

Tratamiento de las arritmias rápidas con propranolol endovenoso

Por los Dres. I. BERCONSKY; A. BRONSTEIN; E. VALERO;
R. PESCE y E. REGATKY

Las catecolaminas producen un aumento del automatismo y la excitabilidad del miocardio. Esta acción, que se realiza a nivel de los receptores beta adrenérgicos cardíacos, estructuras no localizadas anatómicamente pero funcionalmente demostradas, puede ser interceptada por los bloqueadores beta adrenérgicos (1).

Estas drogas han sido utilizadas con variado éxito en el tratamiento de ciertas arritmias cardíacas, en las que actuarían por dos diferentes mecanismos: Uno sería precisamente el bloqueo beta adrenérgico y otro una acción directa, del tipo de la quinidina, sobre la membrana de la célula miocárdica (2, 3).

Este estudio tiene por finalidad presentar los resultados de nuestros primeros ensayos con el bloqueador beta adrenérgico Propranolol,* por vía endovenosa, en un pequeño grupo de pacientes con arritmias de frecuencia ventricular rápida.

MATERIAL Y METODO

La droga fue empleada en 27 crisis en 22 pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Israelita que presentaron distintos tipos de arritmias paroxísticas: Fibrilación Auricular (12 episodios), Taquicardia Supraventricular (9 episodios), Aleteo Auricular (3 episodios), Taquicardia Ventricular (3 episo-

dios). En cuatro de estos casos estaba asociada una extrasistolia ventricular.

Para este trabajo no se hizo una selección rigurosa de enfermos; sólo se descartó a los que presentaban una insuficiencia cardíaca franca o asma bronquial.

Las edades y diagnósticos de los pacientes figuran en los cuadros correspondientes. Todos los pacientes guardaron reposo en cama durante e inmediatamente después de la administración de la droga. En todos los casos se efectuó previamente un trazado electrocardiográfico de control y se los monitoreó de 30 a 160 minutos después de administrar la droga.

En 8 casos se administró una dosis de 5 mg en 2,5 minutos. En un caso 0,5 mg en 2,5 minutos. En los 18 casos restantes se administraron dosis repetidas de 0,5 a 2 mg por vez hasta completar 1 a 10 mg entre 10 y 145 minutos (ver cuadros 1 a 4).

RESULTADOS

Fibrilación auricular con frecuencia ventricular elevada (cuadro 1).

En todos los casos disminuyó la frecuencia ventricular en grado variable. El promedio de la frecuencia ventricular que era de 146 por minuto disminuyó a 96 por minuto, después de la administración endovenosa de la droga.

El comienzo de la acción bradicardizante fue evidente entre 2,5 y 5 minutos de inyectada la droga.

Entre 2,5 y 30 minutos se obtuvo el efecto bradicardizante máximo.

En un caso (Nº 1) luego de administrar 10 mg en forma fraccionada en un lapso de 65 minutos la frecuencia ventricular disminuyó, pero una hora des-

Trabajo presentado en el VIII Congreso Interamericano de Cardiología en Lima, Perú. Abril de 1968.

Realizado en el Servicio de Cardiología del Hospital Israelita. Jefe: Dr. I. Berconsky.

* Agradecemos a Ayert Laboratorios Inc. la provisión del medicamento "Inderal" utilizado en este ensayo.

