

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios Superiores de la
FACULTAD DE MEDICINA
Instituto Nacional de Cardiología



ESTUDIOS DE LA CLOROFENIRAMINA Y DE SUS ISOMEROS OPTICOS SOBRE LA INTOXICACION DIGITALICA EXPERIMENTAL.

TRABAJO DE POSTGRADO

Que presenta el Doctor
Fernando Cajeme Acosta González
Para obtener el título de
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

Profesor Jefe del Curso y
Jefe de Enseñanza del INC
Dr. IGNACIO CHAVEZ RIVERA

Handwritten signature of Ignacio Chavez Rivera.

Asesor del Trabajo
DR. RAFAEL MENDEZ

Handwritten signature of Rafael Mendez.

México, D. F.
1977



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

A MI PADRE EN CUYO EJEMPLO, LEGO MI HERENCIA.

A MI MADRE, LUCHADORA INCANSABLE POR LA SUPERACION FAMILIAR.

A MI ESPOSA SARITA Y MIS HIJOS GINA, MERCEDES,
Y FERNANDO CAJEME QUE SON MI MAYOR RIQUEZA.

A MIS HERMANOS:

ARTURO Y DELIA

ALBA ROSA Y GERVACIO

DELIA MERCEDES

SERGIO MIGUEL Y LETY

A LA FAMILIA ZERTUCHE ZAPATA

AL DR. JUAN R. ZAPATA M.

QUE CON SU AYUDA FUE POSIBLE REALIZAR LA
ESPECIALIZACION.

CON TODO RESPETO Y ADMIRACION A LOS DRES. DON
RAFAEL MENDEZ; DR. GUSTAVO PASTELIN Y A TODO
EL DEPTO. DE FARMACOLOGIA, QUE CON CUYA AYUDA
FUE POSIBLE REALIZAR ESTA PEQUEÑA TESIS.

AL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
MUY ESPECIALMENTE A LOS DRES:

MANUEL CARDENAS LOEZA.

LUIS ADOLFO MATA.

SERGIO PEREZ S.

ESTUDIO DE LA CLOROFENIRAMINA Y DE SUS ISOMEROS OPTICOS SOBRE
LA INTOXICACION DIGITALICA EXPERIMENTAL

Reseña Histórica de las Propiedades Antiarrítmicas de algunos Medicamentos Antihistamínicos.

Un antihistamínico es un agente farmacológico que suprime las acciones de la Histamina mediante un mecanismo de antagonismo competitivo sobre los receptores histaminérgicos. Staub y Bovet (1) en 1937 describieron por primera vez el efecto bloqueador de los receptores histaminérgicos producido por una serie de aminas que incluyen en su estructura un grupo de éter fenólico. Uno de estos compuestos (2-isopropil-5-metilfenoxietilamina) mostró un efecto antagonista contra el espasmo del músculo liso inducido en el cobayo por la histamina. Confirió además un efecto protector contra dosis de histamina varias veces mayores que la dosis letal en el cobayo y redujo las manifestaciones de la reacción anafiláctica (1). Aunque la potencia de esta sustancia fue pequeña y sus efectos tóxicos elevados, marcó el principio del desarrollo de un capítulo de la farmacología en el cual se cuentan una gran variedad de compuestos que poseen como característica común la de ser antihistamínicos, pero que también, poseen otras cualidades muy variadas en sus acciones farmacológicas, entre las que se cuenta la propiedad antiarrítmica.

Los primeros reportes del posible efecto antiarrítmico de los antihistamínicos se encuentran entre los años 1946 y 1952. Dews y Grahams (2) y Dutta (3) describieron que la difenhidramina -Benadryl- (éster alquilamínico) y la Antazolina, -Antistina- (compuesto del grupo de las etilandiaminas), disminuían la

máxima frecuencia a la cual podía ser estimulado el miocardio auricular del conejo. DiPalma y Schultz (4) demostraron que el mealeato de Pirilamina (Neoantergan) ejercía un efecto superior al de la quinidina sobre la fibrilación auricular del gato.

Schallek (5) demostró que el tartrato de fenidamina (Teporín) un antihistamínico del grupo de las fenotiacinas suprimía en el perro, las extrasístoles ventriculares inducidas por la administración de adrenalina.

La primera evidencia de la utilidad clínica del efecto antiarrítmico de un agente antihistamínico, se debe a la observación clínica reportada en 1952 por McKechnie (6) quien describió que la Antazolina en dosis de 0.2 g tres veces al día suprimió las extrasístoles ventriculares en un paciente de 58 años de edad afectado por tuberculosis, silicosis y enfisema pulmonar. Como es natural, estos hechos, aumentaron el interés por la investigación tanto clínica como experimental de las propiedades antiarrítmicas de los agentes antihistamínicos.

