

Efecto inotrópico positivo de la proscillaridina endovenosa (Talucard) ramnósido cardiotónico de acción digitálica similar

Por los doctores RENE M. BUZZI * y WALTER H. POLLO PALACIOS

Existen muchas sustancias de acción semejante a la digital, obtenidas de plantas de géneros tan diferentes como la digital y el estrofantó, extraídos de tejidos animales o los producidos por síntesis.

La proscillaridina (TALUCARD) es un compuesto químico estable, obtenido a partir de la scilla marítima variedad alba, cuyas propiedades farmacológicas regulares, definidas y predecibles, lo diferencian de otros derivados de la scilla, de acción irregular.

Por su modalidad y estructura química es semejante a la digitoxina y digoxina. En la figura I podemos apreciar que la aglicona de estos tres compuestos es prácticamente igual, difiriendo la de la digoxina de los otros dos, que son idénticas, por la presencia de un hidróxilo en posición C₁₂. Todos ellos se enlazan con el grupo hidrocarbonado mediante un O₂ en la posición C₃ (enlace glucosídico) que según Repke (1) protege al compuesto de la epimerización hidroxílica por la enzima epimerasa, que lo cambiaría en la orientación estérica de una posición β a una α

que es inactiva. Esto explicaría la regularidad y estabilidad en la acción del TALUCARD.

El grupo hidrocarbonado está formado por la condensación de tres moléculas de glucosa (hexosa) para la digoxina y digitoxina: en cambio en el caso del TALUCARD, está constituido por una ramnosa, una pentosa, es decir una azúcar más simple. Se obtiene una ventaja adicional sobre los otros dos preparados por una mayor permeabilidad a través de la membrana celular, mayor rapidez en la fijación a las sustancias intracelulares y por consiguiente una iniciación precoz en el comienzo de su acción respecto de los otros dos compuestos.

Ya fue publicado anteriormente (2) un análisis de las propiedades farmacodinámicas del TALUCARD y los buenos resultados en la práctica clínica, con el uso por boca del mismo. En el presente trabajo hemos determinado por métodos incruentos, para evaluación de la función cardiovascular, las modificaciones producidas por el preparado inyectable administrado por vía endovenosa.

MATERIAL Y METODO

Estudiamos el efecto de esta medicación en 30 pacientes, cuyas edades estaban comprendidas entre 28 y 67 años, siendo 20 de ellos hombres y el resto mujeres.

Trabajo presentado al IV Congreso Sudamericano de Cardiología. Punta del Este, Dic. 1969.

* Jefe del Servicio de Cardiología del Instituto Municipal de Radiología y Fisioterapia (Buenos Aires).

