

Tratamiento de las arritmias digitálicas con alprenolol.- Estudio Experimental

Por los Dres. ALBERTO R. LAPUENTE, BEATRIZ BENEGAS, ELISEO V. SEGURA, RODOLFO FRANCO, DANIEL DUTREY y ABEL BENGOLEA *

La intoxicación digitálica es una eventualidad bastante frecuente que merece ser considerada una emergencia cuando llega a causar arritmias graves.

Si a la severidad de muchas de estas arritmias, se agrega la frecuencia con que se presentan —entre el 8 y el 20 % de todos los pacientes digitalizados según diversas estadísticas (1)—, es evidente que estamos ante un problema de considerable magnitud.

La causa principal de la intoxicación digitálica es el escaso margen que existe entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica (la primera es el 60 % de la segunda) (2); además otros dos factores importantes favorecedores de esta situación son: a) la mayor longevidad de los pacientes que toleran durante muchos años una cardiopatía correctamente tratada y b) la aparición de potentes diuréticos que constituyen excelentes recursos terapéuticos pero provocan además una depleción importante de potasio lo que facilita aún más la aparición de arritmias (3).

Las arritmias digitálicas parecen tener un mecanismo electrofisiológico peculiar, pero no presentan caracteres clínicos o electrocardiográficos propios y definidos, por lo que es necesario tener un alto grado de sospecha diagnóstica para manejarla con éxito.

La terapéutica corriente consiste,

además de la supresión inmediata del fármaco, en la administración de las sales de potasio, que no son efectivas en todos los casos y que pueden potencialmente determinar trastornos de conducción y por ello complicar el cuadro clínico. Además, la toxicidad digitálica puede requerir una solución más rápida que la que ofrecen las sales de K, pues es sabido que con este recurso una infusión lenta puede ser ineficaz y una infusión excesivamente rápida puede resultar perjudicial (4).

Se ha comprobado asimismo que la aplicación de cardioversión para el tratamiento de estas arritmias conduce en muchos casos al desarrollo de fibrilación ventricular o al agravamiento del trastorno original (5).

Estas circunstancias hacen imperativa la búsqueda de otros recursos terapéuticos. Este trabajo representa una parte de un trabajo experimental realizado en nuestro Instituto, provocando arritmias digitálicas en perros anestesiados y donde se ensayaron 6 drogas diferentes: solución de ácido cítrico (A.C.D.), propranolol, difenilhidantoína, lidocaína, alprenolol y 5-carbominoil diazepina. En esta comunicación se analizan los resultados obtenidos con la administración de alprenolol.**

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron un total de 90 perros a los cuales se los anestesió con embutal sódico por vía endovenosa o intraperitoneal, a razón de 30 mg/kg de peso; de ellos, 14 recibieron alprenolol para el tratamiento de sus arrit-

* Hosp. Instituto de Cardiología H. Pombo de Rodríguez. Academia Nacional de Medicina.

** Cedido gentilmente por el laboratorio Astra.

mias. Se canulaba una vena y se colocaba un cateter bien alto, luego se practicaba monitoreo electrocardiográfico constante. En aquellos animales en los cuales había trastornos respiratorios, se los intubaba y se les colocaba un respirador mecánico. Se iniciaba la administración de digoxina por vía endovenosa en dosis fraccionadas cada 30' de 1/2, 1/4, 1/8, etc., de la dosis tóxica total calculada en 0,14 mg/kg de peso, de acuerdo con las experiencias de Corday, para provocar intoxicación digitálica en perros (6).

La dosis útil de digoxina fue aquella con la que se lograba la aparición de una arritmia severa, que se mantenía estable durante por lo menos 30', para la que fueron necesarias dosis que oscilaron entre 0,07 y 0,30 mg por kg de peso.

Cuatro perros fueron dejados librados a la evolución natural de la arritmia digitálica y fallecieron en períodos variables relativamente cortos, menores de dos horas, en uno sobrevino una fibrilación ventricular y en otros tres, paro cardíaco. Otros dos perros fueron destinados al estudio de las modificaciones en el equilibrio ácido base y a los cambios hemodinámicos que ocurrían a inyectar alprenolol.