McCawley (7) en 1954, demostró que la difenhidramina (Benadryl) ejercía un efecto similar al de la Pirilamina sobre la fibrilación auricular inducida por acetilcolina en el perro. Los primeros estudios de las acciones electrofisiológicas de un antihistamínico en un tejido cardíaco, aparecen en 1955, año en el que Weidmann (8) demostró que la difenhidramina (Benadryl) a concentración de 10 mcg/ml, produjo los mismo efectos que la quinidina y la Procainamida sobre los potenciales bioeléctricos de las

fibras de Purkinje del carnero (redujo la velocidad de despolarización -fase cero- y la amplitud de overshoot del potencial de acción registrado mediante microelectrodos). Johnson (9) en 1956 describe resultados análogos a los de Weidmann, utilizando el antihistamínico maleato de pirilamina (Neoantergan). Este compuesto modificó de igual manera que la quinidina y la procainamida los potenciales de reposo y de acción de las fibras aisladas del miocardio ventricular del cobayo. En el mismo año de 1956, Hutcheon (10) demostró experimentalmente que el metosulfato de Hidroxicina (Atarax) -antihistamínico piperazínico- era capaz de reducir el automatismo inducido mediante adrenalina en el músculo papilar y en las tiras de miocardio auricular del gato. Estos trabajos de corte experimental sentaron las bases para el ensayo clínico de la Hidroxicina (Atarax) (11, 12, 13) durante los 4 años siguientes a 1956. De entre ellos, sobresale el trabajo de Burrell y colaboradores (12) quienes reportan haber tratado con Hidroxicina a 50 pacientes con muy variadas arritmias cardiacas. La Hidroxicina suprimió las extrasístoles ventriculares en 13 de 18 pacientes y redujo de manera importante la frecuencia de las mismas en otros 3 pacientes. De 8 casos de taquicardias paroxísticas de muy distintos orígenes, la Hidroxicina fue efectiva en todos ellos revirtiéndolos a ritmo sinusal. Sin embargo, en 1960, Ziffer y Klotz (13) en un estudio más elaborado reportaron resultados menos halagadores con el empleo de la Hidroxicina.

En 1959, Angelakos (14) publica un trabajo experimental acerca de los efectos antifibrilatorios de la antazolina, que junto con lo descrito previamente por McKechnie (6) vendría a renovar el interés por este compuesto antihistamínico, dando origen a una importante serie de estudios experimentales y clínicos. Watanabe (15, 16) en 1961 y en 1963 describió que la quinidina y la antazolina ejercen efectos similares sobre los potenciales de reposo y de acción de las fibras ventriculares del corazón de conejo. Demostró también, que la antazolina a diferencia de otros antiarrítmicos no produce hipotensión arterial en el perro íntegro debido a que aumenta la resistencia periférica.

En 1964, se inicia la participación del Instituto Nacional de Cardiología a través de sus departamentos de Farmacología y Clínica de Arritmias Cardíacas, en el estudio de las cualidades antiarrítmicas de los antihistamínicos. En un estudio experimental y clínico Cárdenas y col. (17) se confirma en el miocardio auricular de la rata que la antazolina disminuye la velocidad de despolarización (fase cero) y la amplitud del overshoot y prolonga la duración de los potenciales de acción. Los resultados clínicos señalan que en 50 pacientes la antazolina muestra un alto grado de actividad sobre las extrasístoles y las taquicardias paroxísticas ventriculares, en cambio, mostró poca actividad sobre el flutter y la fibrilación auriculares.

Estos resultados son representativos de la mayoría de los reportados en otros estudios clínicos (18-27) en los que se demuestra que la Antazolina posee una acción preferencial sobre las

arritmias cardiacas resultantes de la exaltación del automatismo celular. Esta observación encontró su explicación en experimentos realizados en el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología (28, 29). En un estudio comparativo, Kabela (28) estudió la acción antiarrítmica de la antazolina y de la medicina, antihistamínicos de diferente estructura química, (Etilendiamina y Piperacina respectivamente) sobre el flutter auricular por movimiento circular y sobre el foco ectópico por aconitina. La actividad de la antazolina sobre el foco ectópico por aconitina fue notablemente mayor que la de la medicina, en tanto que esta última mostró una acción selectiva sobre el flutter auricular por movimiento de circo. La acción diferencial de estos medicamentos sobre arritmias de distinta naturaleza es explicable en base a las distintas modificaciones que cada uno de ellos produce sobre las propiedades fisiológicas del miocardio auricular. La medicina aumenta la longitud de onda del impulso (ésta resulta de la multiplicación del periodo refractario por la velocidad de conducción) a expensas de un importante alargamiento del periodo refractario sin reducir la velocidad de conducción, dicho efecto reduce las posibilidades de reentrada de impulsos y por lo tanto impide la persistencia del flutter auricular. La Antazolina por su parte, a pesar de que prolongó el periodo refractario, redujo la velocidad de conducción, ocasionando finalmente un acortamiento en la longitud de onda del impulso. En 1969, Mendez y col. (29) demostraron que la antazolina reduce la velocidad con la que se genera el prepotencial de marcapaso de las fibras aisladas de Purkinje del perro, efecto que puede explicar su acción inhibidora

del automatismo celular.

