

Acción del Iproveratril en las Arritmias Cardíacas

POR LOS DRES. JOSE D. FERMOSO Y ALICIA FOURCADE

Ha sido demostrado experimentalmente que algunos bloqueadores β -adrenérgicos tales como el dichloroisoproterenol (D.C.I.), el pronethalol (nethalide), el N-isopropyl-p-nitrophenyl-ethanolamine (INPEA) y el 4-(2-isopropylamino-1-hydroxiethyl) methanesulfonanilide (MJ 1999), tienen la propiedad de inhibir cierto tipo de arritmias cardíacas provocadas por la inyección de adrenalina e isoproterenol o la fibrilación ventricular en el cobayo, inducida por la ouabaína¹⁻⁸.

En experiencias realizadas por Kaumann y Aramendía, el MJ 1999 y el Iproveratril*, también bloqueador β -adrenérgico⁹, se mostraron efectivos en prevenir la fibrilación ventricular en el perro, provocada por la ligadura de la coronaria descendente izquierda¹⁰.

Las comunicaciones acerca del uso de alguno de estos bloqueadores β -adrenérgicos como el nethalide (Arlidin) y el propranolol (Inderal) en diferentes formas de arritmias cardíacas parecen confirmar las propiedades antirrítmicas de estos agentes farmacológicos^{12-16, 23, 24} y cuyo empleo fuera aconsejado por Block y Stephenson en 1962¹¹.

La falta de experiencia clínica con el Iproveratril, ampliamente usado como vasodilatador coronario y las observaciones experimentales descriptas previamente¹⁰, fundamentan el haber empleado

este bloqueador β -adrenérgico en distintos tipos de arritmias cardíacas.

MATERIAL Y METODOS

El iproveratril se inyectó por vía venosa en 15 pacientes (Tabla n° 1) en dosis de 5 a 10 mg en una sola inyección ó 5 a 10 mg por vez cada 20 minutos, hasta obtener el cese de la arritmia o suspender la medicación por razones de seguridad, dado que no existe experiencia previa en cuanto al margen de dosis terapéuticas. La dosis máxima inyectada fue de 40 mg., en dosis parciales de 5 a 10 mg. durante 2 horas de observación (caso D.R.). En todos los casos el ritmo ectópico tenía horas de duración y no respondía a las maniobras vagales.

Por vía oral el iproveratril se administró en dosis de hasta 8 comprimidos diarios en 6 pacientes (Tabla n° 2), con el objeto de prevenir o disminuir los accesos frecuentes y periódicos de taquicardia supraventricular o fibrilación auricular paroxística. No se tuvo oportunidad de emplear la droga en casos de taquicardia ventricular.

En todos los pacientes se controló la presión arterial y las modificaciones electrocardiográficas durante el período de observación. En ningún caso se asoció otra medicación por no presentarse síntomas o signos desfavorables a la acción del bloqueador.

Universidad de Buenos Aires. Centro de Investigaciones Cardiológicas. Azcuénaga 985, Buenos Aires.

* Isoptino. Laboratorios Knoll.

TABLA I

Nº de Casos	Paciente	Sexo	Edad	Cardiopatía	Tipo de Arritmia
1	F.A.	F.	70	PR corto	Fib. Auric. paroxística
2	C.D.	F.	71	Hipertensiva	Fib. Auric. paroxística
3	L.F.	F.	46	—	Fib. Auric. paroxística
4	L.G.	F.	45	—	Fib. Auric. paroxística
5	M.D.	F.	42	Esten. Mitral	Fib. Auric. crónica
6	F.R.	F.	43	Esten. Mitral	Fib. Auric. crónica
7	L.L.	M.	65	—	Taq. parox. suprav.
8	B.E.	F.	54	—	Taq. parox. suprav.
9	B.V.	M.	68	—	Taq. parox. suprav.
10	D.R.	M.	63	Coronaria	Taq. parox. suprav.
11	S.L.	F.	45	—	Taq. parox. suprav.
12	A.D.	F.	60	Esclerosa	Taq. parox. suprav.
13	L.E.	F.	33	Hipertiroide	Taq. sinusal
14	A.A.	F.	69	Esclerosa	Aleteo auricular
15	A.P.	M.	52	Coronaria	Aleteo auricular

TABLA II

Nº de Casos	Paciente	Sexo	Edad	Cardiopatía	Tipo de arritmia
1	U.E.	F	28	—	Taq. Parox. Supravent.
2	M.A.	F	72	—	Taq. Parox. Supravent.
3	M.A.	M	58	—	Taq. Parox. Supravent.
4	S.L.	F	45	—	Taq. Parox. Supravent.
5	V.M.	M	70	Coronaria	Extrasist. Ventric.
6	L.G.	F	45	—	Fib. Auricular Parox.