CUADRO N° 1 FIBRILACION AURICULAR										
N°	NOMBRE	EDAD	CARDIOPATIA	PROPRANOLOL ENDOVENOSO			FRECUENCIA VENTRICULAR		RECUPERACION DEL RITMO SINUSAL	OBSERVACIONES
				DOSIS UNICA (mgr)	DOSIS REPETIDAS (mgr. en total)	LAPSO TOTAL DE ADMINISTRACION (minutos)	ANTES	DESPUES		
1	J.R.	23	Funcional	--	10	65	140	100	si?	Ritmo sinusal a las 12 hs.
2	C.K.	81	Coronaria	--	2,5	20	140	80	si?	Ritmo sinusal a las 24 hs.
3	M.D.	74	Coronaria	--	3	10	230	88	no	Shock. 45' antes recibió 0,8mg Lanatosido-C endovenoso. Falleció a los 30' después del Propranolol.
4	I.H.	80	Coronaria	5	--	2½	140	104	no	Falleció 8 hs. después de un accidente vascular cerebral. 2hs. antes recibió 0,8mg. de Lanatosido C endovenoso
5	C.K.	69	Hipertensiva	--	5	60	160	90	no	
6	C.K.	69	Hipertensiva	--	4	20	165	115	no	
7	S.A.	80	Coronaria	5	--	2½	115	80	no	
8	M.G.	61	Coronaria	5	--	2½	170	140	no	
9	J.M.	64	Hipertensiva	0,5	--	2½	130	80	no	
10	A.W.	80	Coronaria	--	1	20	125	90	no	
11	C.I.	68	Coronaria	--	5,5	20	135	104	no	
12	F.S.	67	Coronaria	--	4	20	108	92	si?	Ritmo sinusal 5 hs. después
							T.M.:146	T.M.:96		

pués volvió prácticamente a la frecuencia inicial; revirtió al ritmo sinusal 12 horas después.

Ningún caso se desfibriló durante la experiencia aguda, si bien 3 pacientes (casos 12-1 y 2) recuperaron el ritmo sinusal después de 5 - 12 y 24 horas respectivamente, de administrada la droga.

Un paciente (caso 5) siguió siendo tratado con digital, revirtiendo al ritmo sinusal a los 12 días; 4 meses después, habiendo suspendido el cardiotónico repitió el episodio.

Dos pacientes (casos 7 y 8) continuaron el tratamiento con propranolol por vía oral en dosis de 40 - 120 mg por día, debiendo abandonar la medicación en ambos casos por disnea al cabo de pocos días, persistiendo la fibrilación auricular.

