

Acción de la Prenilamina sobre las Arritmias Inducidas por Glucosidos Cardiotónicos

Dres. HUGO F. ABITBOL, CARLOS D. ABATE y V. CUSIMANO LIBORIO
Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo

RESUMEN

Se estudió el efecto de la prenilamina sobre las arritmias inducidas por glucósidos cardiotónicos.

De los 15 perros del grupo control (intoxicado con digital) 4 animales murieron por fibrilación ventricular, 8 permanecieron con signos francos de intoxicación hasta el final del período de observación (180 minutos) y 3 animales recuperaron espontáneamente el ritmo sinusal.

En los 15 perros del grupo tratado, la prenilamina administrada por vía intraveosa, revirtió en todos los casos la arritmia digitálica a ritmo sinusal en $11,4 \pm 10,1$ minutos.

En ambos grupos se determinó reserva alcalina, calcemia y pH no observándose cambios significativos en ninguno de estos parámetros.

La prenilamina actúa a través de dos mecanismos principales. Su acción predominante es reducir la disponibilidad y el transporte intracelular de Ca^{++} disminuyendo el metabolismo y el trabajo cardíaco. El otro mecanismo se basa en su capacidad de reducir el tono simpático por acción sobre el sistema nervioso central.

En tratamientos prolongados, adquiere importancia su capacidad de modificar la captación y liberación de catecolaminas produciendo depleción de las mismas en los depósitos miocárdicos y alterando el efecto de la estimulación simpática y la acción de drogas relacionadas con esta actividad.

INTRODUCCION

La prenilamina, N-(3 fenil-propil)-1,1 difenil-3-propilamina, es una sustancia producida por síntesis que forma parte del grupo de drogas denominadas antagonistas del calcio,

A. Fleckenstein, 1975 (1). Es un compuesto aromático con variada e intensa acción farmacológica que se caracteriza por poseer en su estructura química un núcleo bencénico, con un carbono asimétrico, y en ambos isómeros ópticos igual intensidad de acción.

La prenilamina específicamente es una amina secundaria con fuerte acción inhibitoria sobre la actividad mecánica y metabólica del miocardio. Esta sustancia fue inicialmente estudiada por su propiedad de aumentar el débito coronario y utilizada desde hace más de una década en la terapéutica de la insuficiencia coronaria, Demiroglu y col., 1965 (2); Lindner, 1960-63 (3, 4) Bastaroli y col., 1971 (5) y Grün y col., 1973 (6).

En base a que la prenilamina actúa interfiriendo con la utilización del Ca^{++} por la célula cardíaca, se estudió su posible efecto antiarrítmico en las arritmias inducidas por glucósidos cardiotónicos.

Recientes estudios en animales de experimentación han demostrado el rol esencial del sistema nervioso autónomo en los efectos cardíacos de los glucósidos cardiotónicos, Mc Lain P. L., 1969 (7); Gillis R. A., 1969 (8); Garvey H. L., 1972 (9); Church y col., 1962 (10) y Lyon y De Graaf, 1963 (11). La prenilamina produce depleción de catecolaminas en los depósitos del miocardio y también induce cambios en el sistema nervioso central, principalmente una depresión del tono simpático, Carlsson A. y Waldock B., 1968 (12); Baumiger y col., 1970 (13); Lindner S., 1971 (14). Estos efectos probablemente contribuyan también en la acción antiarrítmica de la prenilamina.

Dirección postal: Cátedra Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina.

MATERIAL Y METODO

La experiencia se realizó en 30 perros de ambos sexos de $8,5 \pm 1,79$ Kg. de peso promedio. Los animales fueron divididos en 2 grupos de 15 perros cada uno.

Se canuló la vena safena externa para la administración de soluciones; como anestesia se utilizó pentobarbital sódico por vía i.v. con una dosis inicial de 30 mg/kg. y dosis suplementarias de 2 mg/kg. cuando fueron necesarias. Se practicó intubación traqueal en todos los experimentos, con respiración asistida. Ambos grupos fueron tratados con K-estrofantina a una dosis inicial de 40 ug/kg. y dosis adicionales de 15 ug/kg. cada 15 minutos hasta la aparición de signos francos de severa intoxicación digitálica. La dosis total promedio fue de $122 \pm 27,4$ ug/kg.

En el grupo tratado, cuando aparecieron

signos electrocardiográficos de severa intoxicación digitálica, se administró una solución de gluconato de prenilamina al 1% a razón de 3 mg/kg. de peso.