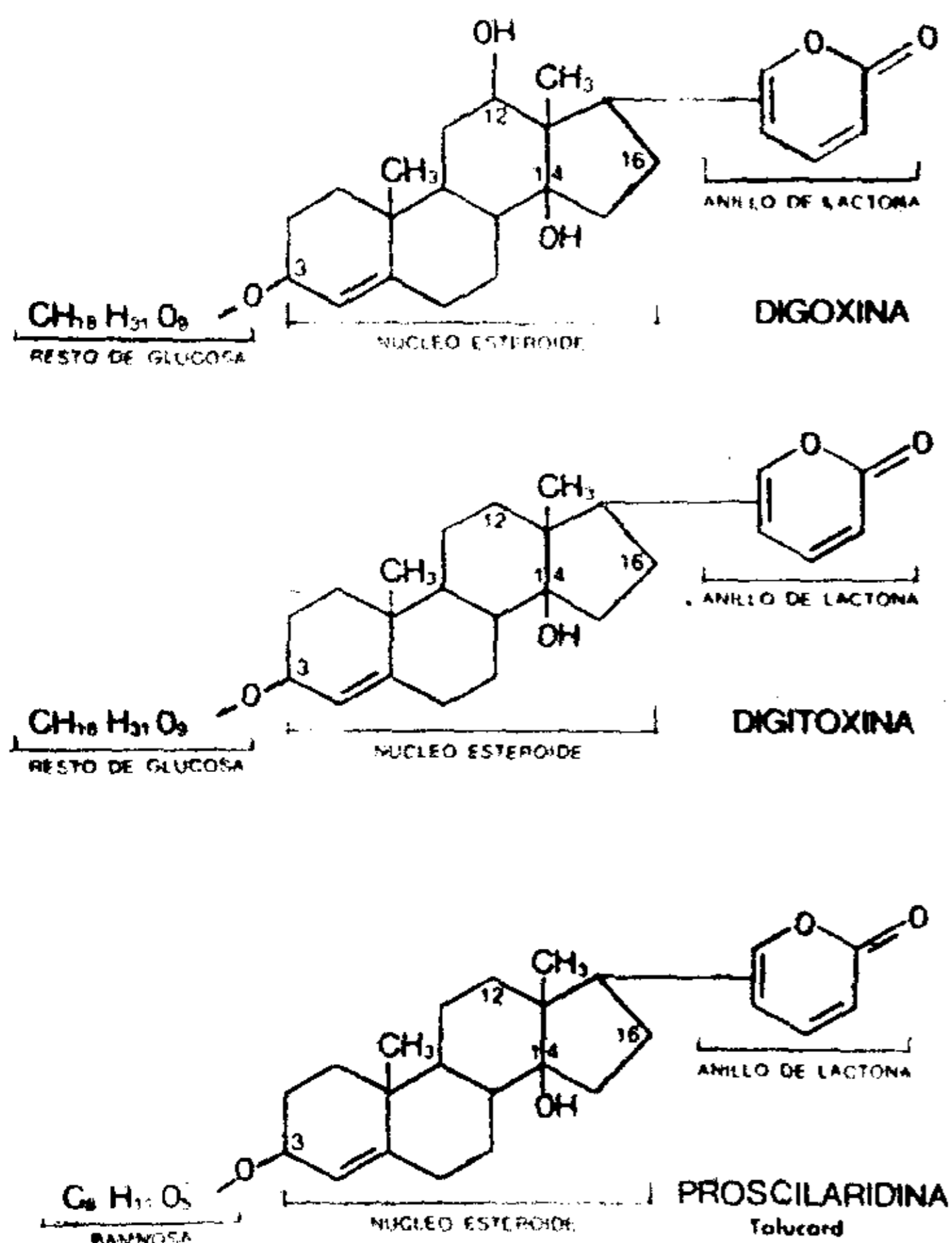


Figura 1. — Fórmulas químicas desarrolladas de la digoxina, digitoxina y proscilaridina (Talucard). Nótese la similitud de la aglicona (núcleo esteroide más anillo de lactona) de los tres compuestos. La digitoxina y el Talucard tienen idéntica aglicona.

La patología cardíaca básica se distribuyó así: 12 valvulares, 5 de estos con lesión predominantemente estenótica y 7 con lesión predominante de insuficiencia; 9 hipertensos y 8 con miocardiopatías de distinto origen, fundamentalmente coronarios. En lo que al grado de insuficiencia cardíaca se refiere 16 correspondían a la clase funcional III de la clasificación de la New York Heart Association y 14 a la clase funcional II.

Todas las determinaciones se hicieron en las mismas condiciones basales, es decir: en ayunas, con el paciente en decúbito, virgen de digital o habiéndose suspendido toda medicación digitalica cuatro semanas previa a la prueba y todo otro tipo de medicación (diuréticos, hipotensores) 48 horas antes. Todos tenían ritmo sinusal y el QRS no sobrepasó en ningún caso los 100 mseg., es decir que fueron descartados los pacientes con fibrilación auricular y/o trastornos de la conducción.

El método consistió en superponer a un trazado de pulso carotídeo un electrocardiograma mediante la utilización de un Multiplexer Picker I/169, que básicamente es una llave electrónica que permite obtener mezclas variables de ambos registros y solo uno de ellos en sus posiciones extremas. Conjuntamente se obtuvieron otros dos trazados arteriales, tres reogramas correspondientes a los territorios arteriales estudiados y un fonocardiograma para reparar ruidos cardíacos.

La técnica para la obtención del pulso carotídeo fue la descrita por Butterworth J. S. y colaboradores (3), que es una modificación de la de Duchosal y colaboradores (4); consistiendo en aplicar una cápsula inflable unilateralmente que se une por un tubo plástico semirrígido a la cabeza de un strain gauge Statham P23 Db, efectuándose los registros con una insuflación de la cápsula de 40 mm. de Hg. Una vez obtenidos los registros de control se inyectaron 0,5 mg. de TALUCARD por vía endovenosa a la velocidad y con las precauciones habituales para cualquier compuesto con acción digitalica, repitiéndose las determinaciones a los 3, 5, 8, 10, 15, 20 y 30 minutos; continuándose a partir de este momento cada 30 minutos hasta completar 3 horas.

En los registros de control y posteriores se efectuaron las siguientes determinaciones, según nomenclatura de Weissler y colaboradores (5) y de Tavel (6):

- RR y frecuencia cardíaca
- QT
- QTc. según la fórmula de Bazett
- Gradiente ventricular
- QS_1 , medido desde el comienzo de Q hasta la vibración más importante del primer ruido
- S_1S_2
- QS_2 , medido desde el comienzo de Q hasta la vibración máxima del segundo ruido
- Retardo electromecánico o índice de tensión, medido desde el comienzo de Q hasta el comienzo

- de la onda del pulso corregido para la demora de este último
- Tiempo "u" (upstroke time o tiempo de cresta), que corresponde al tiempo que media desde el comienzo de la onda del pulso hasta que la misma alcanza su apex
 - Tiempo "t" que corresponde al tiempo utilizado para alcanzar la mitad del valor máximo de cresta
 - Tiempo "e" (tiempo de eyección sistólica) correspondiente a la duración de la sístole mecánica y medido desde el comienzo de la onda del pulso arterial hasta el comienzo de la onda dicrota
 - Período de preeyección, que representa la diferencia entre QS_2 y el tiempo de eyección, y se corresponde al período isovolumétrico sistólico.
 - Índice de ascenso (ascending index), que es la relación entre el tiempo "u" y el tiempo "e" (u/e)
 - Angulo "e" (ángulo "e" = ejection angle), determinado por la vertical y la línea que prolonga el ascenso de la curva arterial, desde el comienzo de la misma
 - Angulo "s" (ángulo sistólico) determinado por la línea anterior y la que une el comienzo de esta con la iniciación de la onda dicrota
 - Valor máximo dp/dt , correspondiente al máximo valor obtenido por la primera derivada de la curva de presión, que generalmente coincide con el primer ruido.