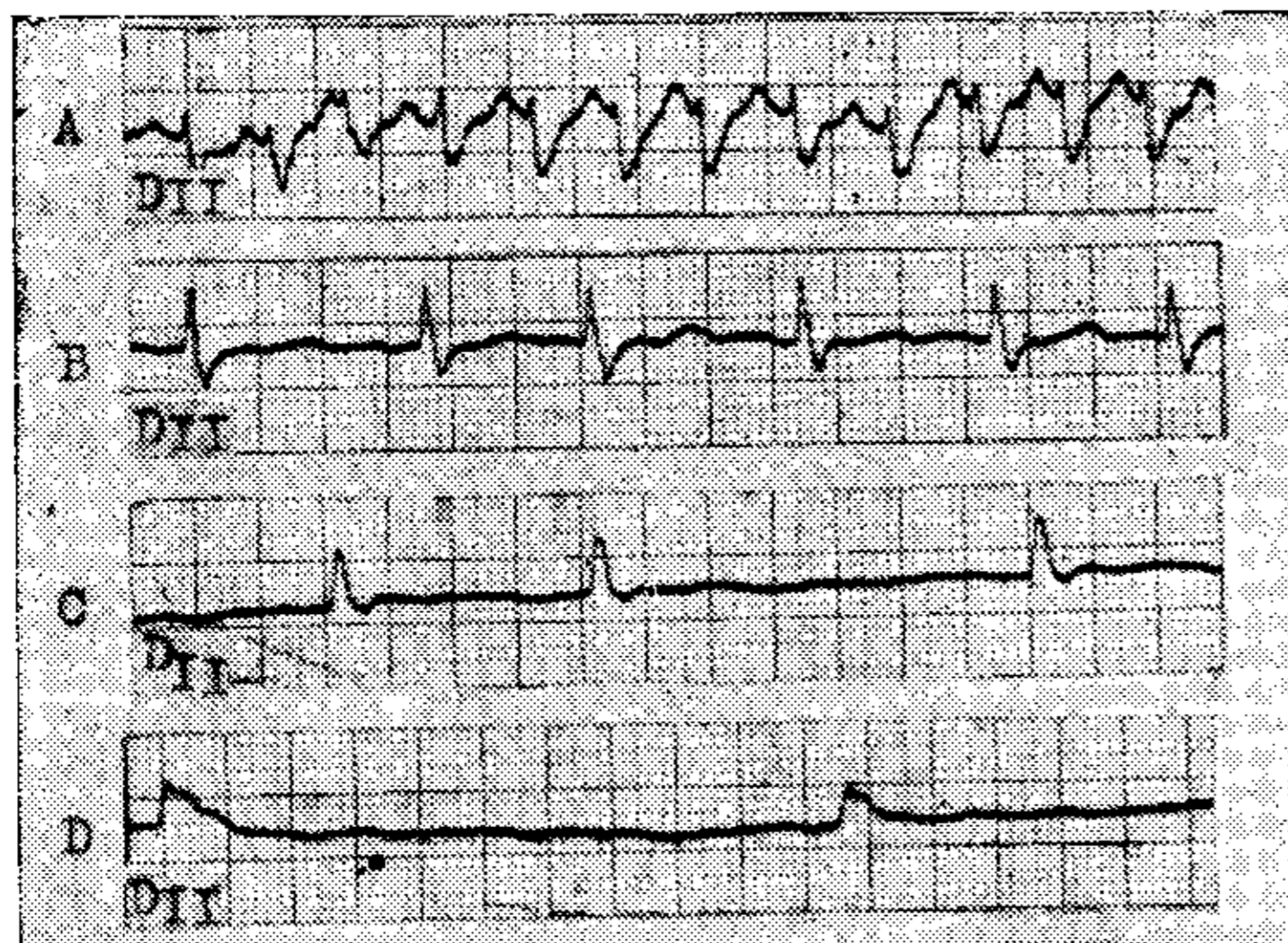


FIG. 1. — Propranolol endovenoso en la fibrilación auricular. - Caso M. D. (N° 3). A: antes del propranolol; B: 20 minutos después de recibir 3 mg en diez minutos, gran disminución de la frecuencia ventricular; C: a los 25 minutos y D: a los 30 minutos se ve la bradicardia progresiva hasta llegar al paro cardíaco.

Un paciente (caso 9) continuó tomando propranolol oralmente hasta 80 mg por día y quinidina hasta 1 g por día, persistiendo la fibrilación auricular al cabo de 10 días pero sin aparecer efectos colaterales.

Dos pacientes fallecieron. Una paciente (caso 3) que presentaba shock falleció media hora después de administrarle en forma fraccionada 3 mg de propranolol en 10 minutos. Había recibido 45 minutos antes del propranolol 0,8 mg de Lanatosido C endovenoso. En la figura 1 se ve la bradicardia progresiva hasta llegar al paro cardíaco. Los métodos de resucitación fueron inefectivos. No se usó atropina. Otro paciente (caso 4) falleció por un accidente vascular cerebral 8 horas después de administrada la droga. También había recibido 0,8 mg de Lanatosido C endovenoso 2 horas antes del propranolol.

Cuatro pacientes (casos 7, 8, 9 y 10), presentaban extrasistolias ventriculares, que no se modificaron con la droga.

Taquicardia paroxística supraventricular (cuadro 2).

Siete de los pacientes estudiados tenían antecedentes de ataques recurrentes previos.

Tres pacientes (casos 13, 14 y 15) revirtieron al ritmo sinusal dentro de los 30 minutos y otro (caso 16) a las 2 horas 10 minutos de administrada la droga. En los 5 casos restantes la acción bradicardizante fue escasa o nula. El caso 13 revirtió en 10 minutos no volviendo a presentar la arritmia hasta el

CUADRO N° 2 TAQUICARDIA PAROXISTICA SUPRAVENTRICULAR										
N°	NOMBRE	EDAD	CARDIOPATIA	PROPRANOLOL ENDOVENOSO			FRECUENCIA VENTRICULAR		RECUPERACION DEL RITMO SINUSAL	OBSERVACIONES
				DOSIS UNICA (mgr)	DOSIS REPETIDAS (mgr en total)	LAPSO TOTAL DE ADMINISTRACION (minutos)	ANTES	DESPUES		
13	R.O.	46	Funcional	5	--	2½	215	90	si	
14	J.W.	82	Coronaria	--	5	10	180	68	si	
15	S.D.	72	Coronaria	--	5	30	200	83	si	
16	A.K.	60	Hipotiroidica	--	5	40	145	100	si?	Revirtió al ritmo sinusal 2hs.10' después de terminada la inyección.-
17	C.D.	62	Funcional	--	5	30	150	140	no	
18	C.P.	29	Funcional	5	--	2½	205	185	no	
19	S.F.	48	Funcional	5	--	2½	150	150	no	
20	S.F.	48	Funcional	--	5	20	150	150	no	
21	S.F.	48	Funcional	--	5	20	150	150	no	

presente continuando con 120 mg de propranolol por vía oral por día.