En todos los casos, una vez terminada la última inyección de la droga ensayada, se mantenía control electrocardiográfico durante 30', al cabo de los cuales se consideraban los resultados.

Fueron tratadas con alprenolol 14 animales, en los que se administraba la inyección por vía endovenosa y en dosis fraccionadas de 10 mg cada 15'. Las dosis variaron entre 0,55 y 3 mg por kg de peso.

En la evaluación de los resultados se consideraron positivos aquellos casos en los que la administración de la droga suprimió la arritmia grave, se restituyó el ritmo sinusal y no apareció la arritmia después de media hora de observación del monitor. Los negativos fueron aquellos casos en los que la droga no tuvo ningún efecto inmediato ni después de pasados los 30 minutos.

Los resultados a los que rotulamos como dudosos fueron aquellos en los que se obtuvieron arritmias menos graves postratamiento, sin restitución

del ritmo sinusal. Aquí es interesante destacar que debido al estricto criterio que se siguió en la evaluación de los resultados, en muchos casos reapareció el ritmo sinusal, quedando con un bloqueo AV de primer grado, que deberían ser considerados como positivos ya que revertían la arritmia original a otra potencialmente muchos menos peligrosa, pero no eran respuestas todo lo eficaces para ser consideradas positivas, como lo habíamos previamente establecido en nuestros criterios en evaluación. Es decir, que no eran dudosos en el sentido de si la droga actuaba o no, pero no fueron incluidos como positivos en esta experiencia.

RESULTADOS

Las arritmias obtenidas fueron diversas como se detalla en el cuadro N° 1, siendo la más frecuente la taquicardia ventricular.