Al iniciar el experimento, luego de la intoxicación digitálica, y al finalizar el mismo, se tomaron muestras de sangre por punción de la vena yugular externa para determinaciones de calcio, pH y CO_2H . El calcio sérico fue determinado por el método complexométrico de Clarck y Collip, 1925 (15), y para valorar pH y CO_2H se utilizó un equipo tipo Astrup AME 1c.

En ambos grupos se realizó monitoreo continuo con un equipo "Sanborn Poly Beam" durante un período de observación de 180 minutos, y registros electrocardiográficos al iniciar la experiencia, luego de la intoxicación y al finalizarla. En los animales que sobrevivieron se realizó nuevo trazado a las

TABLA 1. VALORES PROMEDIO Y DESVIACION STANDARD DE LA FRECUENCIA CARDIACA, PR, QRS, QT, ST, Y FRECUENCIA DE EXTRASISTOLES. VALORES DE P EN LOS SIGUIENTES GRUPOS: PREINTOXICACION-INTOXICACION; INTOXICACION-TRATADOS CON PRENILAMINA.-

			VALOR DE P
FRECUENCIA CARDIACA	PREINTOXICACION	191 ± 45	
	INTOXICACION	186 ± 33	$< 0,35$
	POSTPRENILAMINA	167 ± 30	$< 0,05$
PR	PREINTOXICACION	$0,089 \pm 0,012$	
	INTOXICACION	$0,124 \pm 0,016$	$< 0,0005$
	PRENILAMINA	$0,119 \pm 0,017$	$< 0,25$
QRS	PREINTOXICACION	$0,043 \pm 0,014$	
	INTOXICACION	$0,038 \pm 0,014$	$< 0,20$
	POSTPRENILAMINA	$0,043 \pm 0,010$	$< 0,15$
QT	PREINTOXICACION	$0,16 \pm 0,06$	
	INTOXICACION	$0,14 \pm 0,07$	$< 0,40$
	POSTPRENILAMINA	$0,21 \pm 0,08$	$< 0,0025$
ST	PREINTOXICACION	$0,34 \pm 0,58$	
	INTOXICACION	$1,55 \pm 1,08$	$< 0,0005$
	POSTPRENILAMINA	$0,87 \pm 0,98$	$< 0,05$
EXTRASIST.	PREINTOXICACION	0	
	INTOXICACION	$67,50 \pm 30,18$	
	POSTPRENILAMINA	$1,69 \pm 3,61$	$< 0,0005$

24 horas. En todos los trazados se valoraron los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca, intervalos QT, PR, y QRS, segmento ST y la presencia de arritmias (tabla 1). La presión arterial fue medida en la arteria femoral utilizando un manómetro Statham y registrada en el Poly Beam.

Student test fue utilizado para analizar las diferencias entre los promedios. Las drogas usadas fueron: estrofantina-K (Kombetin-Boehringer) ampollas de 1 ml. con 0,25 mg. y gluconato de prenilamina (Hoechst).

RESULTADOS

La administración de K-estrofantina determina signos de intoxicación digitalica entre los 3 y 15 minutos. Las primeras manifestaciones electrocardiográficas fueron cambios en la morfología de la onda T, debido a aumento de la velocidad de repolarización, disminución del voltaje de QRS y cambios morfológicos de la onda P. Posteriormente se presentaron anomalías del ritmo como marcapaso errante sinoauricular, taquicardia nodal con disociación aurículo-ventricular,

fibrilación auricular, trastornos de conducción con bloqueos A-V de diverso grado, extrasístoles ventriculares y supraventriculares y finalmente fibrilación ventricular.

En todos los animales se compararon los trazados realizados antes y durante la intoxicación digitalica y posteriormente estos últimos con los obtenidos luego de la administración de prenilamina. Se observó que la frecuencia cardíaca, los intervalos QT y QRS no disminuyeron significativamente en los animales intoxicados, mientras que el intervalo PR se alargó significativamente, el segmento ST descendió y aparecieron frecuentes extrasístoles (tabla 1).

