*Rana ppiens*) to diferent substances. J. -- Pharmacol and Exp. Therap. 47:295.
- Cushny A.R. (1897). The actions and uses in Medicine of digitalis series on the Circulation in mammals. J. Exp. Med. 2:233.
- Dyas C.S. (1934). Method of extracting Cardio-active-principles of squill, U.S. Patent No. 1,972,876, September 11.
- Erljij, D., Méndez, R. (1964). The modification of digitalis intoxication by excluding adrenergic influences on the heart. J. Pharmacol. Exp. Ther. 144:97-115.
- Fagge C.H. and Stevenson T. (1865). On aplication of-Physiological test for certain organic poisons and especially Digitaline. Proc. Soc. 14:270.
- Ferriar J. (1789). Medical properties of digitalis -- purpurea of foxglove. Manchester.
- Ferrier G.A. and Moe G.K. (1973). Effect of calcium - acetyl-strophanthidin-induced transient despolarizations in canine Purkinje tissue. Cir. Res. 33: 508---520.
- Ferrier G.A., Saunders J.H. and Méndez C. (1973). A - cellular mechanism for the generation of ventricular-arrhythmias by acetyl - strophanthidin. Cir. Res. 32: 600-630.

Fieser L.F. (1937). The Chemistry of natural products related to fenantrene. Reinhold Publishing Corporation. New York.

Frasser T.R. (1890) Strophantus Hispidus, its natural history, Chemistry and pharmacology. Trans Roy Soc. Edinburgh. 35:955

Fuscus. (1542). citado en L.R. Movitt. Digitalis and other cardiotonic drugs. Oxford Med. Pub. New York.

Ghani M.F., Smith, J. (1974). The effectiveness of -- magnesium chloride in the ventricular tachyarrhythmias due to digitalis. Am. Heart J. 88: 621-626.

Hashimoto, I. and Moe, G.K. (1973). Transient despolarizations induced by acetyl-strophanthidin in specialized tissue of dog atrium and ventricle. Cir Res. 32: 618-650.

Henderson F.G. and Chen K.K. (1960). Cardiac Activity of newer digitalis glycosides and aglycones. J.Med. Chem. 5: 988

Henderson F.G. and Chen K.K. (1965) Cardiac Glycosides and aglycones by syntesis and microbiological conversion. J.Med. Chem. 8: 577

Henderson F.G. (1969). Chemistry and biological activity of the cardiac glycosides. pp: 3-12. C. Fish and B. Surawicz. In Digitalis. Grune & Stratton. New York.

Herrman G.R., Decherd G.M., and McKinley W. (1944) Digitalis Poisoning. J.A.M.A. 126: 760,1944.

Hoffman B.F., Bigger J.T. (1971) Antiarrhythmic drugs. pp. 814-843. In: Drill's Pharmacology in Medicine. Mc Graw-Hill. Inc. New York.

Hoffman B.F., Rosen, M. and Wit A. L. (1975). Electro physiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. - VII. Cardiac effects of quinidine and procainamide. B. Am. Heart. J. 90: 117-122.

Home F. (1780) Clinical Experiments, histories and -- dissections J. Murray and William Creech, London.

Jacobs, W.A., Hoffman A. (1926) "Strophanthin" J.Biol. Chem. 67: 609.

Kabela E. (1973). The effects of lidocaine on potassium efflux from various tissues of dog heart. J. Pharmacol. Exp. Therap. 184: 611-630.

Koch-Weser J. (1971). Pharmacokinetics of procainamide in man ann ny Acad. Sci. 179: 370-82.

Krayer O. (1931). Versuche aminsuffizienten Herzen. - Arch. Expl. Pathol. Pharmacol. Naunyn-Schmiedebers. - 162: 1-28

Lieberman N. Harris R, Katz R, Lipschutz H, Dolgin M, Fisher V. (1968). The effects of Lidocaine on the - - electrical and mechanical activity of the Heart. The- Am. J. of Cardiol. 22: 375-380.

Macht A. J. J. (1914). The poisons of the tropical -- Toad, bufo wather. J.A.M.A. 56: 1531

Mackenzie, J. (1910). "Digitalis", Heart. 2: 273-290

Madaus and Koch (1) "Experimentale Untersuchungen Zur Frage Herzrhythmuszeit und der Nebenwirkungen roter -- und weiter Scilla maritima" Zeit, Exp. Med. 107:199.

Mandel, W. and Eigger, J. (1971). Electrophysiologic-effects of lidocaine on isolated canine and rabbit -- atrial tissue. J. Pharmacol. Exp. Ther. 178: 81-93.

Massry B.G. (1977). Pharmacology of Magnesium. Ann. - Rev. Pharmacol. Toxicol. 17: 67-82.

Méndez, C., Méndez, R. (1957). The action of cardiac-glycosides on the excitability and conduction velocity of the mammalian atrium. J. Pharmacol. and Exp. -- Ther. 121: 402-415.

Méndez, R. (1980). Mecanismo de acción de los digitálicos en la fibrilación auricular, capítulo del libro "Cardiología". Editorial Interamericana, México.

Méndez, R. (1962). A physiological analysis of digital action. Perspectives in biology. Elsevier. Publishing Co., Amsterdam.

