

# Evaluación de la Actividad Antiarrítmica de la Prenilamina Utilizando la Electrocardiografía Dinámica (E C G D; Sistema Holter) Estudio Doble Ciego

Dres.: SILVIO GUERNICOFF, SAUL DRAJER, HECTOR KUNIK y ALBERTO VAZQUEZ  
Cardiodinámica, Buenos Aires, Argentina.

## RESUMEN

Ocho pacientes portadores de extrasistolia ventricular (EV) significativa (10 ó más EV por cada 1.000 latidos) fueron incorporados a un estudio doble ciego comparativo de lactato de prenilamina (PNL: 300 mg/día) y placebo. Los pacientes recibieron durante una primera etapa de 30 días PNL o placebo y luego de un período de lavado de 10 días, en una segunda etapa, placebo o PNL. El orden PNL-placebo o placebo-PNL fue determinado por azar. En los días 0, 1º, 7º y 30º de cada etapa se efectuaron registros ECG continuos de 24 horas utilizando un electrocardiografador de 2 canales simultáneos (sistema Holter). Las cintas obtenidas fueron luego analizadas en un rastreador (electroscanner Avionics, mod. 660) para determinar FC/hora y EV/hora. La FC horaria descendió en forma significativa, en particular en el horario de vigilia, bajo tratamiento con PNL, no observándose cambios bajo placebo.

La EV/hora descendió en forma notoria en 5 de 7 pacientes tratados con PNL y no hubo cambios significativos con placebo ( $p < 0,02$ ). La reducción se hizo más evidente a partir del día 7º, alcanzándose la mayor disminución en el control del día 30º. Se concluye que la droga en estudio presenta actividad antiarrítmica y se sugiere la realización de estudios en un número mayor de pacientes y en otras arritmias.

La prenilamina (PNL) es un conocido agente antianginoso (1, 2, 3) cuyo mecanismo de acción se halla relacionado con la depleción de catecolaminas (4, 5) y el efecto antagónico del calcio (6, 7). Una serie de trabajos experimentales se refieren a la capacidad antifibrilatoria de la PNL (8, 9, 10). En el modelo de fibrilación ventricular inducida por digitoxina y aconitina (9) en corazón aislado

de cobayo, el fármaco previno la aparición de la arritmia en el 90% de los animales. La PNL se mostró igualmente efectiva en la inhibición de las arritmias producidas por la estrofantina K en el perro (10). La droga produce una disminución de la excitabilidad, prolongando el período refractario y reduciendo la velocidad de ascenso del potencial de acción (dV/dt) (11). El umbral de estimulación estudiado en el músculo papilar del cobayo, se elevó tras la administración de 10 ug/ml de PNL.

Las propiedades antiarrítmicas de PNL guardan relación con el movimiento iónico de calcio (7), comportándose como un inhibidor del transporte iónico por los llamados "canales lentos". Al igual que otros agentes antiarrítmicos, la PNL también modifica el flujo del sodio a través de la membrana celular. La PNL posee propiedades electrofisiológicas características de los fármacos pertenecientes a los grupos I, III y V de la clasificación de V. Williams.

Las referencias al uso clínico de PNL en arritmias cardíacas son, sin embargo, escasas (12); el presente trabajo se diseñó para estudiar las propiedades antiarrítmicas de la PNL en comparación con placebo, utilizando las ventajas que brinda el registro electrocardiográfico continuo durante 24 horas (Sistema Holter).

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 8 pacientes portadores de extrasistolia ventricular. En 6 de ellos la arritmia se encontraba asociada a cardiopatía

TABLA 1. - DATOS CLINICOS

Paciente	Edad (años)	Sexo	Talla (m)	Peso (kg)	Diagnóstico clínico
1. GF	30	M	1.70	73	Miocardopatía chagásica. BCRD.
2. DR	62	M	1.76	105	Síndrome Wolf-Parkinson-White con EV frecuente.
3. LK	80	M	1.70	72	Cardiopatía coronaria
4. LLC	66	F	1.60	68	Cardiopatía coronaria
5. AC	76	M	1.65	61	Cardiopatía coronaria
6. HC	56	M	1.79	90	Cardiopatía coronaria presuntiva.
7. MCF	69	F	1.60	58	Cardiopatía coronaria
8. ECV	49	F	1.67	79	Cardiopatía coronaria

isquémica, en la enfermedad de Chagas y en el restante al síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Los datos clínicos individuales se describen en la Tabla 1.

El paciente N° 6 no completó el estudio por motivos personales, abandonando la medicación durante la etapa del placebo. No se incluyeron en el ensayo pacientes con infarto de miocardio reciente, prolongación del intervalo PR y/o tratamiento con digital y/o diuréticos.

El número de extrasístoles ventriculares (EV) en el trazado ECGD debía superar la relación de 10 EV cada 1.000 latidos (EV significativa) cardíacos para incluir al paciente en el estudio.