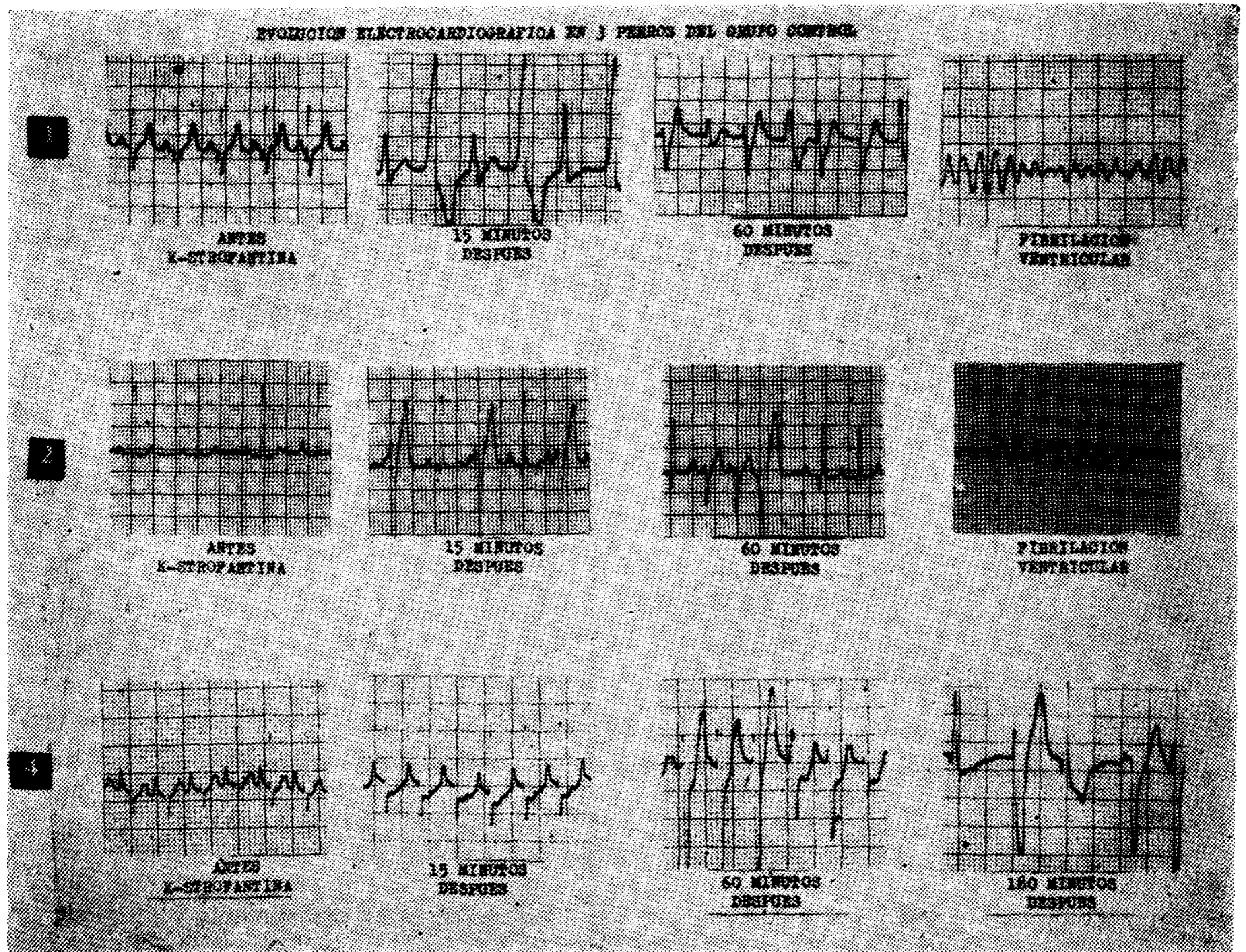
En el grupo control 4 animales murieron por fibrilación ventricular, 8 permanecieron con signos francos de intoxicación hasta finalizado el período de observación y en 3 perros el ECG volvió a la normalidad a los 120, 70 y 60 minutos, respectivamente. (tabla 2 - fig. 1).

En el grupo tratado, luego de administrar prenilamina, no se observaron modificaciones de importancia en el segmento PR, voltaje de QRS, o alteraciones del segmento ST; las

TABLA 2: DURACION DE LA INTOXICACION DIGITALICA

<u>PERRO N°</u>	<u>GRUPO CONTROL</u>	<u>GRUPO TRATADO</u>
1	Fibrilación ventricular	10 minutos
2	Fibrilación ventricular	9 minutos
3	> 180 minutos	6 minutos
4	> 180 minutos	38 minutos
5	Fibrilación ventricular	20 minutos
6	120 minutos	5 minutos
7	> 180 minutos	6 minutos
8	> 180 minutos	3 minutos
9	70 minutos	16 minutos
10	> 180 minutos	14 minutos
11	Fibrilación ventricular	4 minutos
12	> 180 minutos	6 minutos
13	> 180 minutos	8 minutos
14	> 180 minutos	22 minutos
15	60 minutos	14 minutos
Valor de p		0,0005