El caso 14 revirtió al ritmo sinusal con extrasístoles ventriculares. Una hora después las extrasístoles habían disminuido apreciablemente. Una semana después un acceso similar cedió con compresión del seno carotídeo. En el caso 15 que había recuperado el ritmo sinusal 30 minutos después de iniciada la inyección de propranolol, reapareció la taquicardia supraventricular a las 6 horas ignorándose su evolución.

El caso 16 revirtió 2 horas 10 minutos después de terminada la administración de la droga. Se siguió tratando con propranolol por vía oral 120 mg por día la primera semana, que luego se redujo a 60 mg por intolerancia (náuseas y vómitos). Presentó 13 días después una nueva crisis que duró 3 horas recuperando espontáneamente el ritmo sinusal.

En un paciente (caso 18) en que la administración endovenosa de propranolol seguida de la de Lanatosido C 0,8 mg no dio resultado, se siguió con 40 mg de propranolol cada 8 horas por vía oral

CUADRO N° 3 ALETEO AURICULAR										
N°	NOMBRE	EDAD	CARDIOPATIA	PROPRANOLOL ENDOVENOSO		FRECUENCIA VENTRICULAR		RECUPERACION DEL RITMO SINUSAL	OBSERVACIONES	
				DOSIS REPETIDAS (mgr en total)	LAPSO TOTAL DE ADMINISTRACION (minutos)	ANTES	DESPUES			
22	S.D.	71	Infarto agudo (Shock)	2	20	166	83	si	A las 5 horas reinicia el aleteo auricular.-	
23	S.D.	71	Infarto agudo	8	145	166	100	no	Aleteo auricular con bloqueo variable alternando con ritmo sinusal y extrasístoles auriculares. 20 hs. después recuperó el ritmo sinusal.-	
24	T.S.	75	Coronaria. Bronquial crónico.	10	70	108	80	no	A las 30 hs. después recuperó el ritmo sinusal con 1 mg de Digitoxina.-	
						T.M.:146	T.M.:83			