La acción preferencial de los antihistamínicos sobre uno u otro tipo de arritmias cardíacas no sólo ocurre entre los que pertenecen a distintos grupos químicos como la Antazolina y la Medicina. En 1969, Méndez y col. (30) describieron las características antiarrítmicas del Clemizol (Allercur), antihistamínico del mismo grupo que la Antazolina, pero que en cambio, manifestó una acción preferencial sobre el flutter auricular, como la descrita para la medicina. El Clemizol actúa de manera selectiva sobre el flutter por movimiento circular, sin modificar la actividad del foco ectópico por aconitina. En dosis que suprimen el flutter auricular, el Clemizol prolongó el período refractario del miocardio auricular sin afectar su velocidad de conducción ni su excitabilidad basal y en las fibras aisladas del miocardio auricular alargó la duración de los potenciales de acción sin disminuir la velocidad de despolarización. En dicho trabajo, se llegó a la conclusión de que el Clemizol suprime el flutter por movimiento circular debido a que alarga la longitud de onda del impulso, a partir del aumento que produce en la duración del período refractario del miocardio auricular. Este hecho se ha considerado además como una evidencia más en favor de que el flutter auricular resulta de la propagación de una onda de excitación en sentido unidireccional alrededor de un obstáculo.

Los estudios farmacológicos con el Clemizol progresaron hasta su ensayo en la clínica. Cárdenas (31, 32) administró el Clemizol en 15 casos clínicos de flutter auricular, obteniendo la

reversión a ritmo sinusal en 10 de ellos. En los casos que no re-
virtieron a ritmo sinusal, la frecuencia de las ondas de flutter
era baja (220 a 240 ciclos por minuto) y este tipo de flutter au-
ricular de frecuencia baja es por regla general más difícil de su-
primir.

INTRODUCCION

En el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de
Cardiología se está llevando a cabo actualmente un amplio estudio
sobre la actividad antiarrítmica de la Clorofeniramina (33)
(2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{p-cloro - } \alpha\text{-}(2\text{-dimetil amino-etil) benzil} \\ \text{piridina} \end{array} \right\}$) un an-
tihistamínico que pertenece al grupo de las alquilaminas. Se in-
vestiga la acción de la clorofeniramina y de sus isómeros ópticos
sobre arritmias cardíacas experimentales de distinta naturaleza
con el objeto de aclarar hasta que punto la propiedad antiarrítmi-
ca de los compuestos antihistamínicos es función de su capacidad
de bloqueo de los receptores a la histamina o es una cualidad in-
dependiente. Roth y Govier (34) demostraron que los isómeros óp-
ticos de la clorofeniramina poseen distinta potencia antihistamí-
nica. La forma dextrógira es 100 veces más potente que el isóme-
ro levógira y 2.5 veces más potente que el compuesto racémico. En
cambio, según los resultados en vías de publicación del Depto. de
Farmacología, su potencia antiarrítmica es la siguiente: 1) sobre
el flutter auricular, la actividad del isómero levógira es 1.4 y
2.3 veces mayor que la de los compuestos racémico y dextrógira
respectivamente; 2) en el foco ectópico inducido en la orejuela
derecha por la aplicación local de aconitina la forma racémica es

1.8 y 2.2 veces más activa que los isómeros dextrógiro y levógiro respectivamente.

Con el objeto de contribuir a profundizar en el conocimiento de la relación entre la estereoquímica de la clorofeniramina y sus cualidades antiarrítmicas, me propongo estudiar en el presente trabajo experimental la actividad de la clorofeniramina y de sus isómeros ópticos en otra variedad de arritmia cardíaca experimental que es la disociación auriculoventricular producida por la in toxicación digitálica en el perro.

MATERIAL Y METODOS

Se realizaron ²28 experimentos en perros, sin importar el sexo y cuyo peso varió entre 8.3 y 24.0 K. Se anestesiaron con pen tobarbital sódico a dosis de 35 mg/Kg/I.V. Se les practicó traqueostomía y a través de una cánula traqueal recibieron respiración artificial mediante una bomba de presión positiva marca Palmer. Se disecaron y seccionaron los nervios vagos y se procedió a abrir el tórax mediante una esternotomía en la línea media.

Se ligaron las arterias mamarias y se seccionaron. Posteriormente se libró al pericardio de adherencias y se llevo a cabo una pe ricardiotomía con lo cual quedó expuesto el corazón. Con los col gajos del pericardio suturados a la pared del tórax se improvisó un lecho para sujeción del corazón.

En un polígrafo Grass modelo 7 se registraron los electrogramas de la orejuela derecha y del ventrículo derecho mediante pares de electrodos colocados directamente sobre el epicardio, además se registró una derivación electrocardiográfica bipolar

alejada, colocando un electrodo en la vena cava superior y otro en la pata posterior izquierda (VCS-FFI). Esta derivación especial variante de D_2 permite el registro de ondas P de alto voltaje. En un cuarto canal del polígrafo se registró el electrocardiograma en la derivación D_2 . Se diseccionaron la arteria y la vena femoral izquierdas. En la arteria se insertó una cánula para registrar la presión arterial mediante un manómetro de mercurio. A través de la vena se administraron los medicamentos estudiados. La temperatura de los perros se midió mediante un termómetro rectal.