El grupo estudiado recibió PNL\* 300 mg/día o placebo (3 grageas diarias), en una secuencia azarizada, respectivamente durante 30 días. Ninguna otra medicación fue administrada durante el estudio. Los pacientes recibieron placebo (30 días) y PNL (30 días) o PNL-placebo según correspondiera. Entre ambos períodos de tratamiento se intercaló una etapa de 10 días sin medicación. El estudio fue de tipo doble ciego. Se tomaron registros ECG continuos de 24 hs. en los días 0 (previo), 1°, 7° y 30° de cada tratamiento utilizando un electrocardiograbador de 2 canales simultáneos (Avionics, mod. 425, Sis-

tema Holter). El trazado ECG se obtuvo colocando electrodos autoadhesivos en posición V<sub>3</sub> y V<sub>5</sub> y derivando dicho registro a un grabador de cinta magnética de 24 hs. de duración (Fig. 1).

El paciente anotó, además, en un "diario", los horarios, actividades y síntomas que se observaron durante el día del estudio. Las cintas fueron luego analizadas en un equipo rastreador (electrocardioscanner Avionics modelo 660), que permite su estudio a alta velocidad y a tiempo real. El equipo realiza automáticamente el recuento horario del N° de latidos, y de las EV. Los detalles técnicos han sido descriptos por nosotros en una publicación previa (13).

Los parámetros analizados en cada paciente fueron:

- 1) Comportamiento de la frecuencia cardíaca (FC)
- 2) N° de extrasístoles ventriculares/hora
- 3) Efectos colaterales.

Se calcularon también las variaciones porcentuales a la arritmia en el 1°, 7° y 30° día con relación al registro de ECGD control o basal de cada período.

## RESULTADOS

Los valores promedio de la FC coronaria en el grupo estudiado (n: 7), a lo largo de

FNL: Hostaginan "Forte" grageas de 100 mg (Química Hoescht S.A.)

cada día de estudio se presentan en la Tabla 2. La Figura 2 grafica la evolución en las 24 horas de la FC horaria promedio en los días de registro 0 (basal) y 30° (bajo tratamiento con PNL).

La FC horaria desciende en forma espontánea durante las horas de sueño tanto bajo

droga como bajo placebo. Las variaciones de la FC durante placebo, a lo largo de los 30 días de tratamiento, son insignificante. Por el contrario, la FC desciende significativamente bajo PNL a partir de la 1ª semana, en especial durante las horas de actividad. En valor promedio sobre 21 horas, en el grupo