EVOLUCION ELECTROCARDIOGRAFICA EN 3 PERROS DEL GRUPO CONTROL



extrasístoles desaparecieron (tabla 2) y se observó una acentuada mejoría de la arritmia recuperándose el ritmo sinusal en el 100% de los casos en un tiempo promedio de $12,4 \pm 10,1$ minutos (tabla 2 - fig. II). Luego del tratamiento, en todos los casos el electrocardiograma mostró cambios en el segmento ST y onda T atribuibles a "efecto digitálico".

La presión sistólica disminuyó entre 5 y 20 mm de Hg. en 12 perros, y la presión diastólica entre 6 y 15 mm. de Hg. en 13 perros. En todos los casos la presión sanguínea retornó a los valores normales luego de 5 a 18 minutos.

Los valores promedio de calcemia, pH y CO_2H no variaron en forma significativa (tabla 3).

En el 100% de los animales que recibieron la solución intravenosa de gluconato de prenilamina se constató hemólisis. Los valores promedio de hematocrito descendieron de 42 a 37.

En experiencias "in vitro" se agregaron

0,6 mg. de una solución de gluconato al 1% (dosis equivalente a 3 mg/kg. de peso corporal) a 10 ml. de sangre obtenida de perros normales que no recibían otras drogas, produciéndose hemólisis en el 100% de los casos.

En 15 pacientes que recibían por vía oral 300 mg/día de lactato de prenilamina como tratamiento de cardiopatía isquémica, se investigó la posibilidad de hemólisis resultando negativas todas las muestras.

DISCUSION

Los glucósidos digitálicos poseen 3 acciones sobre el sistema nervioso: acción parasimpaticomimética, sensibilización de los barorreceptores y, en dosis mayores, estimulación simpática.

Mientras que dosis bajas de digitálicos inhiben el tono simpático en razón de su efecto sobre los barorreceptores, en estudios experimentales se ha demostrado que dosis mayores estimulan el sistema nervio-

so central determinando un aumento del tono simpático y arritmias, Mc Lain P. L., 1969 (7); Gillis R. A., 1969 (8) y Garvey H. L., 1972 (9).

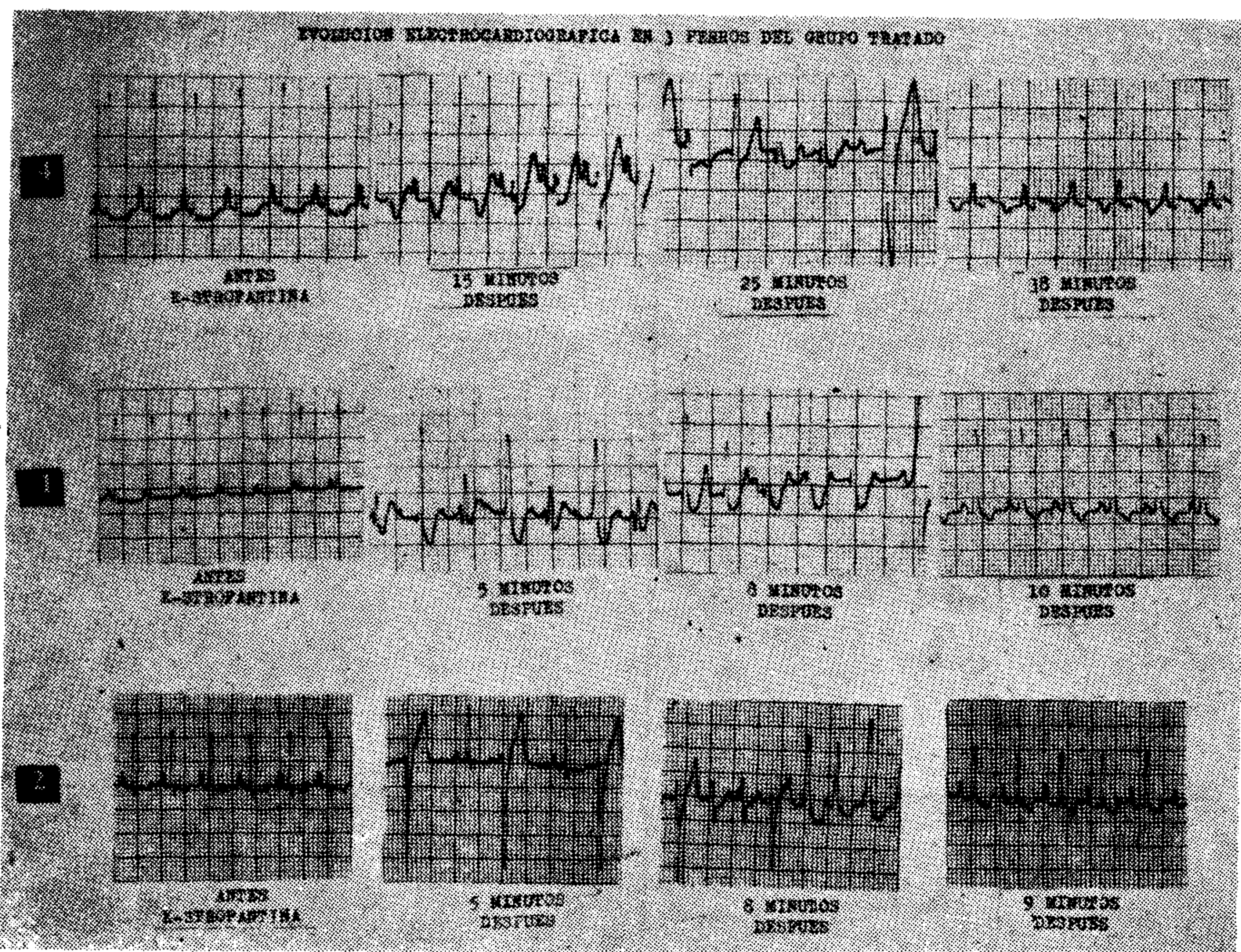
Parte de la actividad arritmogénica de la digital parece estar determinada por la liberación de catecolaminas en el miocardio; probablemente las manifestaciones extracardíacas y las arritmias cardíacas sean ocasionadas por la neurotoxicidad de los glucósidos cardiotónicos, Church y col., 1962 (10); Lyon A. y De Graaf A. C., 1963 (11).