Se produjo intoxicación digitálica mediante la administración de ouabaina con una bomba de infusión continua marca Palmer, a dosis de 0.55 mcg/Kg/min hasta producir la muerte del animal. Se tomaron registros electrocardiográficos cada 5 minutos durante todo el experimento. Una vez establecida la disociación aurículo-ventricular producida por la intoxicación con ouabaina se procedió a la administración de clorfeniramina en dosis de 4 mg/Kg/I.V. administrada en cinco minutos. La infusión de ouabaina no se suspendió sino hasta producir la muerte del animal.

RESULTADOS

Curso de la Acción y de la Intoxicación Digitálicas.

La infusión continua de una dosis de ouabaina de 0.55 mcg/Kg/min produjo la muerte por fibrilación ventricular en 7 experimentos de control, en un tiempo promedio de 162 ± 20.2 min. La dosis letal total de ouabaina alcanzó un valor promedio de

89.1 \pm 11.1 mcg por Kg. de peso. La disociación auriculoventricular se produjo cuando se había administrado el 68.7% de la dosis letal. La Fig. 1 muestra los registros de un experimento de control, donde pueden verse en la parte A los registros en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 150 latidos por minuto, con un intervalo P-R de 133 mseg, QRS de 83.3 mseg y Q-T de 266 mseg. Nótese que la derivación especial variante de D_{III}, tomada entre la vena cava superior y la pata posterior izquierda (VCS-PPI), registra un complejo auricular de casi la misma magnitud que el complejo QRS y que coincide con el electrograma de la aurícula derecha (AD). Al minuto 82 después de iniciada la infusión de ouabaina y cuando se había administrado el 68 por ciento de la dosis letal, se presentó la disociación auriculoventricular (parte B). Esta, ocurrió en la mayoría de los experimentos, precedida por un aumento en la duración del P-R que en este caso llegó a ser de 166 mseg con una frecuencia todavía sinusal de 192 latidos por minuto y un QRS de 88.3 mseg y Q-T de 200 mseg. Una vez que la disociación se hizo presente quedó establecida con una frecuencia auricular de 169 latidos por minuto y una frecuencia ventricular de 186 latidos por minuto. Los registros electrocardiográficos en esta parte B indican la presencia de una taquicardia nodal con morfología de bloqueo de rama derecha. La intoxicación fue progresando hasta producir un paro auricular (parte C) en el minuto 94 cuando se había administrado el 73 por ciento de la dosis letal. La taquicardia nodal en este momento cursaba con una frecuencia de 198 latidos por minuto. Finalmente en el minuto 120 ocurrió la

fibrilación ventricular (parte D), registrándose en el electrograma ventricular derecho (VD) una frecuencia de 420 a 450 ciclos por minuto.

Presión Arterial.

En esta serie de experimentos la presión arterial media previa al inicio de la infusión de ouabaina fue de 110 ± 8.47 mm Hg. En el curso de la acción digitálica la presión arterial media se fue elevando para alcanzar un valor máximo (130 ± 10.66 mm Hg) cuando se hubo administrado entre el 40 y el 50 por ciento de la dosis letal. Durante la fase de la intoxicación se conservó estable, hasta llegar al 80 por ciento de la dosis letal. A partir de este momento mostró una tendencia a disminuir hasta caer a cero al desencadenarse la fibrilación ventricular.

Acción de la Clorofeniramina y sus Isómeros sobre la Disociación A-V Producida por la Intoxicación Digitálica.

La actividad antiarrítmica de la Clorofeniramina y sus isómeros sobre la disociación A-V producida por la intoxicación con ouabaina contrasta marcadamente con su potencia antihistamínica. Las características de esta acción antiarrítmica muestran algunas analogías y algunas diferencias con respecto a la actividad de la clorofeniramina sobre otras arritmias cardíacas experimentales como el flutter auricular por movimiento circular y la taquisistolia por aconitina (33).