RESULTADOS

A - Sístole Eléctrica:

1) *Frecuencia cardíaca*: En todos los casos se produce una disminución de la frecuencia cardíaca cuyo valor promedio fue entre 11 y 12 latidos menos que la frecuencia de control. No hubo diferencias entre ambos grupos estudiados. La atropinización previa, disminuyó la intensidad del

efecto sin abolirlo por completo, por lo que aparte de la acción vagal, mediadora de la bradicardia, existe una real acción directa sobre la fibra miocárdica (Figura 2).

2) *Tiempo QT*: En la mayor parte de los casos no se modifica o se acorta, salvo en dos que se alarga 5 mcseg.

3) *QTc*: Como consecuencia de 1) y 2) el QTc se acorta en función del tiempo, para estabilizarse entre los 15 y 20 minutos desde la inyección, para mantenerse en dicho nivel durante las 2,30 - 3 horas subsiguientes. (Figura 3). La disminución promedio fue de menos 64 mcseg.; correspondiente a los pacientes del grupo II y grupo III promedios menos 69 mcsegundos y 58 mcseg. respectivamente. Los casos extremos fueron de menos 150 mcseg. y menos 17 mcseg. correspondiendo aquel a un paciente del grupo II y este a uno del grupo III. Esto parecería indicar que existe una relación entre el grado de insuficiencia cardíaca y la disminución en el QTc producida por el TALUCARD; ello es solo aparente, el segundo caso de mayor disminución (menos 102 mcseg.) corresponde al grupo III. En cambio hemos observado, tomando en cuenta solo enfermos valvulares, una relación entre el

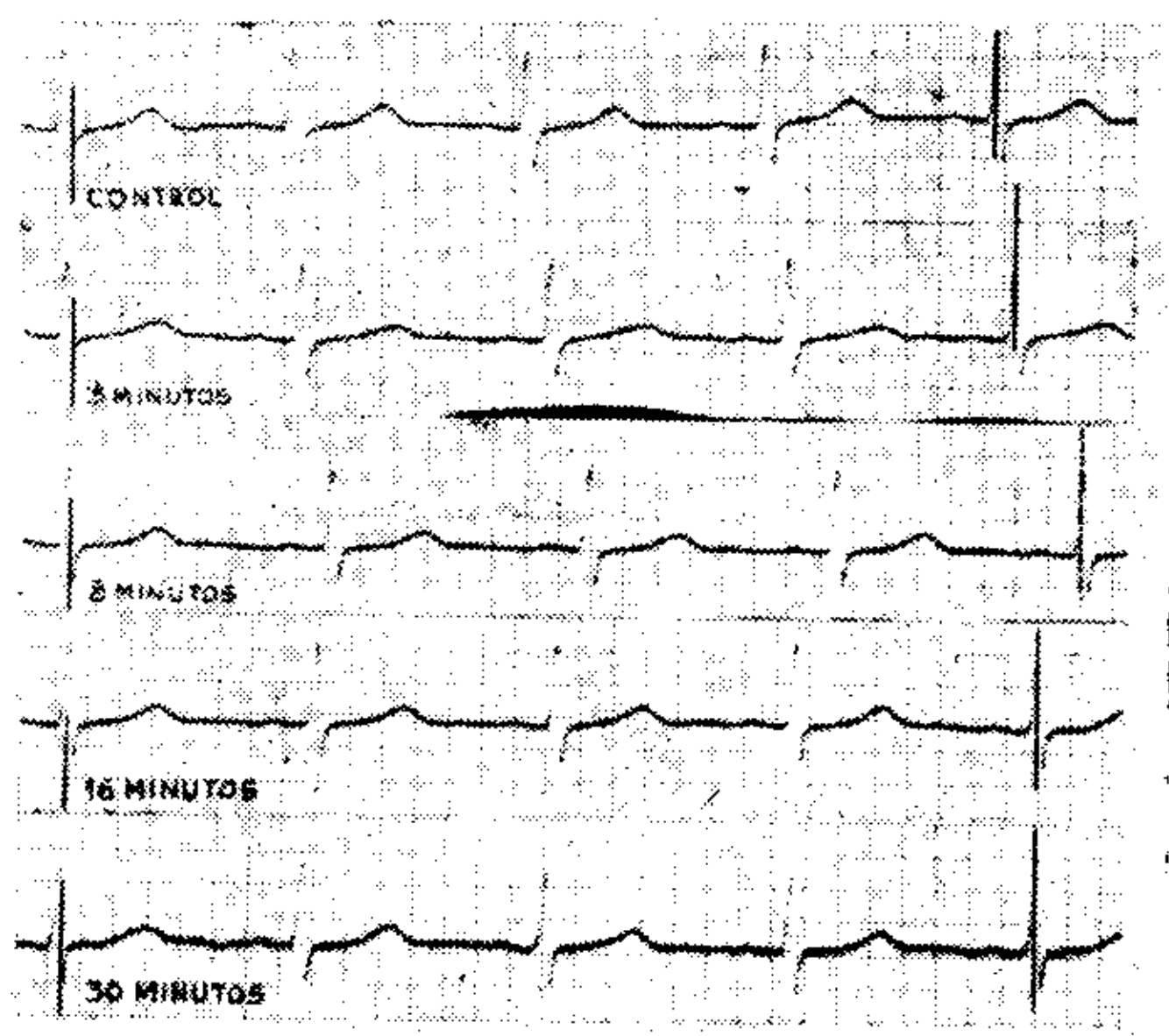


Figura 2.— Bradicardia máxima a los 8 minutos. Comparar las líneas de referencia verticales con las del trazado control. Disminución de la duración de la onda T, aunque su altura, ligeramente menor a los 3 minutos se recupera a los 8 minutos, manteniéndose.

tipo de lesión orificial y la disminución del QTc obtenido, encontrándose mayor disminución en los pacientes con lesiones predominantes de insuficiencia respecto de los portadores de lesiones predominantes estenóticas.