Existen una serie de drogas antiarrítmicas que poseen prominente acción sobre el sistema nervioso central (difenilhidantoina, uretano, mebutamatos, clordiazepóxido) y se caracterizan, además, por poseer marcada eficacia para antagonizar las arritmias determinadas por intoxicación digitálica. La prenilamina inhibe competitivamente la captación de catecolaminas por los gránulos intracelulares (gránulos de depósito), Carlsson y Waldeck, 1968 (12) han demostrado que la prenilamina disminuye hasta un 50% la captación de adrenalina por los gránulos aislados de médula adrenal.

Cuando la captación de catecolaminas es inhibida, la liberación espontánea continúa, lo que lleva inevitablemente a la depleción de catecolaminas en los gránulos de depósito.

La prenilamina dificulta la incorporación de catecolaminas a las vesículas intracelulares de depósito determinando su permanencia libre en el citoplasma y facilitando la acción destructiva de la MAO. También inhibe el flujo de catecolaminas a través de la membrana celular, dificultando la reincorporación a las células y permitiendo su destrucción en el torrente sanguíneo por la COMT; ambas acciones determinan la depleción de catecolaminas. Las catecolaminas estimulan la captación de Ca^{++} por las células cardíacas, por ello la reducción de estas aminas en el miocardio determina una disminución del influjo de Ca^{++} a las células.

La depleción celular determinada por la prenilamina produce inicialmente un aumento de la excreción urinaria de metabolitos de las catecolaminas, Baumiger y col., 1970 (13);



Schmidt y col., 1968 (16). Luego de tratamientos prolongados con prenilamina, la excreción urinaria de metabolitos de la catecolaminas (ácido vainillín mendélico) disminuye acentuadamente, Naylor W. G., 1968. (17)

La prenilamina, aún en dosis máximas (100 mg/kg.), no produce depleción completa de noradrenalina en las células, dejando una reserva simpática para responder a las situaciones de stress, Nielsen y Owman, 1967. (18)

Schmid y Backman (19) comunican que la prenilamina reduce la reacción simpático-adrenal, especialmente la desencadenada por stress emocional.