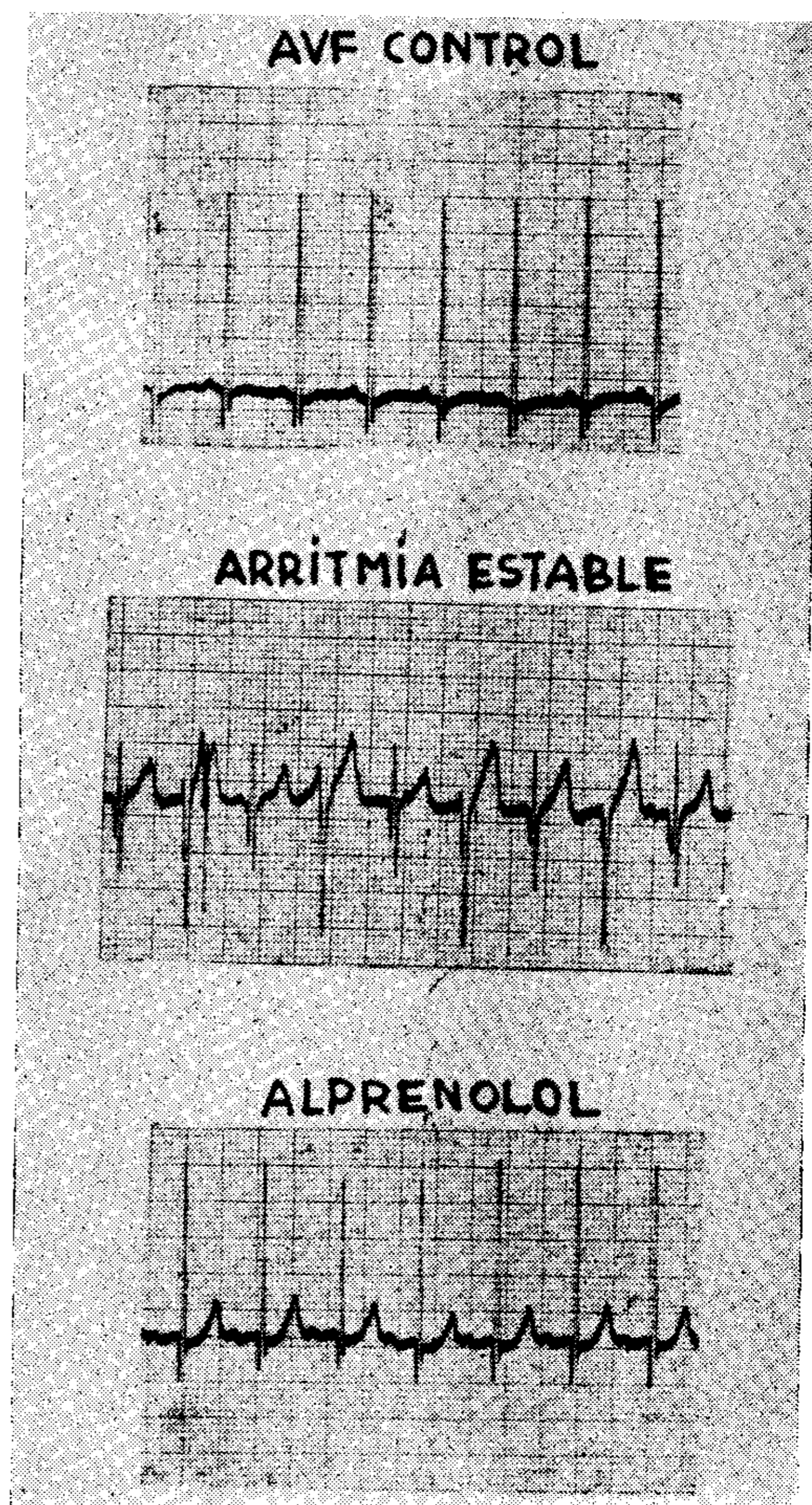


Fig. 1

Estudio experimental

Perro (kg)	Dosis Digoxina (mg/kg)	Tipos de arritmia	Dosis de Alprenolol (mg/kg)	Efecto
1- 9	0,23	Taquicardia ventricular	2,22	Ritmo sinusal +
2- 9	0,23	Taquicardia ventricular Bloqueo AV con Wenkebach	2,11	Ritmo sinusal
3-12	0,16	Taquicardia ventricular	0,83	No revirtió —
4- 9	0,16	Taquicardia bidireccional	1,11	Ritmo sinusal con PR largo ±
5-15	0,13	Taquicardia bidireccional	3	Ritmo sinusal con PR largo ±
6-17	0,16	Taquicardia nodal alta	2,2	Ritmo sinusal
7-13	0,11	Ritmo nodal Taquicardia bidireccional Taquicardia ventricular	2,61	Ritmo sinusal + Extrasist. aisl. +
8-15	0,13	Taquicardia ventricular	1	No revirtió —
9-25	0,22	Taquicardia bidireccional	1,6	Ritmo sinusal +
10-27	0,15	Taquicardia ventricular	0,55	Ritmo sinusal +
11-22	0,14	Taquicardia ventricular	0,60	Ritmo sinusal +
12-10	0,16	Taquicardia ventricular	0,58	Ritmo sinusal +
13-10	3,5	Taquicardia ventricular	2	Ritmo sinusal +
14-18	1,8	Taquicardia ventricular	1,5	Ritmo sinusal +

De los 14 animales intoxicados y tratados con alerenolol, 10 retornaron al ritmo sinusal, en dos persistió la arritmia y en dos los resultados se consideraron dudosos, ya que reapareció el ritmo sinusal pero con un bloqueo AV de primer grado.

ARRITMIAS DIGITALICAS
PERSISTENTES TRATADAS CON
ALPRENOLOL

14 experiencias en perros anestesiados

Positivos	10	71,5 %
Dudosos	2	14,2 %
Negativos	2	14,2 %

Se consideró efectiva la droga en el 85 % de los casos.

Se consideró efectiva la droga en el 85 % de los casos.