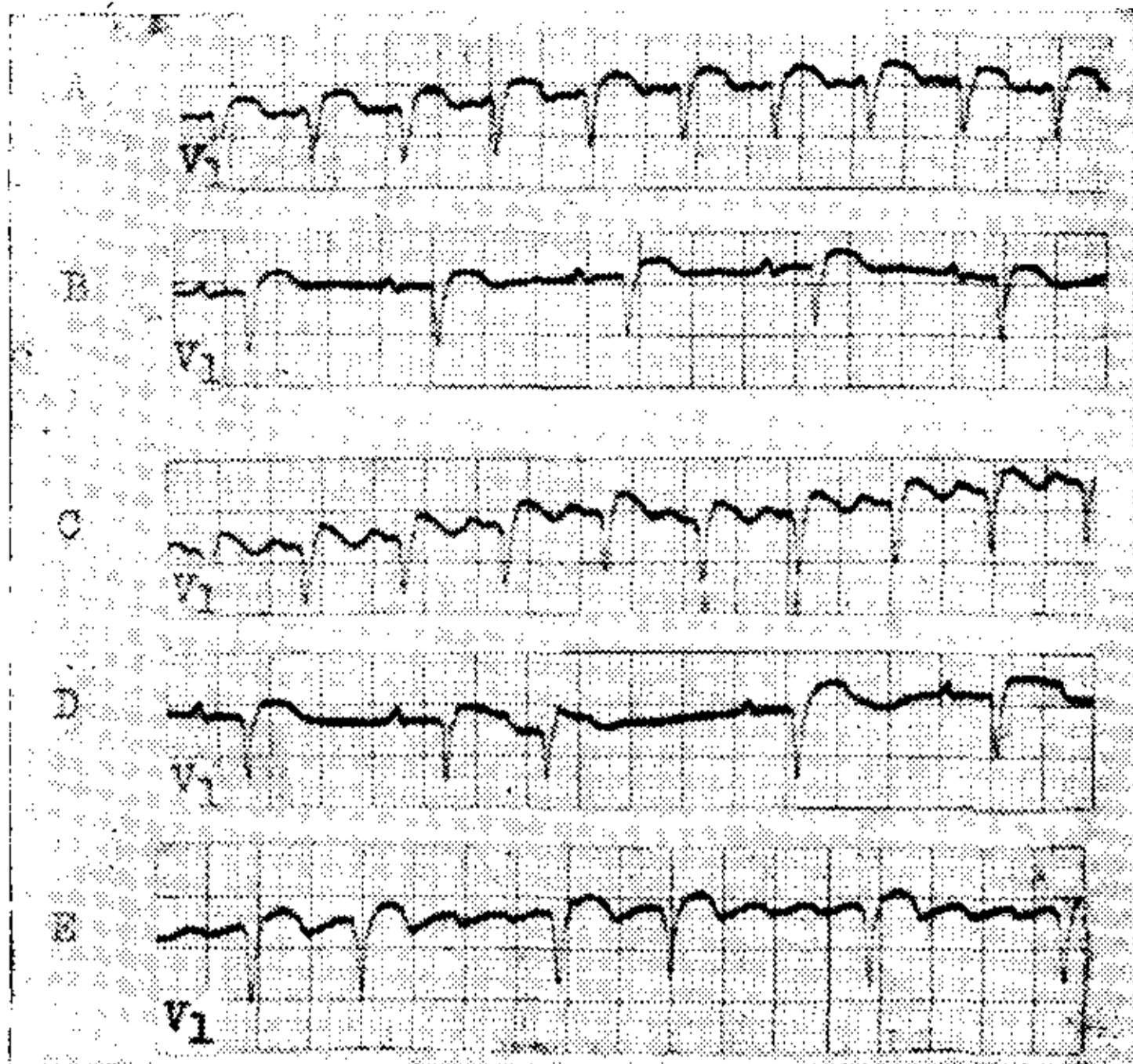


FIG. 2. — Acción del Propranolol endovenoso en el aleteo auricular. Caso S. D. (Nº 22-23). A: antes del propranolol; B: después de 2 inyecciones de 1 mg en 20 minutos, reversión al ritmo sinusal; C: vuelve el aleteo auricular cinco horas después; D: ritmo sinusal y F: aleteo auricular con diferente grado de bloqueo que alternan sucesivamente, después de 8 mg de propranolol inyectado en 145 minutos a razón de 1 mg cada 15 ó 20 minutos.

revirtiéndose 15 horas después. Finalmente un paciente (caso 19) que no respondió al propranolol endovenoso, revirtió 9 horas después tras administrársele 1,6 mg de Lanatósido C endovenoso fraccionado en 5 horas. En el mismo paciente el propranolol fue inefectivo en otras 2 oportunidades (Nº 20 y 21).

En todos los casos en que se obtuvo el registro del ritmo sinusal después de la administración de la droga el PR era normal. En un caso (Nº 14) fue de 0,20 segundos y a los 15 minutos, de 0,16.

Aleteo Auricular (Cuadro 3).

Se realizaron 3 experiencias en dos enfermos.

En el primer paciente (Nº 22 y 23), un infarto agudo de miocardio en shock, que recibía Levofed por venoclisis, se obtuvo la recuperación del ritmo sinusal después de 2 inyecciones de 1 mg en 20 minutos (fig. 2). Cuatro horas después de recobrado el ritmo sinusal, se logró mantener la tensión arterial sin Levofed. Pero a la quinta hora, después de haber estado 1 hora sin vasopresores y con buena tensión arterial, reinició el aleteo auricular. Se administraron entonces 1 mg cada 15 ó 20 minutos recibiendo en total 8 mg en 145 minutos, debiendo reanudarse el goteo con Levofed. Varias veces hubo reversión al ritmo sinusal seguidas de nueva aparición de la arritmia (figura 2). Al cabo del tratamiento persistió el aleteo aunque con mayor grado de bloqueo y disminución apreciable de la frecuencia ventricular. Recuperó el ritmo sinusal después de 20 horas y salió del estado de shock.