4) *Onda T y Gradiente ventricular*: Como consecuencia del acortamiento del QT producido principalmente por disminución de la duración de T, aunque no disminuye su altura máxima en forma significativa (Figura 2), se obtiene una disminución del área del T y por consiguiente del vector AT; esto determina a su vez un menor ángulo entre los vectores AT y AQRS. El gradiente ventricular resultante, será de mayor tamaño y sufrirá una declinación positiva respecto de los valores iniciales (Figura 4). El aumento del gradiente ventricular indica una efectiva mejoría en el rendimiento de la contracción miocárdica.

B - Sístole Mecánica:

1) *Modificaciones de la presión*: Aumenta la presión diferencial, haciéndose el latido más amplio y por

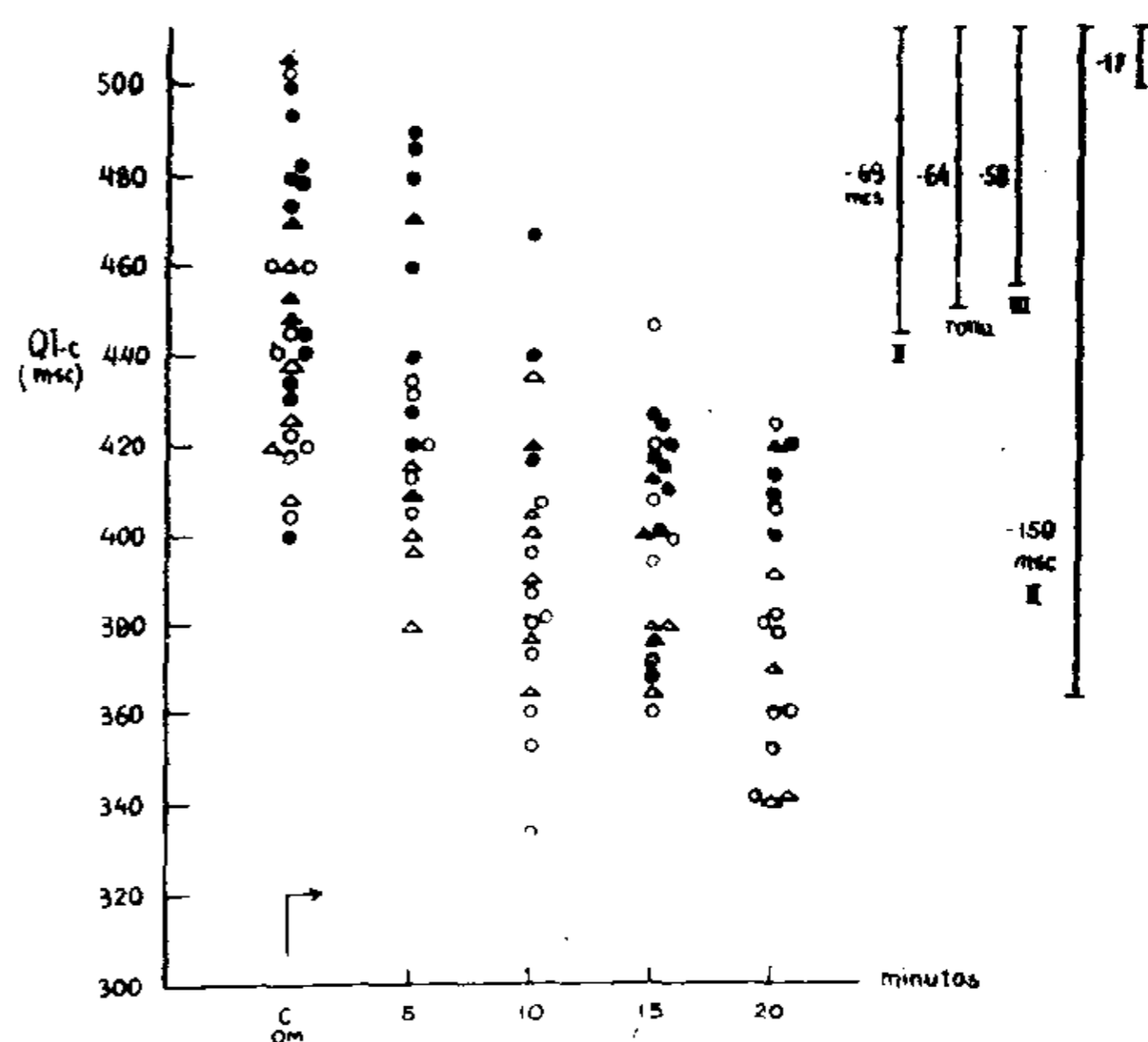


Figura 3. — Modificaciones del QTc después de la inyección. Abscisa tiempos, ordenadas QTc en msec. Círculos y triángulos negros: grupo III; círculos y triángulos blancos: grupo II. Angulo derecho valores promedio máximo y mínimo.

la disminución de la duración, de la sístole más rápida. Al aumentar el intervalo entre cada latido, por la bradicardia, mejora el lleno ventricular; ello se traduce en un incremento sostenido del volumen minuto, una mejoría de la circulación y una con-