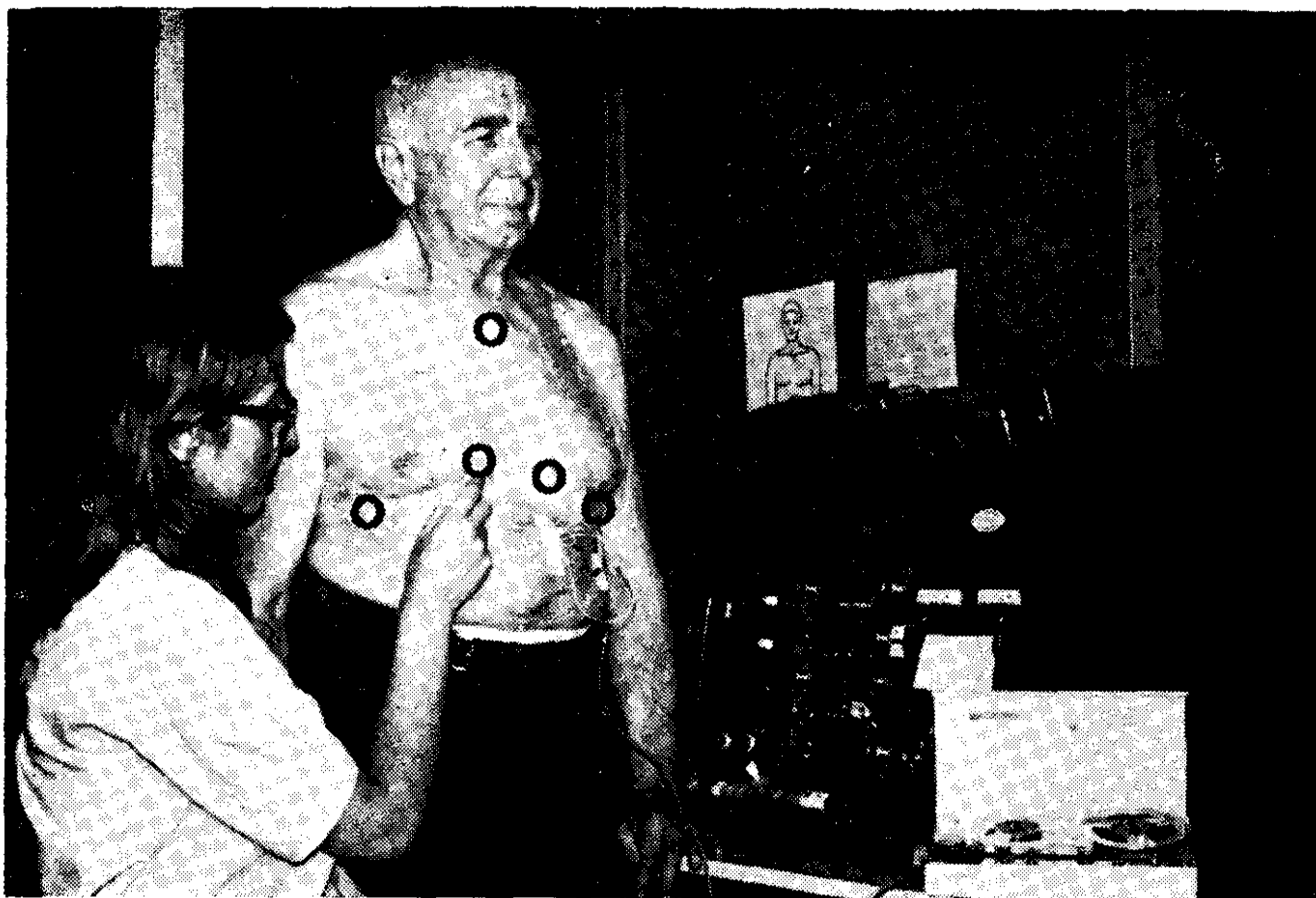


Figura Nº 1: La figura muestra a un paciente con los electrodos autoadhesivos colocados, conectado al electrocardiografador (doble flecha) y detrás el equipo rastreador para el análisis ulterior de las cintas magnéticas (flecha)