DISCUSION

Con respecto a los beta bloqueantes diremos brevemente que su acción se debería a una prolongación del período refractario en el nódulo sinoauricular y en el nódulo auriculoventricular, unido a la depresión del automa-

tismo sinusal y de los focos ectópicos (7, 8). Las catecolaminas actuarían sobre la membrana celular modifican-

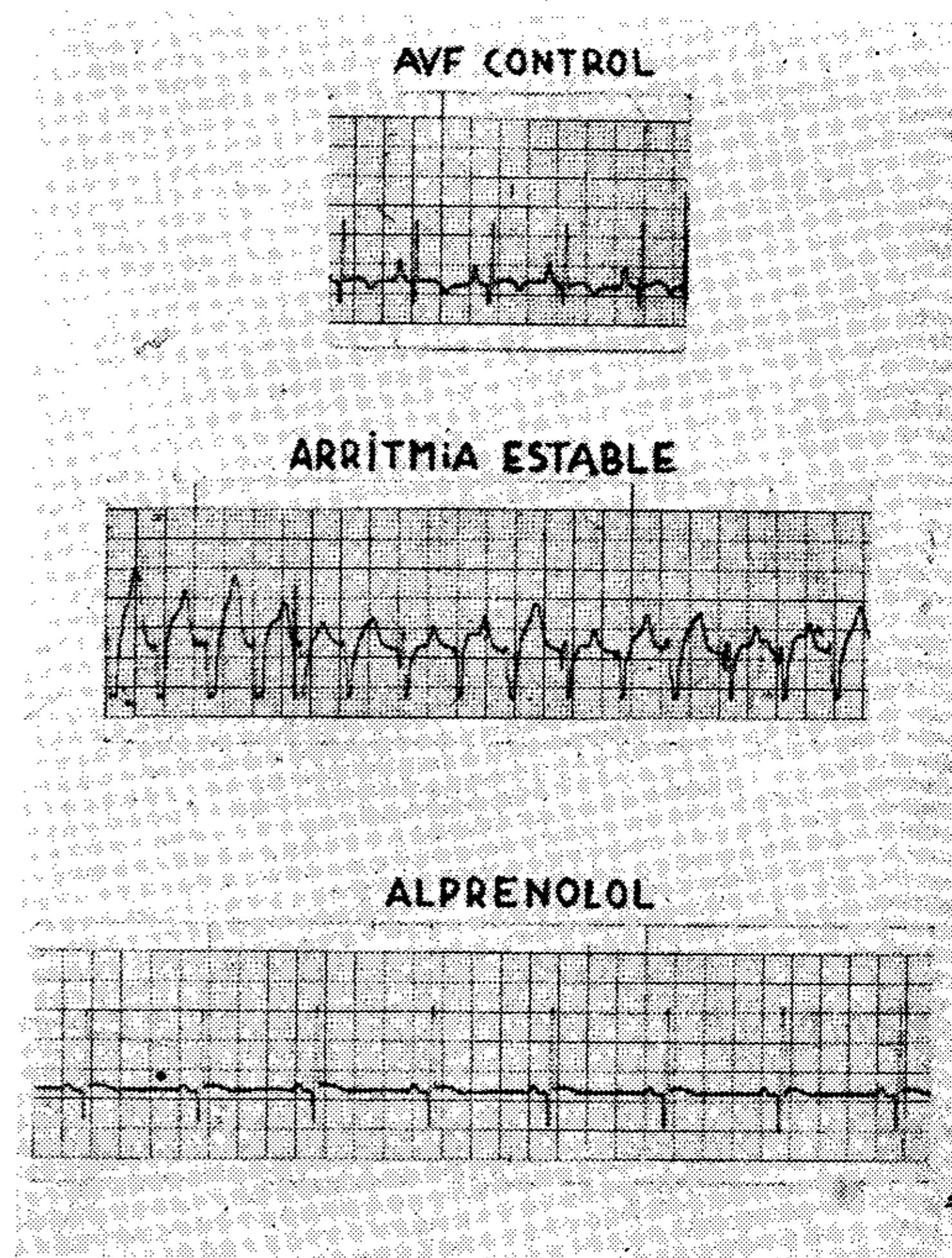


Fig. 2

do su permeabilidad y aumentando la despolarización diastólica con el consiguiente aumento del automatismo del marcapaso. Los bloqueadores beta adrenérgicos, al impedir la acción de las aminas simpaticomiméticas sobre la membrana celular, disminuirían la despolarización diastólica tanto de las células marcapaso como la de los focos ectópicos, deprimiendo así el automatismo y la excitabilidad miocárdica, aumentada en la intoxicación digitalítica.