VARIACIONES DEL GRADIENTE VENTRICULAR

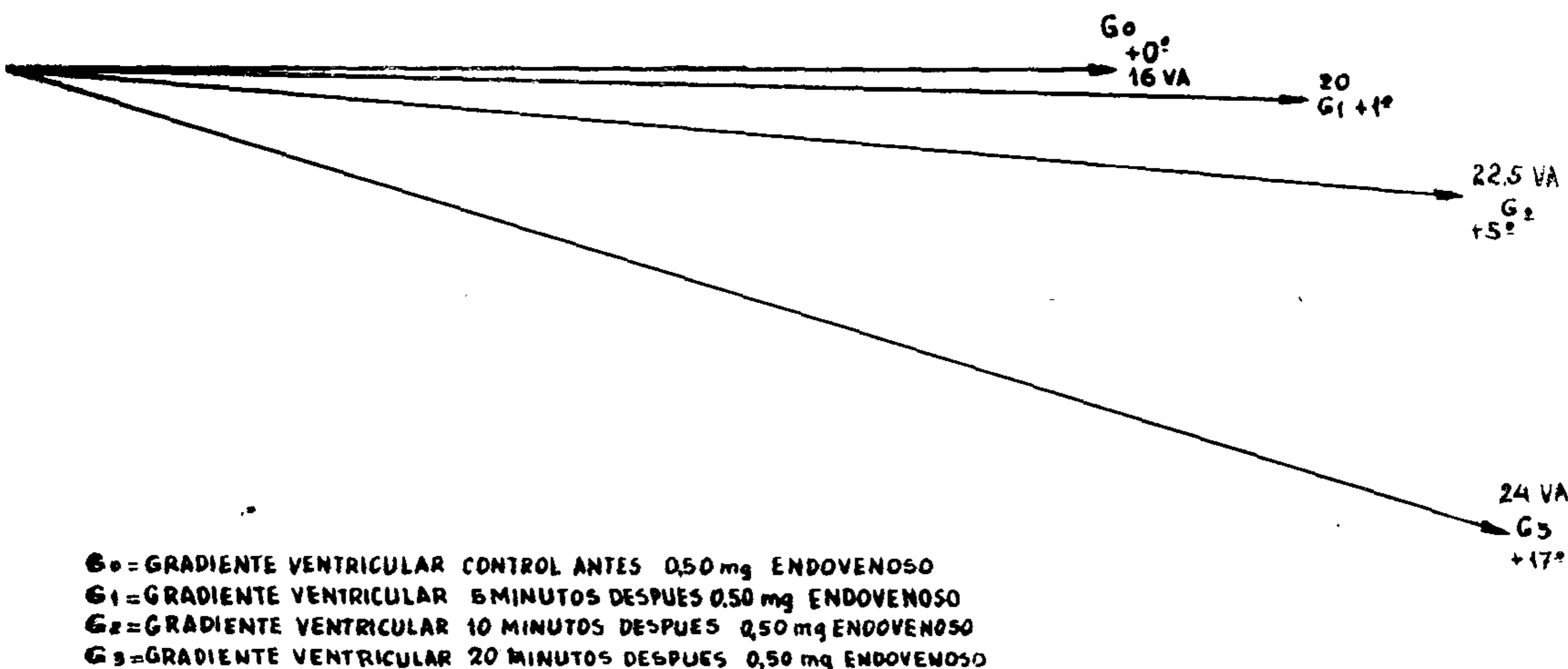


Figura 4. — El gradiente ventricular aumenta y se desvía a la derecha de los valores control progresivamente post inyección.

tracción vigorosa y más eficiente; en otras palabras mejora la insuficiencia cardíaca presente.

2) *Tiempo "u"*: A raíz de una contracción más eficiente, no solo se obtiene una altura máxima mayor sino se acorta el tiempo necesario para alcanzarla.

3) *Tiempo "t"*: Por la más rápida contracción se alcanza el valor del tiempo "t" más precozmente. La contracción más eficiente así producida determina proporcionalmente un menor consumo de oxígeno, contribuyendo esto también a mejorar la suficiencia cardíaca.

4) *Índice de tensión e índice de ascenso*: Como el tiempo "u" se reduce proporcionalmente más que el tiempo "t", el índice de ascenso disminuye lo que también indica una contracción más rápida. Lo mismo se observa en el índice de tensión (tensión index). Todos estos parámetros están indicando una mejoría no solo en la velocidad de la contracción sino también en la calidad de la misma.

5) *Período de eyección*: Al disminuir la sístole eléctrica y mejorar la

calidad y velocidad de contracción de la sístole mecánica el período de eyección se acorta sensiblemente disminuyendo en 40 mcseg. promedio para todo el grupo.

6) *Ángulo "e" (ángulo de eyección)*: Disminuye casi al 50 % como consecuencia de la disminución del tiempo "u" y el aumento de la presión diferencial (Figura 6).

7) *Ángulo "s" (ángulo sistólico)*: Al disminuir el período de eyección sería dable esperar una disminución del ángulo "s", pero esto es compensado por la disminución en los tiempos "u" y "t" y por el aumento de la presión diferencial, de modo que las variaciones del ángulo "s" son escasas y no significativas respecto de los valores basales.