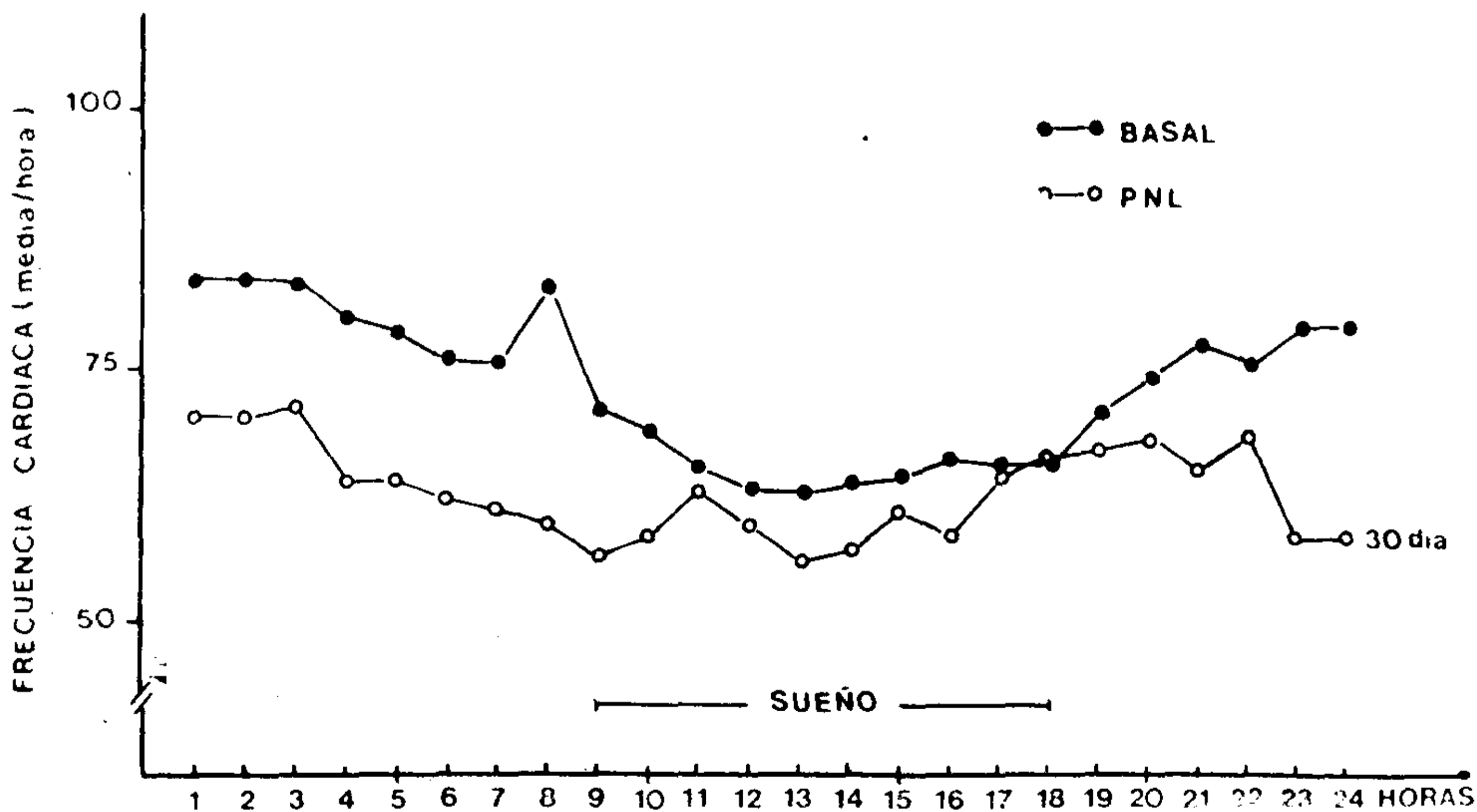


Figura Nº 2: Frecuencia cardíaca (media horaria) a lo largo de los días de registro 0 y 30 bajo tratamiento con PNL. Obsérvese el descenso espontáneo de la frecuencia cardíaca en la curva del día 0 (sin tratamiento) durante las horas del sueño

**TABLA 2.- FRECUENCIA CARDIACA (MEDIA HORARIA) A LO LARGO DEL DIA EN EL GRUPO TOTAL**

Hora	PLACEBO				PRENILAMINA			
	Días de tratamiento				Días de tratamiento			
	B	1	7	30	B	1	7	30
2	86.8	78.4	85.8	79.7	83.5	79.8	61.4	70.0
3	80.6	75.4	83.1	78.4	83.1	78.6	62.7	71.6
4	77.9	71.7	77.6	71.7	79.9	76.9	63.6	63.4
5	76.2	69.5	82.7	68.1	78.4	75.3	60.2	63.7
6	74.5	72.5	78.7	65.9	75.6	68.4	60.9	61.9
7	72.8	71.8	71.2	68.7	75.4	67.7	61.4	61.1
8	70.4	57.1	72.6	68.2	82.8	67.5	57.0	59.6
9	69.8	58.7	69.8	64.7	70.7	65.3	54.6	56.5
10	67.7	65.2	68.1	63.6	68.9	62.8	52.9	58.5
11	66.2	64.7	68.0	61.6	65.6	62.1	53.4	60.3
12	62.5	65.6	68.1	62.4	63.3	61.5	51.6	59.3
13	66.9	57.0	70.2	59.9	63.2	60.9	53.7	56.0
14	67.2	59.5	71.7	64.7	64.2	59.8	52.6	57.1
15	70.3	60.2	72.1	71.2	64.6	61.2	52.6	61.0
16	70.7	59.9	71.8	73.1	66.2	61.7	54.7	58.5
17	70.1	61.5	70.4	75.0	65.7	64.0	56.7	64.6
18	71.3	66.9	70.1	70.1	65.6	66.6	60.2	66.2
19	77.6	65.9	71.7	72.5	70.7	70.3	60.7	67.3
20	75.6	69.2	72.1	70.0	74.6	71.8	61.0	67.7
21	79.9	74.1	75.5	74.4	77.5	71.3	62.1	65.1
22	81.5	73.5	78.7	75.4	75.8	66.0	62.6	68.6
23	86.9	79.0	84.3	76.5	79.4	61.3	57.5	58.4

NOTA: Horas 1 y 24 son excluidas porque son, generalmente, fracciones de tiempo inferiores a 60 min.

**TABLA 3.- EXTRASISTOLIA VENTRICULAR (MEDIA HORARIA) DURANTE EL TRATAMIENTO CON PLACEBO Y PNL ( $\bar{x} \pm \text{ESM}$ )**

	PLACEBO				PRENILAMINA			
	Días de tratamiento				Días de tratamiento			
	B	1	7	30	B	1	7	30
$\bar{x}$	115.2	200.0	131.2	134.9	134.2	136.4	66.2	48.6
ESM	58.5	103.5	44.2	68.4	38.5	47.8	33.1	25.8

total, la FC descendió de  $72.5 \pm 7$  (basal) a  $62.5 \pm 4.6$  al completarse un mes de tratamiento con PNL ( $p < 0.02$ ).

La Tabla 3 muestra los valores promedios de EV/hora bajo placebo y PNL en los días 0, 1º, 7º y 30º de cada período. Al analizar los valores promedios de EV bajo placebo se aprecia una relativa estabilidad a lo largo de los repetidos registros de ECGD; con la sola excepción del día 1º, los valores oscilan entre 115.2 y 134.9 EV/hora sin modificaciones significativas. Bajo tratamiento con PNL

se observa una reducción promedio del orden del 50% en el n° de EV/hora a partir del 7º día del período droga (Fig. 3). Esta reducción es muy significativa cuando se excluye el paciente N° 1, portador de enfermedad de Chagas, descendiendo el N° de EV/hora en los 6 pacientes restantes de 122.1 a 24.0. Dadas las diferencias en el N° de EV/hora de paciente a paciente, los datos se analizan mejor si se consideran las variaciones porcentuales con relación al día 0 en cada período.