De acuerdo a Holland y Porter, 1929 (20), los glucósidos cardiotónicos no actúan directamente en el proceso de acoplamiento exci-

tación-contracción sino indirectamente, aumentando la concentración intracelular de Ca^{++} . Basándonos en la hipótesis de Baker y col., 1969 (21), los glucósidos cardiotónicos actuarían inhibiendo la bomba sodio-potasio lo que determinaría un aumento de la concentración de sodio intracelular que activaría otro sistema transportador de membrana (bomba sodio-calcio) que produciría mayor influjo de Ca^{++} , aumentando su concentración intracelular. Es decir que los glucósidos cardiotónicos actuarían sobre el proceso de acoplamiento electromecánico por aumento de la concentración intracelular de calcio.

La acción de los glucósidos cardiotónicos puede ser antagonizada por drogas que, directamente o indirectamente disminuyen la concentración intracelular del Ca^{++} nece-

TABLA 3

VALORES PROMEDIO \pm DESVIACION STANDARD Y VALOR DE p

	Ca (mg %)
Preintoxicación	10,45 \pm 1,08
Post-prenilamina	10,50 \pm 0,89
Diferencia	0,05 \pm 0,44
Valor de p	< 0,40

	HCO ₃ ⁻ (mEq/l)
Preintoxicación	25,2 \pm 1,48
Post-prenilamina	25,3 \pm 1,48
Diferencia	0,1 \pm 0,33
Valor de p	< 0,45

	pH
Preintoxicación	7,35 \pm 0,029
Post-prenilamina	7,34 \pm 0,025
Diferencia	0,01 \pm 0,015
Valor de p	< 0,20

sario para el proceso de acoplamiento electromecánico, Fleckenstein y col., 1969 (22); Papp y col., 1966. (23)

Existen sustancias como el EDTA y sales de fosfato, que no solamente bloquean el influjo de calcio, sino que además pueden generar un gradiente negativo que determina que el Ca^{++} se desplace desde el interior de las células al espacio extracelular, Smith y Grinnel, 1955 (24); Gubner y Kallman, 1957 (25); Abitbol y col., 1974. (26)

La prenilamina, un antagonista del calcio, disminuye la disponibilidad intracelular de Ca^{++} para el proceso de acoplamiento electromecánico a través de un mecanismo complejo.

Debido a su gran afinidad por las lipoproteínas, se fija en la membrana celular, determinando reducción del flujo iónico a través de la pared, inhibiendo especialmente la movilidad del calcio e interfiriendo su entrada a la célula, Fleckenstein y col., 1968 (27); Boisier y col., 1968 (28); Von Euler, 1970 (29); Hasselbach y col., 1968 (30).

La prenilamina antagoniza sistemas enzimáticos en organelas intracelulares lo cual podría determinar interferencia con la liberación de Ca^{++} desde los depósitos intracelulares, reduciendo la disponibilidad del catión para el proceso de acoplamiento electromecánico, Boisier y col., 1968 (28); Von Euler, 1970.) (29)

Según Hasselbach, 1968 (30) y Lindner y col., 1971 (14), la prenilamina se une a los fosfolípidos de la membrana del retículo endoplásmico dificultando la salida de Ca^{++} .

La reducción en el transporte intracelular del calcio de la prenilamina, es debida a una inhibición de una enzima específica, la ATPasa Mg. dependiente determinando una disminución del metabolismo y la actividad mecánica del músculo cardíaco, Nayler y col., 1971 (31).

Este antagonismo de la prenilamina con los sistemas enzimáticos se debe probablemente a la fijación de la droga sobre sitios receptores de la ATPasa, en franca competencia con la Ca^{++} , Kuschke y col., 1965 (32); Papp y col., 1966 (23); Fleckenstein y col., 1967 (33); Boissier y col., 1968 (28); Katz y col., 1971 (34).

De acuerdo a nuestras experiencias, creemos que el efecto antiarrítmico de la prenilamina en las arritmias inducidas por glucósidos cardotónicos, es producido por la inhibición del influjo de Ca^{++} a través de la pared celular y por su interferencia con la movilidad y disponibilidad del Ca^{++} intracelular. Podría también contribuir la disminución de la influencia adrenérgica sobre el corazón, reduciendo el tono simpático y el contenido de catecolaminas de los depósitos de miocardio, aunque este mecanismo es más lento y adquiriría importancia en los tratamientos crónicos.

El mecanismo por el cual la prenilamina causa hemólisis, creemos está relacionado con la fuerte afinidad de la droga por las lipoproteínas de la membrana celular. La fijación del fármaco causa alteraciones del flujo de iones y agua y posteriormente lisis de los eritrocitos.

Otra posibilidad es que la acción hemolítica esté relacionada a la capacidad de la droga para inhibir ciertos sistemas enzimáticos (5 hidroxitriptofán-dicarboxilasa, ATPasa Mg. dependiente).