En el otro paciente (caso 24), se redujo la frecuencia ventricular de 108 a 80 por minuto, persistiendo el aleteo. Este revirtió al ritmo sinusal al día siguiente (30 horas después), tras administrársele 1 mg de Digitoxina en 6 hs. La administración de digital se inició 24 horas después del propranolol.

Taquicardia Ventricular (Cuadro 4).

Un paciente (caso 25), revirtió 30 minutos después de iniciada la administración de la droga. Se había utilizado previamente Xylocaína sin éxito.

Otro paciente (caso 26), revirtió a los 5 minutos, pero 10 minutos más tarde

CUADRO Nº 4 TAQUICARDIA VENTRICULAR										
Nº	NOMBRE	EDAD	CARDIOPATIA	PROPRANOLOL ENDOVENOSO			FRECUENCIA VENTRICULAR		RECUPERACION DEL RITMO SINUSAL	OBSERVACIONES
				DOSIS UNICA (mgr)	DOSIS REPETIDAS (mgr en total)	LAPSO TOTAL DE ADMINISTRACION (Minutos)	ANTES	DESPUES		
25	R.E.	67	Infarto agudo	5	--	2½	187	88	si	
26	M.E.	67	Infarto agudo (Shock)	5	--	2½	150	50	si	Ritmo sinusal con bloqueo aurículo ventricular de 1º. grado. Descenso del marcapaso y muerte 10 minutos después.-
27	S.D.	71	Infarto agudo	--	4	35	165	165	no	Ritmo sinusal con cardioversión.-

se manifestó descenso del marcapaso y muerte. Hay que destacar que el paciente había estado varias horas en shock, siendo medicado con Levofed. Cuando se registró la taquicardia ventricular no tenía pulso ni presión siendo esta la situación cuando se inyectó el propranolol.

En un paciente (caso 27), no hubo respuesta, recobrando el ritmo sinusal después de la cardioversión eléctrica.

Efectos colaterales.

Además de los casos fallecidos ya señalados, una paciente (caso 25) hizo un cuadro de shock con bradicardia que mejoró después de la administración de vasopresores.

Otro paciente (caso 17), tuvo una hipotensión de 90 mm de Hg de Mx. pero se recuperó sin requerir tratamiento.

En un paciente, estado nauseoso. En otro, mareos, náuseas, vómitos y distensión abdominal.

En 2 casos en que se continuó tratamiento por vía bucal, se suspendió pocos días después por disnea.

Un caso presentó ictericia hepatocelular 3 días después de la administración de la droga por vía endovenosa.

DISCUSION

Los bloqueadores beta adrenérgicos constituyen una nueva arma en el arsenal de la terapia antiarrítmica (4, 5, 6, 7, 8, 9). Se ha llamado la atención sin embargo, acerca de la inconveniencia de su utilización en pacientes con hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca y asma bronquial.

Fibrilación auricular: En concordancia con otros autores, en ningún caso hemos observado reversión al ritmo sinusal durante el período de administración del propranolol. Ya que la vida media de la droga en el organismo sería de 40 a 50 minutos (1) pensamos que la desfibrilación que obtuvimos en los tres pacientes cinco o más horas después de administrado el propranolol, fue independiente de la acción del mismo. En todos los casos la frecuencia ventricular disminuyó evidenciándose un aumento del tiempo de conducción en el sistema auriculoventricular, acción similar a la de la digital. Precisamente la droga ha de ser muy útil en aquellos pacientes con fibrilación auricular con frecuencia ven-

tricular elevada, resistentes a las dosis convencionales de digital.