El isómero levógiro cuya potencia antihistamínica es 100 veces menor que la del isómero dextrógiro, revirtió a ritmo sinusal

la disociación auriculoventricular de la intoxicación digitálica en la totalidad de una serie de cinco experimentos. Por el contrario, la forma dextrógira administrada en otra serie de cinco experimentos, no revirtió a ritmo sinusal ninguno de ellos. La mezcla racémica suprimió la disociación auriculoventricular en dos de cinco experimentos. En la figura 2, se grafica en tanto por ciento y con fines de comparación, la actividad de la Clorofeniramina y de sus isómeros, sobre la intoxicación digitálica y su potencia antihistamínica. Se grafican también los resultados obtenidos en el Departamento de Farmacología del I.N.C. (33) acerca de su actividad sobre el flutter auricular por movimiento de circo y sobre la exaltación del automatismo del miocardio auricular producida por la aplicación de un cristal de aconitina en la orejuela derecha. El orden de actividad de los tres compuestos de Clorofeniramina sobre la disociación A-V de la intoxicación digitálica es inverso al de su potencia antihistamínica y es similar al de su actividad sobre el flutter auricular. Sobre esta arritmia, la forma levógira, en dosis de 4 mg/Kg/I.V. mostró, en una serie de 14 experimentos una actividad del cien por ciento, pues revirtió a ritmo sinusal los episodios de flutter en todos los experimentos. Por su parte, la forma dextrógira convirtió en ritmo sinusal 6 de 14 episodios de flutter, es decir, fue efectiva únicamente en el 42.8%. La forma racémica que tiene una potencia antihistamínica del 40.0 por ciento con respecto al isómero dextrógiro mostró una actividad sobre el flutter auricular del 71.4 por ciento, es decir, revirtió a ritmo sinusal 10 de 14 episodios de flutter.

La figura 3 ilustra uno de los cinco experimentos en los que la administración de l-clorofeniramina en dosis de 4 mg/Kg/I.V. revirtió a ritmo sinusal la disociación A-V producida por la intoxicación con ouabaina. En la parte A se muestran los registros en ritmo sinusal con una frecuencia cardiaca de 135 latidos por minuto con un intervalo P-R de 95 mseg, QRS de 70 mseg y Q-T de 258 mseg. Nótese que la derivación especial variante de D_{II}, tomada entre la vena cava superior y la pata posterior izquierda (VCS-PPI), registra un complejo auricular de mayor amplitud que el complejo QRS y que coincide con el electrograma de la aurícula derecha (AD). Cuando se había administrado el 55.2% de la dosis letal de ouabaina, se presentó la disociación auriculoventricular (parte B) con una frecuencia auricular de 159 ciclos por minuto y una frecuencia ventricular de 171 ciclos por minuto, QRS de 125 mseg y Q-T de 266 mseg. Cinco minutos después de iniciada la disociación A-V y una vez que se consideró que se había establecido permanentemente, se inició la administración de l-clorofeniramina; cuatro minutos después se observa una disminución en la frecuencia ventricular (150 latidos por minuto) y la aparición de algunos latidos conducidos (parte C) que anuncia el próximo paso a ritmo sinusal, quedando éste establecido, un minuto después; es decir, al final de la administración del isómero levógiro de la Clorofeniramina (parte D). La reversión de la disociación A-V producida por la l-clorofeniramina condujo en este experimento a un ritmo sinusal con frecuencia de 150 latidos por minuto, P-R de 83 mseg, QRS de 67 mseg y Q-T de 283 mseg. El ritmo sinusal persistió a pesar

de la infusión ininterrumpida de ouabaina hasta el minuto 120, en este momento ocurrió un paro auricular dando paso a ritmo nodal (parte E) que progresó a taquicardia ventricular y terminó en fibrilación ventricular al minuto 145 después de iniciada la infusión de ouabaina (parte F). La presión arterial y la dosis letal de ouabaina no sufrieron cambios estadísticamente significativos ante la administración de los isómeros de la clorfeniramina o de su mezcla racémica.

DISCUSION

El orden de actividad de la Clorfeniramina y sus isómeros sobre la disociación A-V producida por la intoxicación con ouabaina, es diferente del orden de su potencia antihistamínica. También es diferente del orden de actividad mostrado por los tres compuestos sobre el foco ectópico producido por aconitina. Sin embargo muestra ciertas analogías cualitativas con el orden de actividad sobre el flutter auricular por movimiento de circo (33).

Estas diferencias en la acción de la Clorfeniramina y sus isómeros sobre distintas arritmias cardíacas son explicables si se considera la naturaleza distinta de cada una de las arritmias estudiadas. Respecto al flutter auricular se ha encontrado en el departamento de Farmacología del I.N.C. (34) que el distinto grado de actividad de cada compuesto, se relaciona con las modificaciones cuantitativamente distintas que cada uno de ellos ejerce sobre la longitud de onda del impulso auricular. Así, la l-clorfeniramina que aumentó la longitud de onda hasta en un 27 por ciento fue la más eficaz para cancelar el flutter auricular, contrariamente, la

d-clorofeniramina que únicamente aumentó la longitud de onda en un 9 por ciento fue la menos activa sobre esta arritmia. El aumento en la longitud de onda, producido por la l-clorofeniramina es comparable al producido por otras sustancias igualmente eficaces como el clemizol (30) y la quinidina en administración lenta (35) para suprimir el flutter auricular.

La disociación auriculoventricular producida por la intoxicación con ouabaina, fue, al igual que el flutter auricular, más susceptible al efecto de la l-clorofeniramina, siguiéndole en un orden inverso al de su potencia antihistamínica, la mezcla racémica y el isómero dextrógiro. Dada la naturaleza diferente de cada una de estas arritmias no es válido suponer que el efecto antiarrítmico haya sido conseguido mediante un mismo mecanismo electrofisiológico.