Estudios recientes parecen sugerir que la acción antiarrítmica de los beta bloqueantes podría no deberse exclusivamente al bloqueo de los receptores, beta, sino también en parte a otro mecanismo que parece estar relacionado con la actividad anestésica natural manifestada en ellos.

En nuestra experiencia, el alprenolol (9, 10) resultó ser más eficaz en el tratamiento de estas arritmias que el ACD, la lidocaína, el propranolol y las 5 carbaminoil diazepina y su efectividad sólo puede ser comparada con la que se obtuvo con la difenilhidantoína.

En conclusión creemos que el alprenolol es una droga muy importante en el tratamiento de las arritmias provocadas por la digital debido al alto por-

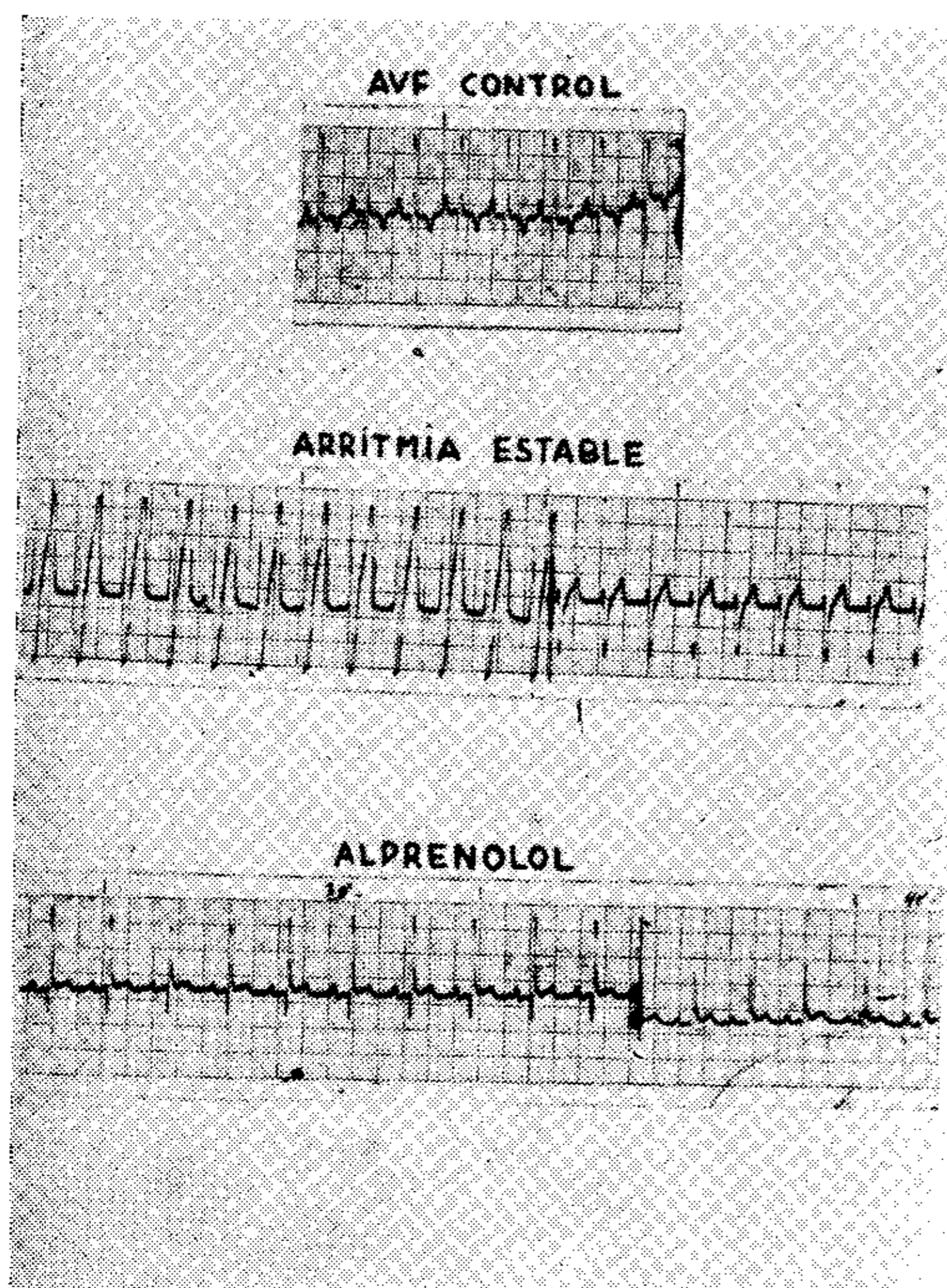


Fig. 3

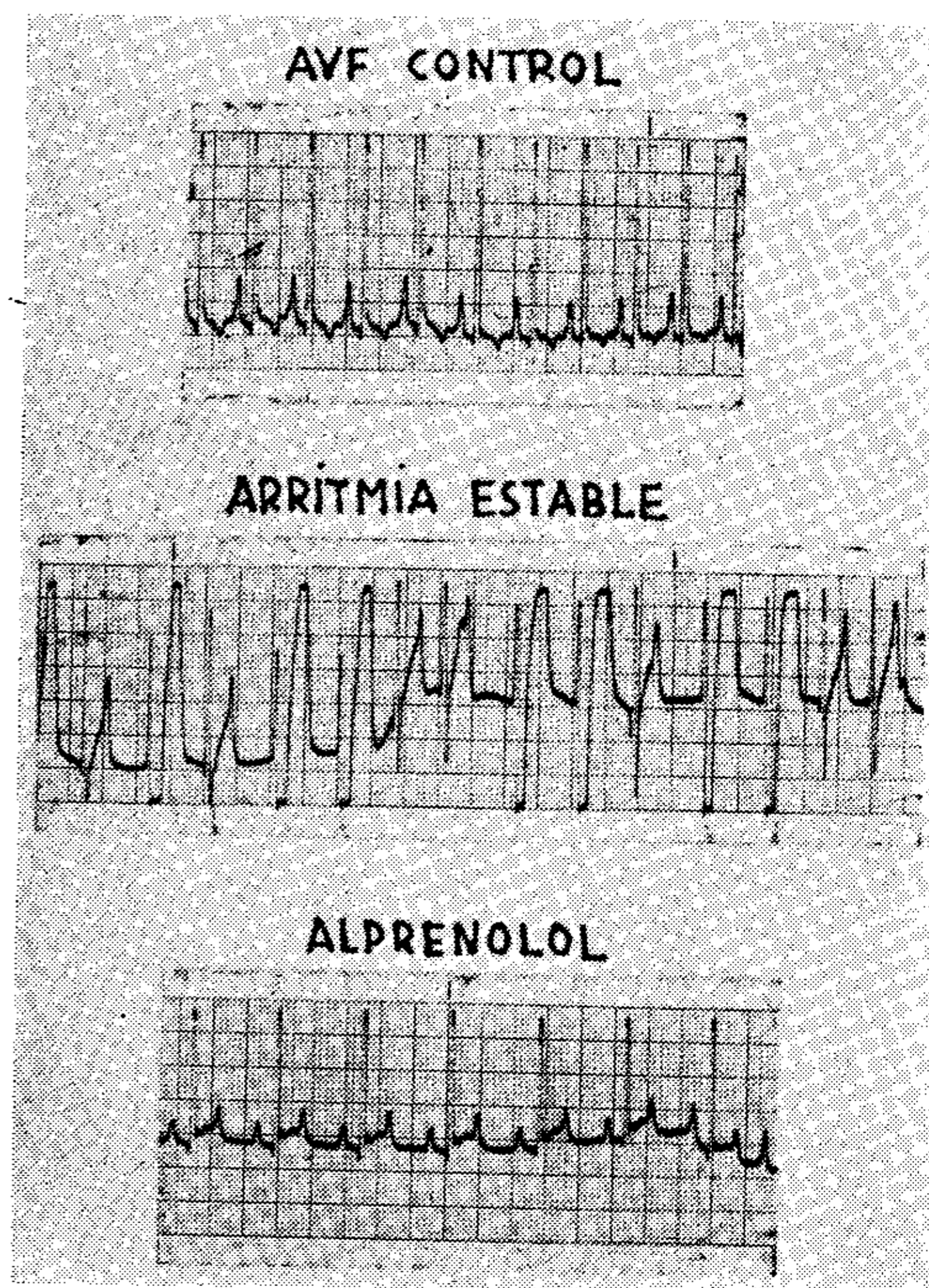


Fig. 4

centaje (85 %) de efectividad, que se obtuvo en los animales tratados en este trabajo experimental.

RESUMEN

De un lote de 90 perros anestesiados e intoxicados con digital para provocar arritmias graves estabilizadas durante 30' y tratadas con diversas drogas, a 14 de ellos se los trató con alprenolol por vía endovenosa en dosis que variaron entre 0,55 y 3 mg/kg de peso obteniéndose una efectividad del 85 % en los resultados lo que indica que se trata de una droga muy útil para el tratamiento de estas arritmias.