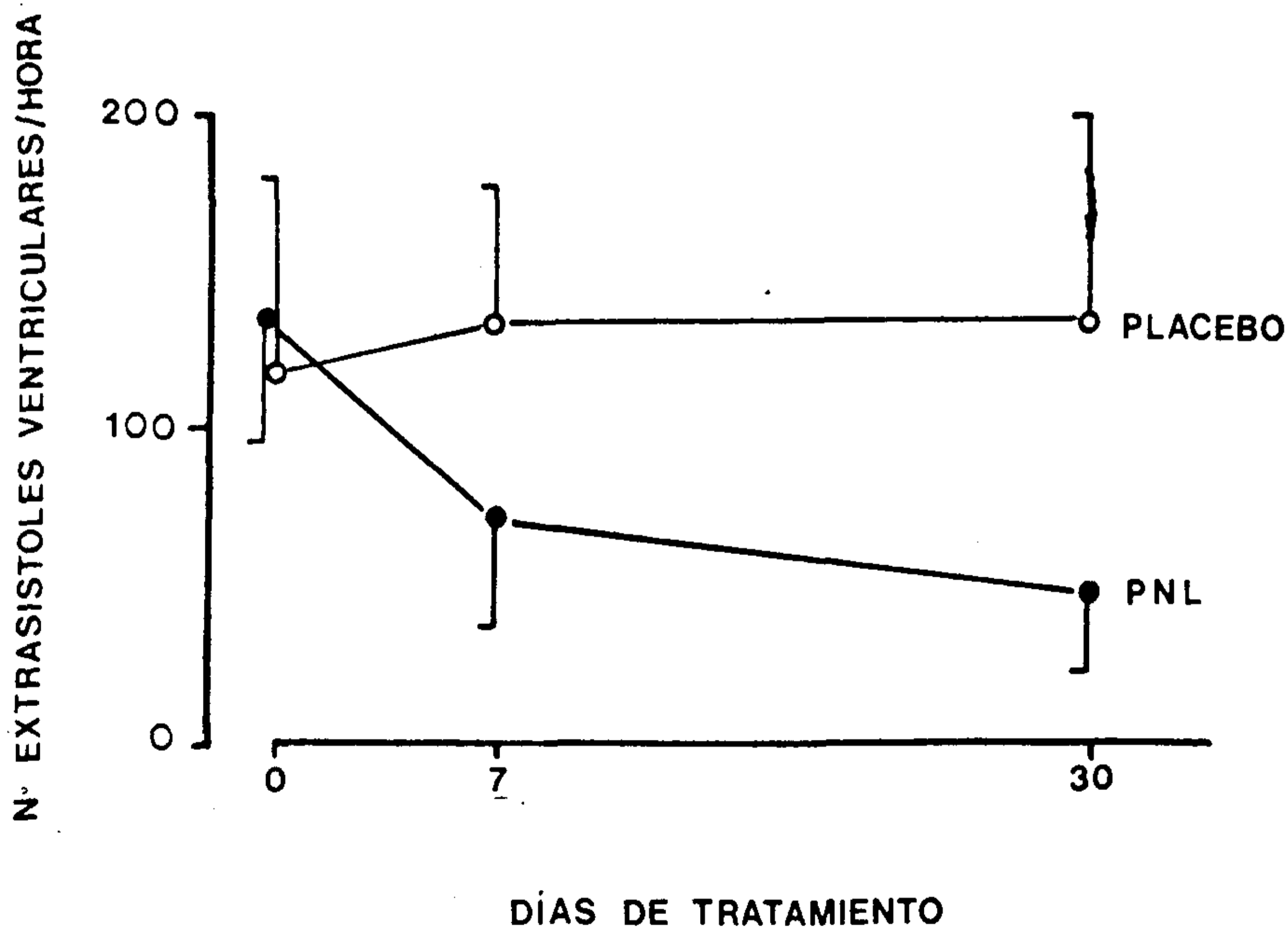


Figura N° 3: Valores horarios (promedio de 7 pacientes) correspondientes al número de extrasístoles ventriculares/hora bajo placebo y PNL ( $\bar{x} \pm \text{ESM}$ )

La Fig. 4 muestra los cambios porcentuales promedio, para los 7 pacientes, del N° de EV/hora. Se observa una reducción progresivamente mayor a medida que se desarrolla el tratamiento con PNL; siendo los valores respectivos para los días 1°, 7° y 30° de -11.9%, -41.3% y -61.0%.

La Fig. 5 presenta los cambios individuales, paciente a paciente, entre los valores de los días 0 y 30 bajo placebo y PNL. Puede observarse que 5 de los 7 pacientes redujeron en 60% o más el N° de EV/hora bajo PNL y que en los pacientes N° 2 y 8 la

PNL y que en los pacientes N° 2 y 8 la extrasistolia prácticamente desapareció (-99.8% y -94.5%). Cuando se analizan por medio del test del chi cuadrado, el N° de pacientes con una reducción superior al 60% en el N° de EV/hora se aprecia que las diferencias entre placebo y PNL son estadísticamente significativas ( $p < 0.02$ ).