El diferente orden de actividad de la clorofeniramina y sus isómeros sobre la taquisistolia aconitínica y sobre la disociación A-V de la intoxicación digitálica puede explicarse si se considera que la exaltación del automatismo celular responsable de cada una de estas arritmias radica en mecanismos iónicos distintos (36, 37, 38). Por otra parte la acción de la Clorofeniramina sobre la disociación A-V producida por ouabaina no puede atribuirse a su efecto anticolinérgico cardíaco. Según estudios del Departamento de Farmacología del I.N.C. (33) dicha actividad es similar para las tres formas ópticas de este compuesto, además de que es de muy pequeña magnitud; alrededor de 800 veces menor que el de la atropina (39).

La participación del Ca^{++} , en la exaltación del automatismo

celular producida por los digitálicos ha venido adquiriendo sólidos fundamentos (40), lo cual permite proponer, (para el mejor entendimiento del mecanismo de acción de la Clorofeniramina y sus isómeros sobre la intoxicación digitálica) la elaboración de estudios acerca de la acción de los tres compuestos sobre la cinética del Ca^{++} . Es probable que pudiera encontrarse un efecto diferencial en dicha cinética a favor de la forma levógiro de la Clorofeniramina.

Recientemente se ha demostrado la participación de la histamina en la intoxicación digitálica: Los bloqueadores de los receptores histaminérgicos en su modalidad H_2 aumentan la dosis letal de la ouabaina con probable efecto antiarrítmico (41-43). Sin embargo los resultados aquí descritos indican que es muy poco probable que la acción antiarrítmica de la Clorofeniramina en la intoxicación digitálica se encuentre en relación con su propiedad antihistamínica, sobre este particular saltan a la vista tres aspectos: 1) El compuesto más activo, resultó ser el de menor potencia antihistamínica; 2) la dosis letal de ouabaina no sufrió cambios significativos ante la administración de clorofeniramina; 3) la clorofeniramina es un bloqueador de los receptores H_1 .

Los resultados del presente estudio indican, pues, que la actividad antiarrítmica de la clorofeniramina en la disociación A-V de la intoxicación digitálica es independiente de su propiedad antihistamínica y que dicha cualidad antiarrítmica está en relación con las características estereoquímicas de cada una de sus tres formas ópticas.

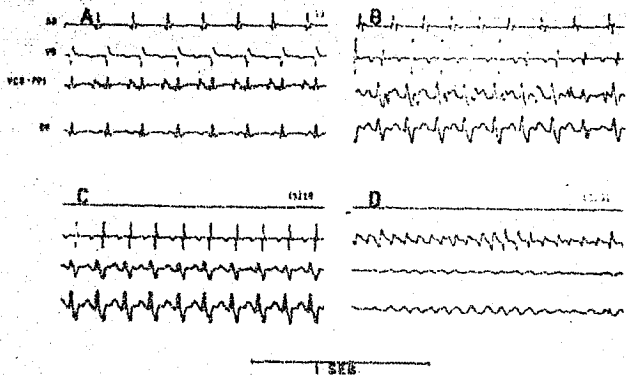


Fig. 1. Curso de la acción e intoxicación por ouabaina. En cada una de las partes de la figura se muestran de arriba hacia abajo, el electrograma de la aurícula derecha (AD), el electrograma del ventrículo derecho (VD), una derivación electrocardiográfica tomada entre la vena cava superior y la pata posterior izquierda (VCS-PPI) y un registro electrocardiográfico en D_{II} (para mayor explicación véase el texto).

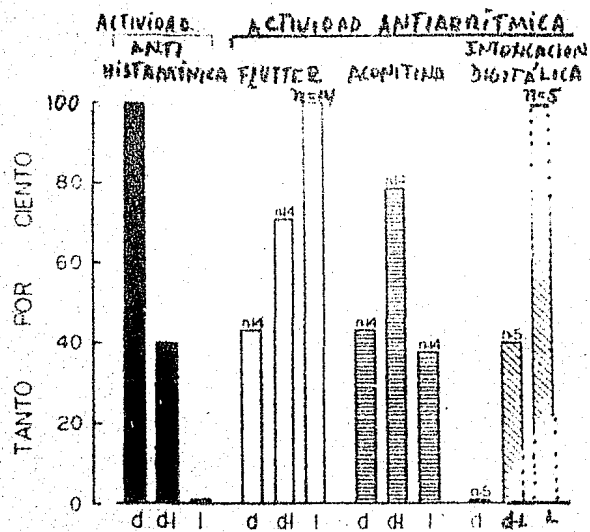


Fig. 2. Comparación entre los distintos grados de actividad anti-histamínica y antiarrítmica de las formas dextrógira (d), racémica (dl) y levógira (l) de la clorfeniramina.