SUMMARY

Digitalis toxicity was induced in 14 anesthetized dogs and the arrhythmias so produced were treated with intravenous alprenolol in doses varying between 0,55 and 3 mg/kg.

The drug was effective in 85 % of the cases, which illustrates the usefulness of alprenolol as an antiarrhythmic agent in digitalis induced arrhythmias.

BIBLIOGRAFIA

1. Dreifus, L. S.; Likoff, W.: Mechanisms and therapy of cardiac arrhythmias. Four-

teenth Hahnemann Symposium. Ed. Grune & Stratton 1966.

2. Lown, B.; Levin, S. A.: Current concepts in digitalis therapy. *New Eng. J. Med.* 250: 771, 819, 866, 1954.

3. Page, E., Real J. D.: Interrelationship between cardiac effects of ouabain, hypocalcemia and hyperkalemia. *Circulation Res.* 3: 501, 1955.

4. Sarawicz, B.: Papel de los electrolitos en la etiología y el tratamiento de las arritmias cardíacas. *Progr. Enf. Cardiovasc.* 8: 386, 1967.

5. Katz, L. N. et al.: Direct current shock and lidocaine in the treatment of digitalis induced ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 18: 4/552, 1966.

6. Corday, E., Skelton, R. B.: The use of citrate salts for testing digitalis induced

cardiac arrhythmias in the experimental animals. *Am. Heart J.* 67: 237, 1964.

7. Arventy, J. M.; Cohen, J.: The effects of a beta adrenergic blocking agent, pronethalol, on digitalis induced ventricular arrhythmias. *Am. Heart J.* 71: 503, 1966.

8. Berterman, E.; Friedlander, D. H.: Clinical experiences with propranolol *Postgrad. Med. J.* 41: 526, 1965.

9. Ablad, B.; Brogard, M. and L. E.: Pharmacological Properties of H 56/28 a beta adrenergic receptor antagonist. *Acta pharmacol et toxicol.* 25 Suppl 2, 9-40, 1967.

10. Duce, B. R.; Gargerg, L. and Johansson, B.: The effect of propranolol and dextro and levo isomers of H 56/28 upon ouabain - Induced ventricular tachycardia in unanaesthetised dogs. *Acta pharmacol. et toxicol.* 25 Suppl. 2, 41-49, 1967.

SUMMARY

Digitalis toxicity was induced in 14 anesthetized dogs and the arrhythmias so produced were treated with intravenous alprenolol in doses varying between 0.55 and 3 mg/kg.

The drug was effective in 85 % of the cases, which illustrates the usefulness of alprenolol as an antiarrhythmic agent in digitalis induced arrhythmias.