8) *Relación entre el ángulo "e" y ángulo "s"*: Al producirse una disminución proporcionalmente mayor del ángulo "e" respecto del ángulo "s" la relación entre ambas también disminuye, alcanzando valores promedios equivalentes a un tercio de los controles (de 0.77 a 0.52).

9) *Valor máximo de la Ira, derivada de la curva de presión MxA*

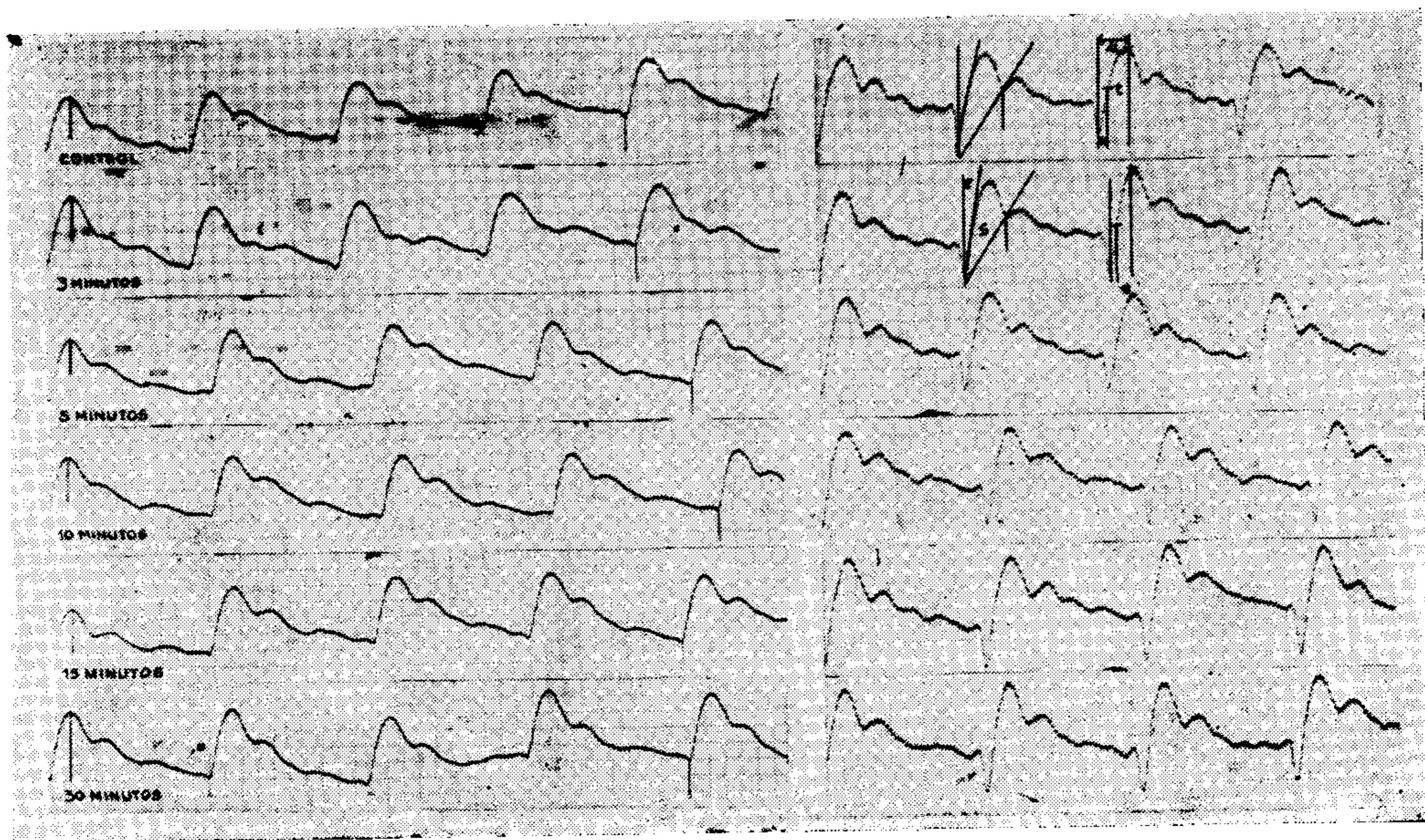


Figura 5. — Trazados arteriales, a la derecha se superpone el ECG al registro arterial. A los 10 minutos máximo efecto bradicárdico (marcado con rayas verticales). La disminución de los tiempos "t" y "u" se acompaña con aumento de los niveles de presión alcanzados hasta ese momento.