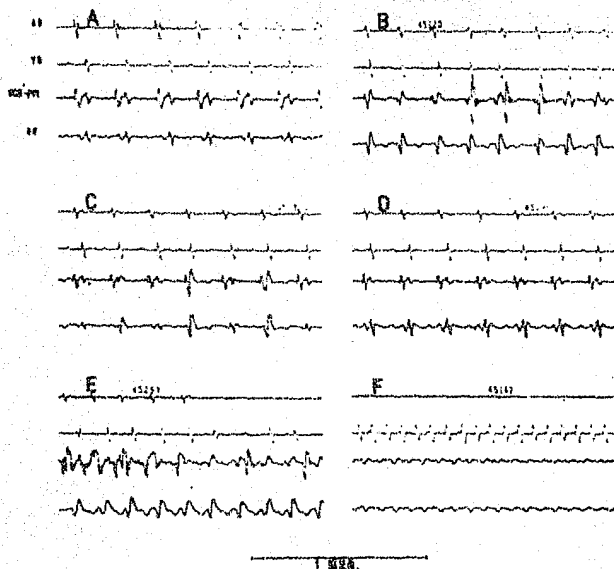


Fig. 3. Acción de la 1-clorofeniramina sobre la disociación A-V producida por la intoxicación digitalica. En cada una de las partes de esta figura se muestran de arriba hacia abajo el electrograma de la aurícula derecha (AD), el electrograma del ventrículo derecho (VD), una derivación electrocardiográfica tomada entre la vena cava superior y la pata posterior izquierda (VCS-PPI) y un registro electrocardiográfico en D_{II} (para mayor explicación véase el texto).

BIBLIOGRAFIA

1. Staub A.M. and Bovet, D.: Action de la thymoxyéthildiéthylamina (929 F) et des éthers Phénoliques sur le choc anaphylactique du cobaye. C.R. Séance. Soc. Biol. 125: 818-823, 1927.
2. Dews, F.E. and Graham, J.D.P.: Antihistamine substance 2786 (Neoantergan). Brit. J. Pharmacol. 1: 278, 1946.
3. Dutta, N.K.: Some pharmacological properties common to anti-histaminic compounds. Brit. J. Pharmacol. 4: 221, 1949.
4. DiPalma J. and Schultz J.E.: Antifibrillatory drugs. Medicine 29: 123, 1950.
5. Schallek, W.: Quinidine-like activity the thephorin. J. Pharmacol. 105: 291, 1952.
6. McKechnie J.C.: The cardiac action of the antihistaminic compounds. A review of the literature and preliminary case report. South Afr. Med. J. 26: 609, 1952.
7. Mac Cawley, E.L. Leroux, H. Dick H. and Leveque, P.E.: Antivagal drugs and experimentally induced auricular fibrillation. Fed. Proc. 13: 385, 1954.
8. Weidmann, S.: Effects of calcium and local anesthetics on electrical properties of Purkinje fibers. J. Physiol., Lond. 122: 568, 1955.
9. Johnson, E.A.: The effects of quinidine, procaine y pyrilamine on the membrane resting and action potential of guinea pig ventricular muscle fibers. J. Pharmacol. 112: 237, 1956.
10. Hutcheon, D.E., Scriabine A., and Morris, D.L.: Cardiovascular action of hydroxyzine (Atarax). J. Pharmacol. 118: 451, 1956.
11. Nazzi, V.: Sulle turbe funzionali dell apparato cardiovascolare. Impitanze del loro trattamento con hidroxyzine (Antarax) farmaco ad azione antidistonica e neurosedativa. Minerva Med. 48: 2985, 1957.
12. Burrell, Z.L. Gittinger, W.C. and Martinez, A.: Treatment of cardiac arrhythmias with hydroxyzine. Amer. J. Cardiol. 1: 624, 1958.
13. Ziffer A.M. and Klotz, S.D.: The use of hydroxyzine in the prophylaxis and therapy of cardiac arrhythmias. Am. J. Cardiol. 5: 413, 1960.
14. Angelakos, E.T., and Hegnauer, A.H.: Pharmacological agents for the control of spontaneous ventricular fibrillation under progressive hypothermia. J. Pharmacol. 127: 137, 1959.