Dos pacientes refirieron somnolencia leve en los primeros días de tratamiento con 300 mg/día de PNL, la que luego desapareció permitiendo completar el mes de estudio

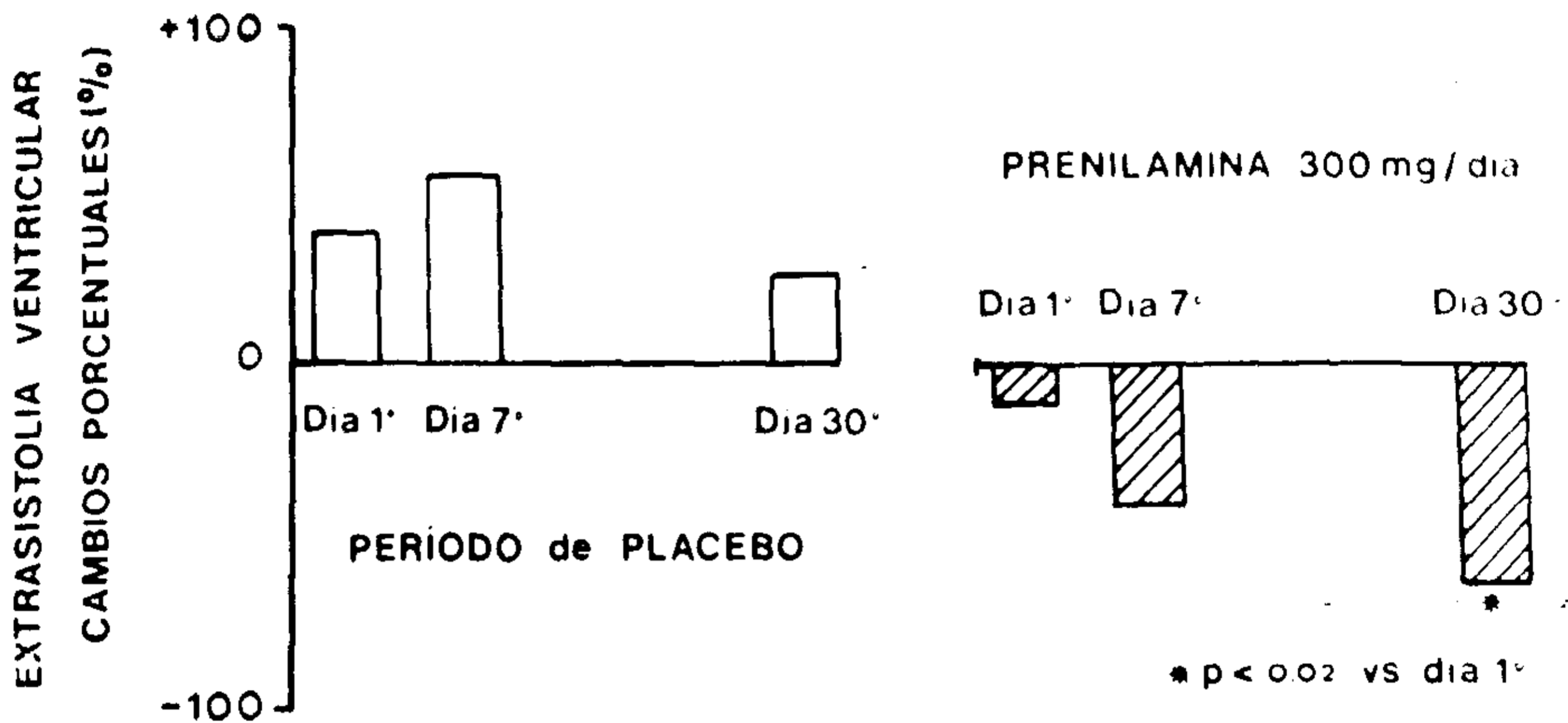


Figura Nº 4: Extrasistolia ventricular: cambios porcentuales con relación al día 0 de cada etapa, bajo placebo y PNL