EFFECT OF PRENYLAMINE ON ARRHYTHMIAS INDUCED BY EXPERIMENTAL DIGITALIS INTOXICATION

SUMMARY

The effect of prenylamine on experimental digitalis intoxication was studied in 30 dogs. In the control digitalized group four animals died of ventricular fibrillation, eight remained with frank signs of intoxication at the end of the 180 min. period and in three animals the E.K.G. returned to normal.

Intravenous prenylamine turned E. K. G. back to normal in all cases, in $11,4 \pm 10,1$ min. Serum Ca^{++} pH and HCO_3^- changes were not significant in any group.

There are two major ways in which prenylamine acts. Its predominant action is on calcium transport, it particularly inhibits Ca^{++} movements across the membrane, obstruct Ca^{++} liberation from intracellular storage site and would also limit cation availability for the excitation-contraction coupling process.

The other is on catecholamines uptake and release, particularly in storage sites in the myocardium, C. N. S. and certain other tissues, thus modifying the result of sympathetic stimulation.

BIBLIOGRAFIA

1. Fleckenstein, A.: Simposio sobre el efecto calcio-antagonista en la terapéutica cardíaca Sociedad Mexicana de Cardiología, 1975.
2. Demiroglu, C.; B Merkada, B. y Garan, R.: Behandlung von Herz-Rhythmusstörungen mit Segontin. *Munch. Med. Wochenschr.*, 50: 2558, 1965.
3. Lindner, E.: Phenyl-propyl-diphenyl-propyl-amin: Eine neue Substanz mit Coronargefässerweiternder Wirkung, *Arzneim. Forsch.*, 10: 569, 1960.
4. Lindner, E.: Untersuchungen über die flimmerwidrige Wirkung des N-(3')-Phenyl-propyl-(2')-1,1-diphenyl-propyl-(3)-amins (Segontin), *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 146, 485, 1963.
5. Bastaroli, J. C.; Vázquez, A. e Irigoyen, E. H.: Ensayo de la actividad antiarrítmica de la prenilamina y el propanolol en el ratón, *Medicina*, 31, 389, 1971.
6. Grün, G.; Byon, K. Y.; Kaufman, R. y Fleckenstein, A.: Differenzierung zwischen den B-adrenolytischen und Ca^{++} antagonistischen Wirkungskomponenten von B-rezeptorenblockern am Myocard und an gratter Muskulatur unter besonderer Berücksichtigung von Trasicor, *Aerztliche Forsch.*, 369, 1973.
7. Mc Lain, P. L.: Effects of cardiac-glycosides on spontaneous efferent activity in vagus and sympathetic nerves of cats. *Int. J. Neuropharmacol.* 8: 379, 1969.
8. Gillis, R. A.: Cardiac sympathetic nerve activity: Changes induced by ouabain and propanolol *Science* 166: 508, 1969.
9. Garvey, H. L.: Role of autonomic nervous system in digitalis intoxication. In recent advances in studies on Cardiac Structure and Metabolism. Vol. 1, *Myocardial Metabolism* edited by Bajuzz E. Rona G. Baltimore, University Park Press, 1972, page 563.
10. Church G.; Schamroth, L.; Schwartz, N y Marriott, H. J. L. Deliberate digitalis intoxication. A comparison of the toxic effects of four glycoxide preparations. *Ann Intern Med.* 57: 946, 1962.
11. Lyon, A. F. y De Graff, A. C.: The neurotoxic effects of digitalis intoxication. *Br. Med. J.* 3: 737, 1970.
12. Carlsson A. y Waldeck, B.: On the mechanism of action of prenylamine on tissue monoamines. *Biochim. Appl.*, 14, supp. 1, 41, 1968.
13. Baumiger, B. W.; Mc Murray, W. y Walters, G.: The Effects of oral prenylamines on the excretion of catecholamine metabolites, and on the response to tyramine, in: *Clinico-pharmacological and Therapeutical Aspects of Prenylamine*, 2nd. International Symposium on Prenylamine, (Capri), p. 46, 1969.
14. Lidner, E.: The pharmacology of prenylamine. *Clin. Trial J.*, 8, 6, 1971.
15. Clark, A. J. y Collip, J. B.: A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with a suggested modification *J. Biol. Chem.*, 63, 464, 1925.
16. Schmid, E.; Backmann, K.; Krautheim, J. y Heynen, H. P.: Studies on the mode of action of prenylamine (Segontin) and other coronary dilating drugs in man. *Indian Heart J.*, 20, 133, 1968.
17. Nayler, W. G.: Biochemical aspects of prenylamine action, preliminary communication. *Biochim. Appl.*, 14, supp. 1, 305, 1968.
18. Nielsen, K. G. y Owman, Ch.: Differential amine depletion from cardiac adrenergic nerves by Segontin. *Experientia*, 23, 203, 1967.
19. Schmid, E. y Backmann, K.: The use of prenylamine to inhibit sympathico-adrenal reactions during cardiac catheterisation-*Arzneim-Forsch* 16, 448, 1966.
20. Holland, W. C. y Porter, M. T.: Pharmacological effects of drugs on excitation-contraction coupling in cardiac muscle. *Fed. Proc.*, 28, 1963, 1969.
21. Baker, P. F.; Balustein, M. P.; Hodgkin, A. L. y Steinhardt, R. A.: The influence of calcium on sodium efflux in squid axons. *J. Physiol.*, 200, 431, 1969.
22. Fleckenstein, A.; Tritthart, H.; Flackenstein, B.; Herbst, A. y Grün, G.: Eine neue Gruppe kompetitiver zweiwertiges Ca^{++} Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin) mit starken Hemmeffekten auf die elektromechanische Kopplung im Warmblüter-Myokard, *Pflueger. Arch.*, 307, 25, 1969.
23. Papp, J.; Foerster, W.; Szederes, L. y Roesler, V.: Action of B-receptor blocking sympatholytics and of catecholamines depleting agents in $CaCl_2$ induced arrhythmias in rats. *Experientia*, 22, 254, 1966.
24. Smith, P. W. y Grinnel, E. H.: Effect of dipotassium ethylenediamine tetraacetate on digitalis-produced cardiac arrhythmias, *Fed. Proc.* 14, 387, 1955.
25. Gubner, R. S. y Kallman, H.: Treatment of digitalis toxicity by chelation of serum calcium. *Am. J. Sci.*, 234, 136, 1957.
26. Abitbol, H. F.; Abate, C. D.; Arias, A.; Cusimano, L. V. y Guzzo, C. E.: Phosphate-induced hypocalcemia and experimental digitalis intoxication. *Cardiovasc. Res.*, 8, 99, 1974.
27. Fleckenstein, A.; Döring, H. J. y Kammermeier, H.: Einfluss von Beta - Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser, *Klin. Wschr.*, 46, 343, 1963.
28. Boissier, J. R.; Schmitt, H.; Giudicelli, J. E. y Viars, P.: La Prenylamine a-t-elle des propriétés β -adrenolytiques. *Therapie*, 23, 1371, 1968.
29. Euler, U. S. von: Opening remarks, in: *Int. Symp. on Prenylamine*, 2, Capri, 1970, Proceedings, p. 3, 1970.
30. Hasselback, W.; Balzer, H. y Makinose, M.: The inhibition of the sarcoplasmic calcium pump by prenylamine, reserpine, chlorpromazine and imipramine. *Biochem. Appl.*, 14, spp. 1, 297, 1968.