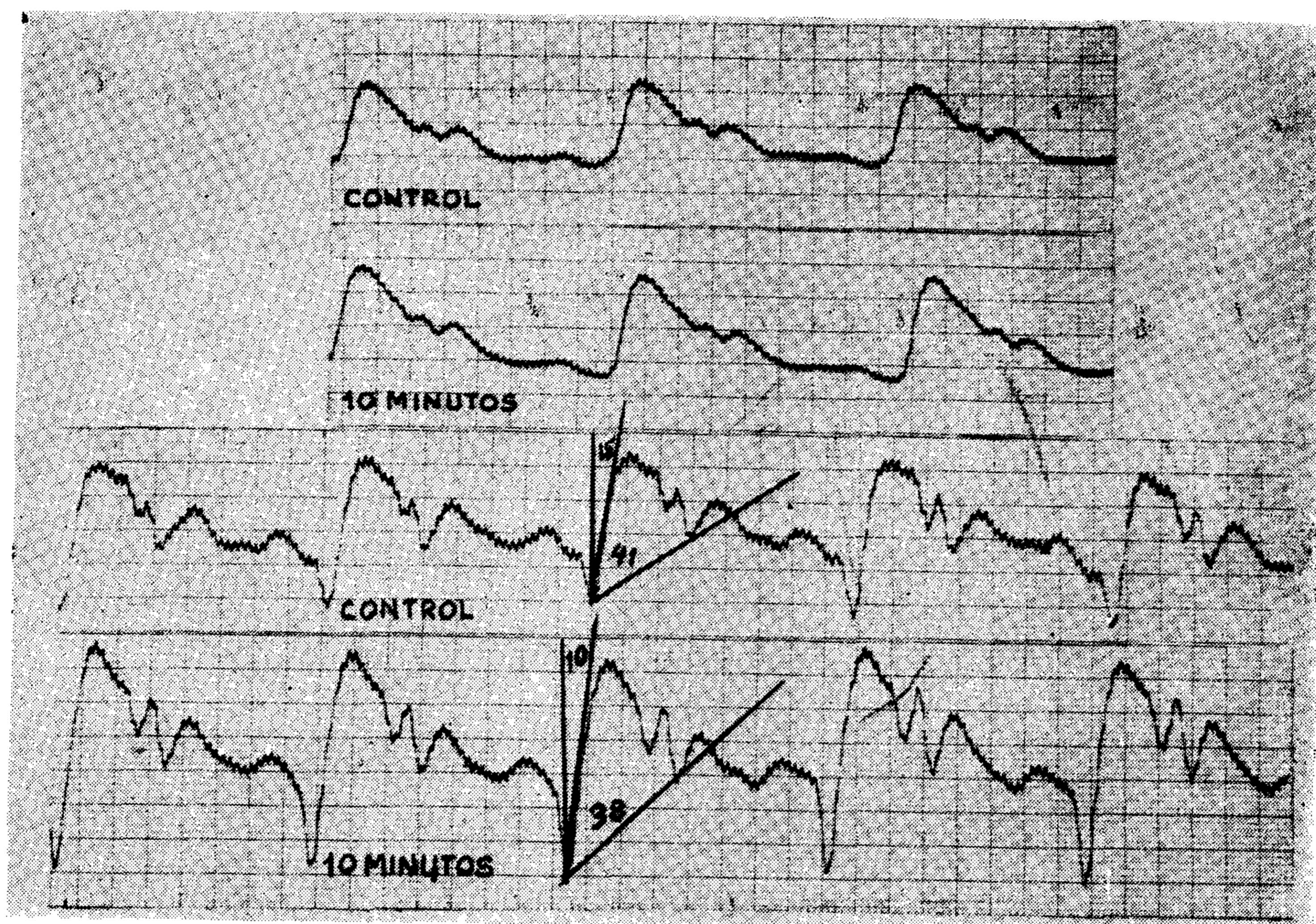


Figura 6. — Pulso carotídeo con y sin superposición del ECG. A los 10 minutos disminuye sensiblemente el ángulo "e" y aumenta la presión diferencial. Bradicardia mínima.

dp/dt : Se produce un incremento de dicha función que pasa de los 2.600 mmHg/seg. a 3.700 mmHg/seg.

DISCUSION

La mejoría en los parámetros estudiados, nos permiten evaluar la acción inotrópica del TALUCARD en un grado comparable a la de otros digitálicos. En la Figura 7 hemos resumido dichas observaciones. La contracción posterior a la administración de la droga se efectúa más rápidamente, alcanza a niveles mayores de presión y mejora los índices habitualmente utilizados para evaluar el estado de suficiencia cardíaca. Modificaciones de este tipo han sido comunicadas para la ouabaina por Mason (7) por Walton y colaboradores (9) para varios digitálicos.

En la figura 8 se muestran en forma gráfica las principales propiedades del TALUCARD, referidas especialmente a la mejoría de insuficiencia cardíaca preexistente. Aunque el

tiempo de sístole mecánica determinado por el ángulo "s" no se modifica, si lo hace el tiempo "e". Al aumentarse la presión diferencial el área resultante de expulsión alcanza nivel mayor después del TALUCARD. Estos dos factores contracción más rápida y disminución de los tiempos sistólicos significan una gran economía de consumo O_2 (10), lo que unido al mayor flujo coronario derivado de un mayor volumen sistólico (mayor área de contracción) refuerza la mejoría de la irrigación miocárdica, lo que compensa el mayor trabajo cardíaco realizado. La bradicardia asegura un mejor lleno diastólico, con un período de recuperación del miocardio más largo; estos factores forman un círculo de re-enfortamiento benéfico mutuo con los anteriores, mejorando la suficiencia cardíaca.

La mayor eficiencia de contracción hace que los índices estudiados pasen de valores francamente patológicos a los correspondientes a una contracción cercana a la normal.