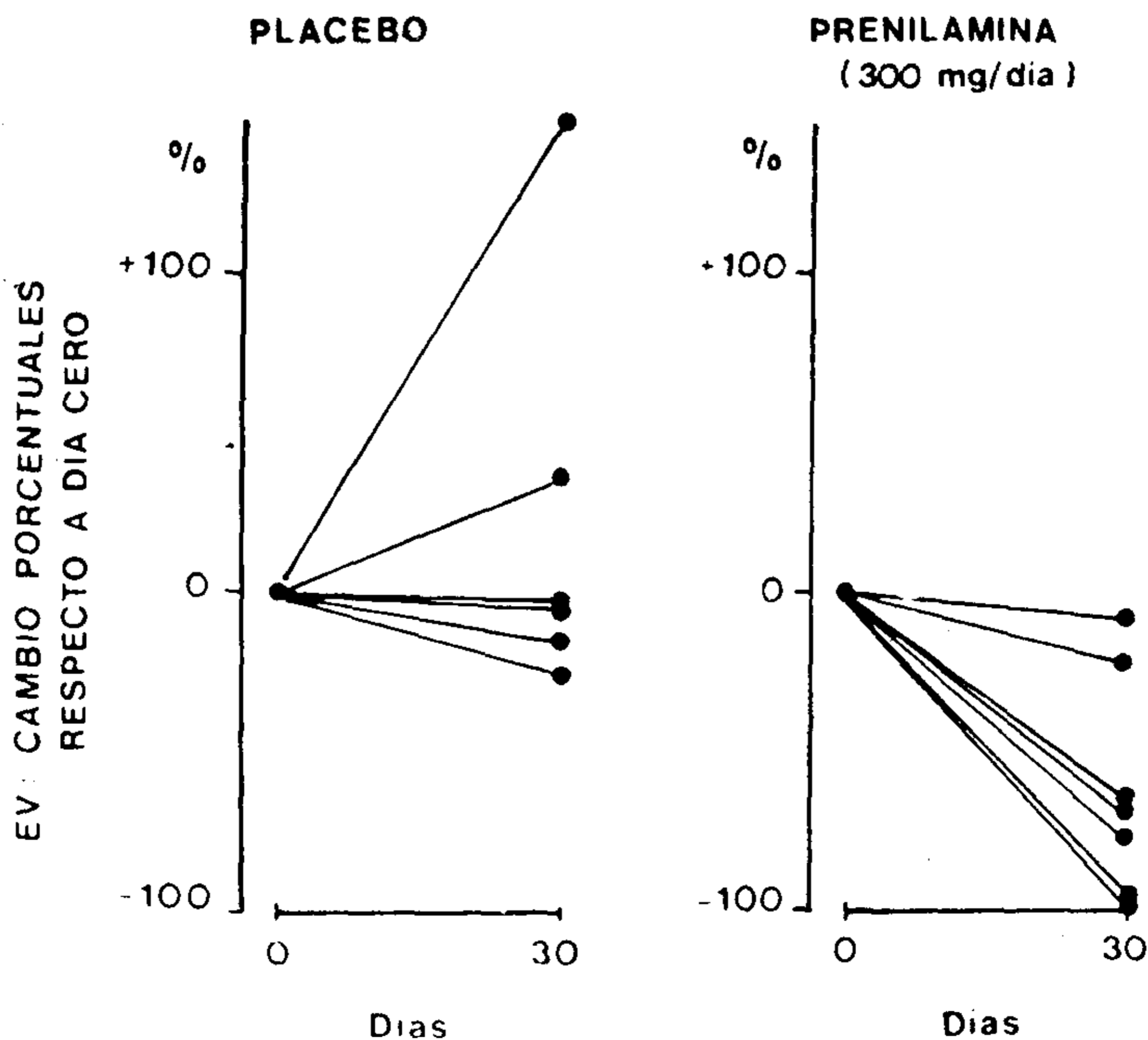


Figura Nº 5: Extrasistolia ventricular: cambios porcentuales respecto al día 0. Datos individuales de cada paciente

## DISCUSION

El estudio de los fármacos antiarrítmicos clásicos (quinidina, procainamida, etc.) fue efectuado hace ya muchos años utilizando métodos convencionales, entre ellos la ECG standard, a veces con registros aislados ("tiras de ritmo") de 1 minuto de duración tomados a intervalos prefijados. Estas técnicas tienen el inconveniente de analizar un N° total de latidos reducido, existiendo la chance de registrar momentos de muy elevado N° de latidos ectópicos o por el contrario, dada la variabilidad espontánea de estas arritmias, una ausencia de ectopía.

El advenimiento de la ECGD (Sistema Holter) ha permitido salvar estos inconvenientes al facilitar disponer de información sobre un número considerable de latidos cardíacos (> 100.000/día/paciente), por lo que al momento actual, los fármacos antiarrítmicos sólo deberían ser evaluados a través de estudios de tipo doble ciego utilizando la ECGD.

En nuestro estudio cada paciente fue sometido a 8 estudios de 24 hs. con ECGD lo que permitió el análisis de alrededor de 1.000.000 de latidos cardíacos por paciente.

Dos hechos salientes resultan de este estudio. El primero de ellos es la acción bradizarizante, sostenida a lo largo del día, de la PNL, efecto éste de interés en pacientes con cardiopatía isquémica y angor que presenten arritmias asociadas. El otro se refiere a la acción antiarrítmica hallada.

En dos pacientes la arritmia ventricular fue prácticamente abolida y en otros tres la reducción osciló entre 63% y 76%. Ningún paciente redujo bajo placebo el N° de EV/hora, por encima del 60%. Estas diferencias entre droga y placebo son estadísticamente significativas ( $p < 0.02$ ).