Aleteo auricular: En forma similar a lo acontecido con las fibrilaciones auriculares la droga fue útil en cuanto disminuyó la frecuencia ventricular, al aumentar el grado de bloqueo A-V. La reversión del ritmo sinusal ocurrida primariamente es descripta rara vez. Irons y col. (10), que no observaron ninguna, citan 2 casos de la literatura. Schamroth (7), describe en 1 caso el pasaje de aleteo auricular a fibrilación auricular.

Taquicardia supraventricular: El propranolol endovenoso logró la reversión al ritmo sinusal en 3 de nuestros 9 casos. En la literatura los resultados son dispares. Mientras Harrison y colaboradores (12) y Stock (8) obtienen respectivamente una sola reversión en 5 casos, Basterman (11) señala 10 éxitos en otros tantos casos. Probablemente la verdadera utilidad del propranolol en este tipo de arritmias se demuestre estudiando sus resultados en muestras más numerosas o en taquicardias supraventriculares resistentes a otras medicaciones y en un tiempo prefijado.

Extrasistolia ventricular: La droga no ejerció efecto alguno en extrasistolias ventriculares no debidas a la digital lo que concuerda con citas de Irons y colaboradores (10), Bath y colaboradores (4), etc.

Taquicardia ventricular: Si bien de nuestros 3 casos, 2 revirtieron al ritmo sinusal de los cuales 1 falleció, dado el pequeño lote de pacientes no podemos sacar conclusiones definitivas.

Considerando los casos publicados por otros autores (7, 8, 10 y 11) y los nuestros, en total 24, tratados con propranolol endovenoso, revirtieron al ritmo sinusal la mitad. Varios casos que revirtieron se siguieron de efectos colaterales severos: hipotensión, bloqueo A-V completo y Bath (4) concluye que en las taquicardias ventriculares producidas por digital o adrenalina la droga es muy útil pero que los casos restantes, o son resistentes o necesitan dosis muy altas, siendo los efectos colaterales más severos que los encontrados después de una conversión exitosa con procainamida.

Efectos colaterales: Stephen (13) señala 26 fallecimientos en 5.000 pacien-

tes tratados con Propranolol, asignando a éste posible o probable responsabilidad en 14 de ellos. A 18 de los fallecidos se les había administrado entre 2 y 22 mg por vía endovenosa. La mayoría de estos pacientes estaban severamente enfermos y en muchos la droga fue administrada como último recurso.

Goodwin (14) señala 5 accidentes caracterizados por hipotensión severa, edema agudo de pulmón y/o bradicardia intensa, con una muerte, subsiguientes al empleo de pronethalol y propranolol endovenoso. El mismo autor y Rosenhein (15) destacan la importancia de administrar dosis de 0,5 a 1 mg por vez, repitiendo la dosis en caso necesario, sobre todo en enfermos a los que se les administra la droga por primera vez.

De los 3 fallecimientos ocurridos es nuestra opinión de que en un caso el propranolol no contribuyó al deceso. En los 2 casos restantes sí pudo haberlo hecho, especialmente en M.B. (caso 26) en quien la inyección de 5 mg de propranolol en 2,5 minutos, método de administración que usamos inicialmente en este trabajo, fue casi inmediatamente seguida de severa bradicardia, descenso del marcapaso y muerte. Se entiende que tratándose de enfermos muy graves, que pueden fallecer en cualquier momento por la propia enfermedad subyacente es difícil adjudicar el verdadero papel de la droga en el desencadenamiento del cuadro terminal. De estos 3 casos, 2 habían recibido previamente 0,8 mg de Lanatósido C endovenoso. Schamroth contraindica esta asociación aduciendo una suma de efectos bloqueadores de la conducción aurículo-ventricular.

Stephen (13) concluye que la incidencia de efectos colaterales es baja no habiendo evidencia de que el propranolol cause enfermedad hepática o renal o disturbios humorales importantes. El grupo más importante de efectos colaterales, como cabe esperar, se relaciona con la acción farmacológica de estas drogas: bradicardia, hipotensión e insuficiencia cardíaca.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se utilizó propranolol endovenoso en 27 episodios de arritmias paroxísticas con frecuencia ventricular elevada, en 22 enfermos.