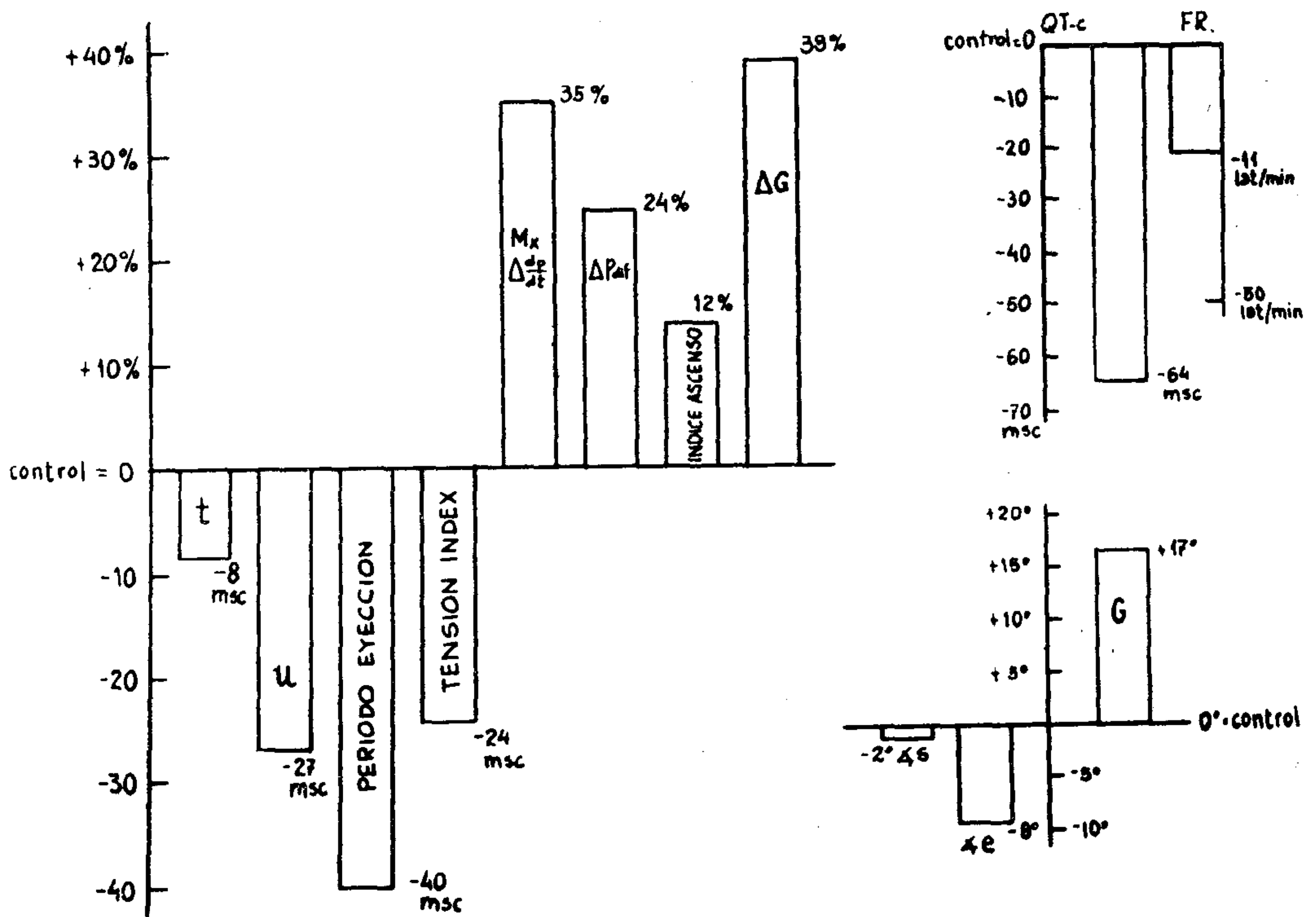


Figura 7. — Modificaciones de los diversos índices (la disminución respecto del control en msec., los aumentos en porcentaje sobre el valor de control) t = tiempo "t"; "u" = tiempo "u"; FA = frecuencia cardíaca; G = gradiente; Δ dif = presión diferencial; $M_x \Delta dp/dt$ = altura máxima de la primera derivada. Valor de los ángulos en grados.

La aparición de los efectos del TALUCARD, comienza a observarse para la mayoría de los casos entre los tres y cinco minutos después de su administración y a veces aún antes; tal un caso donde registramos el comienzo de la acción a los 2 minutos y 10 segundos. Alcanza su efecto máximo entre los 8 y 10 minutos, manteniéndose con ligeras variantes entre los 150 y 180 minutos; desaparece progresivamente entre las 16 y 18 horas. Debemos aclarar que consideramos al efecto máximo alcanzado como el 100 % y extinguido dicho efecto cuando es menor del 20 % del efecto máximo; aceptamos que este valor inferior es aún alto, pero creemos obviar así los errores que se generan cuando las observaciones se basan en valores no significativos respecto de la cifra de control.

Estableciendo una comparación con otros digitálicos usados frecuentemente (datos de la literatura) el

TALUCARD tiene una rapidez de comienzo similar a la de la ouabaina (11) cuyo comienzo de acción se verifica entre los 2 y 4 minutos; aventaja a la estrofantina y al cedilanid que lo hace entre los 8/10 minutos y 16 minutos respectivamente, alcanzando el efecto máximo a los 4 minutos para la ouabaina, a los 15/16 minutos para la estrofantina (12) y a los 24/25 minutos para el cedilanid (13/14). En cambio la persistencia del efecto supera ampliamente a la ouabaina que se atenúa entre las 4 y 8 horas, y al cedilanid y digoxina que ocurren entre las 6 y 8 horas, según los autores anteriores y confirmado por lo que puede comprobarse diario en la práctica.

La repetición de la dosis inicial (0,8 mg. para el cedilanid; 0,6 mg. para la ouabaina y 0,5 mg. para la estrofantina, digoxina y talucard) a las 12 horas produce la reiteración del efecto observado sin modificacio-