15. Watanabe, Y., Dreyfus, L.S.; Katz, M. and Likof, R.: Hemodynamic effects of antiarrhythmic agents. Clin. Res. 9: 235, 1961.
16. Watanabe Y., Dreifus L.S. and Likoff, W.: Electrophysiologic antagonism and synergism of potassium and antiarrhythmic agent. Amer. J. Cardiol., 12: 702, 1963.
17. Cárdenas, M.; Gaussi, C.; Aceves, J. y Pastelín, G.: La antazolina en los trastornos del ritmo, estudio clínico y experimental. VIII Congreso Internacional de enfermedades del tórax, México 1964.
18. Kline, S.R., Dreifus, L.S., Watanabe, Y.; McGarry, T.F., Likoff, W.: Evaluation of the antiarrhythmic properties of antazoline. A. J. Cardiol. 9: 564-67, 1962.
19. Dreifus, L.S., McGarry, T.F. Watanabe, Y., Kline, S.R. Waldman, M. and Likoff W.: Clinical and physiologic effects of antazoline, a new antihistaminic agent. Amer. Heart J., 65: 607, 1963.
20. Leon Sotomayor, L.: A clinical evaluation of the antiarrhythmic properties of antazoline. Amer. J. Cardiol. 11: 646, 1963.
21. Herbst, R.: Zur behandlung paroxysmaler herzzrhythmusstörungen. Med. Klin., 60: 27, 1965.
22. Kiger, R.G.: An evaluation of antazoline and meclizine on experimental arrhythmias. Acta Cardiol., Brux., 22: 113, 1964.
23. Borge, A.: Antazoline ved kardiaale arythmies. Nordisk Med. 71: 467, 1964.
24. Reynolds, Jr., E.W., Baird, W.M. and Clifford, M.E.: A clinical trial of antazoline in the treatment of arrhythmias Amer. J. Cardiol. 14: 513, 1964.
25. Dreifus, L.S., Rabbino, M.D. and Watanabe, Y.: Newer agent, in the treatment of cardiac arrhythmias. Med. Clin. N. Amer. 43: 371, 1964.
26. Andersen, M., Hanse, P.F. and Sande, E.: Antazoline (antistina) as an antiarrhythmic agent. The risk of cardiac arrest. Act. Med. Scand., 177: 761, 1965.
27. Dack, S.: Antiarrhythmic agents in the treatment of ventricular tachycardia in: Mechanisms and therapy of cardiac arrhythmias. Eds. Dreifus, L.S., and Likoff, W. Grune and Statton, New York and London p. 312, 1966.

28. Kabela, E.; Mena, M.A.; Martínez-López, M. y Méndez, R.: The action of histaminic agents antazoline and meclizine on experimental arrhythmias. *Acta Cardiol.* 22: 113, 1967.
29. Méndez, R.; Kabela, E. y Pastelín, G.: Adquisiciones recientes en la farmacología de la medicación antiarrítmica. Memorias del XXV Aniversario del Instituto Nacional de Cardiología. México D. F., Méndez Oteo 1968.
30. Méndez, R.; Kabela, E.; Pastelín, G.; Martínez-López, M. and Sánchez-Pérez, S.: Antiarrhythmic actions of clemizol as pharmacologic evidence for a circus movement mechanism in atrial flutter. *Arch. Pharmacol, Exp. Petrol.* 262: 325, 1969.
31. Cárdenas, J. Ruipérez, J.A., Hermosillo, J.A.; Kabela, E. y Méndez, R.: El antihistamínico clemizol en el flutter auricular por movimiento circular. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 37: 380, 1967.
32. Cárdenas, M., Ruipérez, J.A., Hermosillo, J.A., Kabela, E. and Méndez, R.: Sur le traitement du flutter auriculaire par mouvement circulaire (Emploi d'un antihistaminique: clemizol.) *Arch. Mal. cœur,* 62, 401, 1969.
33. Sánchez-Pérez, S. y col.: Disparidad entre la actividad antihistamínica y la actividad antiarrítmica de la clorofeniramina y sus isómeros. En prensa.
34. Roth, F.E. and Covier, W.H.: Comparative pharmacology chlorpheniramine (chlor-trimeton) and its optical isomers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 124: 347, 1958.
35. Méndez, R. y col. Comunicación personal.
36. Peper, K. and Trautwein, W.: The effect of aconitine on the membrane current in cardiac muscle. *Pflügers. Arch. Ges. Physiol.* 296: 328, 1962.
37. Ferrier, G.R. and Moe, G.K.: Effect of calcium on actytophancidin - induced transient depolarization in canine Purkinje tissue. *Circulation Research* 33: 509, 1973.
38. Arnsdort, M.F.: Membrane factor in arrhythmogenesis: Concepts and definitions. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 19: 413, 1977.
39. Labelle, A. and Tislow, R.: Studies on prophepyridamine (trimeton) and choro-prophepyridamine (chor trimeton). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 113: 72, 1955.

40. Ferrier, G.R.: Digitalis arrhythmias: Role of oscillatory after potentials. Progress in cardiovascular diseases, vol. 19: 459, 1977.
41. Black, J.W.; Duncan, W.A.M.; Durant, C. J.; Ganellin, C.R. and Parsons, E.M.: Definition and antagonism of histamine H₂ - receptor. Nature 263: 385, 1972.
42. Levi, R., Capurro, N., Lee C.: Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: sensitivity to H₁ and H₂ receptors agonists and antagonists. Europ J. Pharmacol. 30: 328, 1975.
43. Semberg, J.C., Cagin, N., Lavitt, B. et al.: The influence of histamine H₂ receptor antagonists on ouabain cardiotoxicity in the cat. Am. J. Cardiol. 39: 275, 1977.