En todos los casos de fibrilación y aleteo auricular la frecuencia ventricular se redujo. En uno de estos últimos hubo recuperación del ritmo sinusal en forma muy transitoria.

De los 9 casos de taquicardia paroxística supraventricular, en 3 se obtuvo reversión al ritmo sinusal.

De los 3 casos de taquicardia ventricular, 2 recuperaron el ritmo sinusal, aunque uno de los mismos falleció 10 minutos después.

De las 3 muertes ocurridas entre nuestros pacientes, pensamos que 2 son imputables a la droga.

Creemos que en el tratamiento de las arritmias paroxísticas mediante el propranolol endovenoso, deben seleccionarse cuidadosamente los enfermos y no debe utilizarse en pacientes en estado de shock.

SUMMARY

Intravenous propranolol was used in 27 attacks of paroxysmal arrhythmias with elevated ventricular frequency into 22 subjects.

In every case of auricular flutter or auricular fibrillation the ventricular rate diminished.

In only one of these, a transitory sinus rhythm was registered.

In 3 cases of a total group of 9 subjects with supraventricular paroxysmal tachycardia, a reversal to sinus rhythm was obtained.

From 3 cases of ventricular tachycardia in two a sinus rhythm was restored; one of them died 10 minutes later.

In two of the three cases who died, we think the drug was probably implicated.

We think the treatment of paroxysmal tachycardia by intravenous propranolol, must be carefully selected in patients and should not be employed in shocked patients.

BIBLIOGRAFIA

1. Shanks, R. G.: Pharmacology of Beta Sympathetic Blockade. *Am. J. Card.*, 18: 308, 1966.
2. Vaughan Williams, E. M.: Mode of action of Beta Receptor Antagonists on Cardiac Muscle. *Am. J. Card.*, 18: 399, 1966.

3. Linko y col.: A Clinical Study on the Mechanism of the Antiarrhythmic Action of a new Antagonist to Beta Adrenergic Receptor. *Am. Heart. J.*, 75: 139, 1968.
4. Bath, J. C.: Treatment of Cardiac Arrhythmias in Unanesthetized Patient. Role of Adrenergic Beta Receptor Blockade. *Am. J. Card.*, 18: 415, 1966.
5. Szekely, P.; Jackson, F.; Wynne, N.; Wohra, J.; Batson, G. and Dow, W.: Clinical Observations on the Use of Propranolol in Disorders of Cardiac Rhythm. *Am. J. Card.*, 18: 426, 1966.
6. Harris, A.: Long Term Treatment of Paroxysmal Cardiac Arrhythmias with Propranolol. *Am. J. Card.*, 18: 431, 1966.
7. Schamroth, L.: Immediate Effects of Intravenous Propranolol on various Cardiac Arrhythmias. *Am. J. Card.*, 18: 438, 1966.
8. Stock, P.: Beta Adrenergic Blocking Drugs in the Clinical Management of Cardiac Arrhythmias. *Am. J. Card.*, 18: 444, 1966.
9. Turner, J.: Propranolol in the Treatment of Digitalis. Induced and Digitalis Resistant Tachycardias. *Am. J. Card.*, 18: 450, 1966.
10. Irons, G.; Ginn, W. and Orgain, E.: Use of a Beta Adrenergic Receptor Blocking Agent (Propranolol) in the Treatment of Cardiac Arrhythmias. *Am. J. Med.*, 43: 161, 1967.
11. Besterman, E. M. M. and Friedlander, D. H.: Clinical Experiences with Propranolol. *Post. Grad. M. J.*, 41: 526, 1965 (citado por Irons y col.).
12. Harrison, D. C.; Griffin, J. R. and Fienne, T. J.: Effects of Beta Adrenergic Blockade with Propranolol in Patients with Atrial Arrhythmias. *New England J. Med.*, 273: 410, 1965 (citado por Irons y col.).
13. Stephen, S.: Unwanted Effects of Propranolol. *Am. J. Card.*, 18: 463, 1966.
14. Goodwin, J. F.: Discussion on Side Effects. *Am. J. Card.*, 18: 472, 1966.
15. Rosenheim, M. L.: Discussion on side effect. *Am. J. Card.* 18: 472, 1966.