La acción de la PNL parece comenzar ya en el control del día 7 y hacerse más evidente en el control del día 30. Serán necesarios otros estudios para determinar con precisión el comienzo de la acción antiarrítmica.

Experimentalmente, la PNL tiene un mecanismo de acción (bloqueo del transporte de calcio) que le permite actuar tanto sobre el fenómeno isquémico (14, 15) como sobre el proceso arritmógeno (9, 10). El presente trabajo confirma los hallazgos experimentales ya comentados y sugiere la necesidad de continuar con los estudios clínicos de este fármaco, en un mayor número de pacientes y en otros tipos de arritmias.

Dado el mecanismo de acción resulta conveniente no incluir en tales estudios pacientes con extrasistolia que además presenten trastornos de conducción A-V.

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF PRENILAMINE, UTILIZING DYNAMIC ELECTROCARDIOGRAPHY (HOLTER). DOUBLE BLIND STUDY

*Eight patients presenting frequent premature ventricular contractions (PVC; 10 PVC each 1000 beats) were incorporated in a comparative double blind trial of prenylamine lactate (PNL: 300 mg/day) and placebo.*

*The patients received during a 1st. period of 30 days PNL or placebo and, after a wash-out period of 10 days, in a 2nd. period placebo or PNL. Order in drugs administration was randomized.*

*Continuous 24 hs. ECG recordings (Holter system) were taken at days 0, 1st, 7th and 30th of each treatment using a portable - 2 channels tape recorder. Magnetic tapes were analyzed in a electrocardioscanner (Acionics mod. 660) to determine heart rate/hour and PVC/hour as well as 24 hs. global values.*

*Heart rate/hour decrease significantly, ( $p < 0,02$ ). No changes in HR, under placebo, were noted.*

*PVC/hour was clearly decreased during PNL treatment in 5 out of 7 patients included in the final evaluation ( $p < 0,02$ ). Changes in PVC observed under placebo were not significant. Reduction in PVC/hour begins at 7th day control being more evident at 30th day after PNL.*

*It is concluded that PNL showed, in our study, antiarrhythmic activity on ventricular extrasistolia; it is suggested to perform trials in greater samples and also in other arrhythmias.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Tucker, H.: Prenylamine in treatment of angina. Br. Heart J. 36: 1001, 1974.
2. Cloarec, M.: The action of Prenylamine. A prolonged objective evaluation. Clin. Trials J. 8: 43, 1971 (suppl. I).
3. Aptekar, M.; Aptekar, F. R. M. de y Vázquez, A.: Valoración de la prenilamina mediante la prueba ergométrica. Pren. Med. Argent. 61: 809, 1974.
4. Carlson, A.: Pharmacological depletion of catecholamine stores. Pharmacol. Rev. 18: 541, 1966.
5. Murphy, J. E. Drug profile: Synadrin. J. Int. Med. Res. 1: 204, 1973.
6. Fleckenstein, A.; Kammermaier, H. y col.: Zum Wirkung mechanismus neuartiger Koronariodilatoren mit gleichzeitig Sauerstoffsparenden Myokard Effekten, Prenylamin und Iproveratril. Z. Kreislaufforsch. 56: 838, 1964.

7. Milei, J.; Núñez, R. G. y Rapaport, M.: Pathogenesis of IPS-inducer lesions in the rat myocardium. An Autoradiographic and pharmacology attempt. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 46: 347, 1976.
8. Bastaroli, J. C.; Vázquez, A. e Irigoyen, E. H.: Ensayo de la actividad antiarrítmica de la prenilamina y el propranolol en el ratón. Medicina. 31: 289, 1970.
9. Lindner, E.: Untersuchungen über flimmerwidrige Wirkung des N-(3)-Phenyl-Propyl-(2)-1,1-Diphenyl-Propyl-(3)-Amins, Segotin. Arch. Int. Pharmacodyn. 146: 485, 1963.
10. Lindner, E. y Kaiser, J.: The antiarrhythmic effect of Segontin (N-(3')-Phenyl-propyl-(2')-1,1-diphenyl-propyl-(3')-amine. Further investigations with experimental animals. Herz und Kreis. 7: 88, 1975.
11. Haas, H. G.: Effects of prenylamine on cardiac membrane currents and contractility. J. Pharmacol. Exper. Ther. 192: 688, 1975.
12. Demiroglu, C.; Berkarda, B. y Garan, R.: Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Segontin. Münch. Med. Woch. 50: 2558, 1965.
13. Drager, S.; Guerchicoff, S.: Electrocardiografía dinámica. Rev. Arg. Cardiol. 44: 311, 1976.
14. Milei, J.; Núñez, R. y Rapaport, M.: Inhibición por la prenilamina de las lesiones provocadas por el isoproterenol en el miocardio de ratas. Medicina. 35: 445, 1975.
15. Milei, J.; Núñez, R. y Rapaport, M.: Prenylamine inhibition of ISP induced myocardial lesions. Histochemical and ultrastructural findings. Acta Cardiol. 31: 355, 1976.