31. Naylor, W. G. y Merriess, N. R.: Cellular exchange of calcium in: Calcium and the heart, P. Harris y L. H. Opie (Academic Press, London-New York), p. 24, 1971.

32. Kuschke, H. J.; Odriss, H.; Eckmann, F.: Zum Wirkungsmechanismus des Prenylpropyl-dyphenylpropylamins (Segontin) beim Menschen, Klin. Wschr., 43, 617, 1965.

33. Fleckenstein, A.; Kammermeier, H.; Döring, H. J.: Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilataren mit gleichzeitig Sauerstoffsparenden Myokard-effekten, Prenylamin and Iproveratril 2, Z. Kreislaufforsch., 56, 839, 1967.

34. Katz, A. M.; Philip, J.; Goodhart, H. L.: Calcium and Cardiac contractile proteins, in: Calcium and the Heart, P. Harris and L. H. Opie. (Academic Press, London-New York), p. 124, 1971.

DOSAJE DE RENINA (ANGIOTENSINA I)

(Radioinmunoensayo)

INSTITUTO PRIVADO DE ANALISIS CLINICOS

Laboratorio de Radioisótopos

Director: Dr. Héctor Raúl Pierangeli

MARCELO T. DE ALVEAR 1771, P.B. - (1060) CAPITAL - 44-9919

Correo Argentino Central (B)	Tarifa Reducida Concesión Nº 2169
	Franqueo Pagado Concesión Nº 766