Méndez, R., Kabela, L. (1970). Cardiac pharmacology. -- Ann. Rev. Pharmacol. 10: 291-312.

Hoe, G.K. and Méndez, R. (1951). The action of several cardiac glycosides on conduction velocity and ventricular excitability in dog heart. Circulation 4: -- 729-739.

Hoe, G.A., Abildskov, J.A. (1975). Observation on the ventricular dysrhythmias associated with atria fibrilación in the dog heart. Circ. Res. 14: 447-460

Moë, G.A. and Farah, A.L. (1975). Digitalis and alle-
red cardiac glycosides p.p. 653-682. in: Goodman L.S.
& Gilman A. (eds) The pharmacological basis of thera-
peutics, Macmillan Publishing Co. New York.

Movitt, J.W. and Hecht, H. (1953). Effects of cardiac
glycosides upon the electrical activity of single ven-
tricular fibres of the dog heart, and their relation-
to the digitalis effect of the electrocardiogram. Circ.
6: 172-182

Pastelin, G., De Micheli, A., Valadez, F., Méndez, R.
(1967). Efectos antagónicos y aditivos del proprano-
lol con los digitálicos. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 37:
221-230.

Ragab, M.S., Linde, H., and Meyer, K. (1962) 14-beta-
artebufogenin. Helv. Chim. Acta. 45: 1974.

Rosen, M., Hoffman, B. (1973). Brief reviews: mecha-
nisms of action of antiarrhythmic drugs. Circ. Res. -
32: 1-10.

Rosen, M., Wit, A.L., Hoffman, B.F. (1975). Electro-
physiology and pharmacology of the cardiac arrhyth-
mias. V. Cardiac antiarrhythmic effects of lidocaina.
Am. Heart. J. 89: 526-536.

Rosenblueth, A. (1950). A.: functional refractory pe-
riod of cardiac tissues. Am. J. Physiol. 194:171-183.

Siddiqui, S., Siddiqui, K.H. (1932). The alkaloids of
Hawolfia Serpentina, J. Indian Chem. Soc. 2:593-602.

Smith, T.W., Braunwald, E. (1980). The managements of
heart failure. in 509-570: Eugene Braunwald. Saunders
Co. Heart Disease. Philadelphia.

Somani, F. and Watson, D.L. (1968). Antiarrhythmic ac-
tivity of the dextro- and levorotatory isomers of 4-2
isopropil. J. Pharmacol. Exp. Therap. 164: 317-325.

Stoll, A., Krenz, J., Kreis, W. (1937). "K-Strophantho-
sid das Haupt glucosid der Samen von Strophanthus Kom-
be". Helv. Chim. Acta, 22: 1484.

Stoll, A. (1937) "The cardiac glycosides". The Pharma-
ceutical Press London.

Stoll, A. (1938) "The genuine Cardiac Glucosides". J.-
Am. Pharm. A., 27: 761.

Strauss, C.M., Gettes, L.S. and Katzung, B.G. (1975). Actions of diphenylhydantoin on the electrical properties of isolated rabbit and canine atria. Circ. Res. - 23: 463-477.

Surawicz, B. (1967). Arrhythmias and electrolyte disturbances. Bull. N.Y. Acad. Med. 43: 1160-1180.

Vassalle, M., Greenspan, K., Hoffman, B.F. (1963). An analysis of arrhythmias induced by ouabain in intact dogs. Circ. Res. 13: 132-148.

Vaughn-Williams, E.M. (1970). Classification of antiarrhythmic drugs. In Symposium on cardiac arrhythmias, Edited by Jandoe E. Flinsted-Jensen and K.H. Olesen. - Astra. Sweden.

Vidal, J., León, J., Figueroa, J. y Kabela, E. (1981). Mecanismos de los trastornos del automatismo en la -- intoxicación digitalica. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 51: 121-137.

Watanabe, A.M., Dreifus, L.S. (1972). Electrophysiological effects of magnesium and its interactions with potassium. Cardiovasc. Res. 6: 79-85.

Weidmann, S. (1955). The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. J. Physiol. (London). 127: 213-224.

Wiggers, C.J. and Stimson, B. (1927). Studies on the cardiodynamic actions of drugs: III. - Mechanism of -- cardiac stimulation by digitalis and G-Strophanthin. - J. Pharmacol. exp. Ther. 30: 251-263.

Winton, F.K. (1927) "A Contrast between the actions -- of red and white Squill". J. Pharmacol. and exper. Ther 31: 137.

Withering, W. (1785). An Account of the foxglove and some of its medical uses; with practical remarks on dropsy and other diseases, Birmingham and London.

Woodbury, J.W. and Hecht, H. (1953). Effects of cardiac glycosides upon the electrical activity of single ventricular fibres of frog heart and their relation to the digitalis effect of the electrocardiograms. Circulation 6: 172-182.

Woodbury, D.M. (1955). Effects of diphenylhydantoin -- on electrolytes and radiosodium turnover in brain and other tissues of normal, hyponatremic and postictal -- rats. J. Pharmacol. exp. Ther. 115: 74-95.

Wosilait, W.D. (1975). A theoretical analysis of the distribution of quinidine in the plasma: the relationship between protein binding and therapeutics drug levels. Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. 12: 147-154.