RESULTADOS**Vía Venosa**

Fibrilación auricular crónica: (estenosis mitral)

En los dos casos se observó una neta disminución de la frecuencia ventricular

con una dosis de 10 mg. (Fig. 1). No se planteó la posibilidad de restaurar el ritmo incrementando la dosis.

Fibrilación auricular paroxística

En 3 casos se observó disminución de la frecuencia ventricular (Fig. 2) y solamente en F.A. se logró el cese de la arrit-

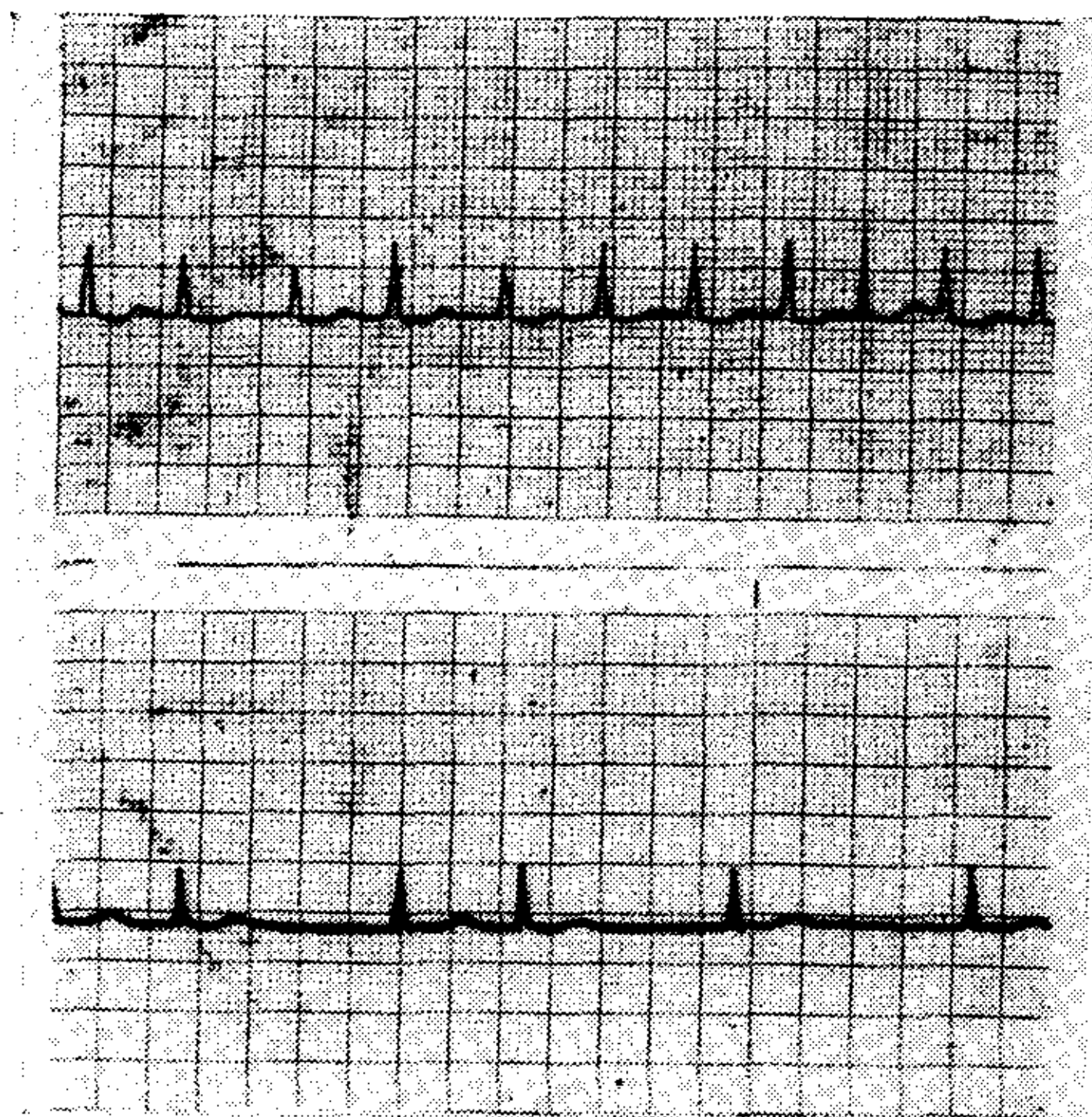


Figura 1

En el caso D.R. que presentó una taquicardia paroxística supraventricular con conducción aberrante 15 días después de un infarto extenso de cara anterior, la inyección de 5 mg repetida cada 20 min. hasta una dosis total de 40 mg. en 2 horas, aumentó el número de complejos ventriculares con activación sinusal y conducción normal (Fig. 4).

Taquicardia paroxística supraventricular

En 4 casos se observó el cese del ritmo ectópico inmediatamente después de 5 mg de iproveratril y de 10 mg en el caso restante.

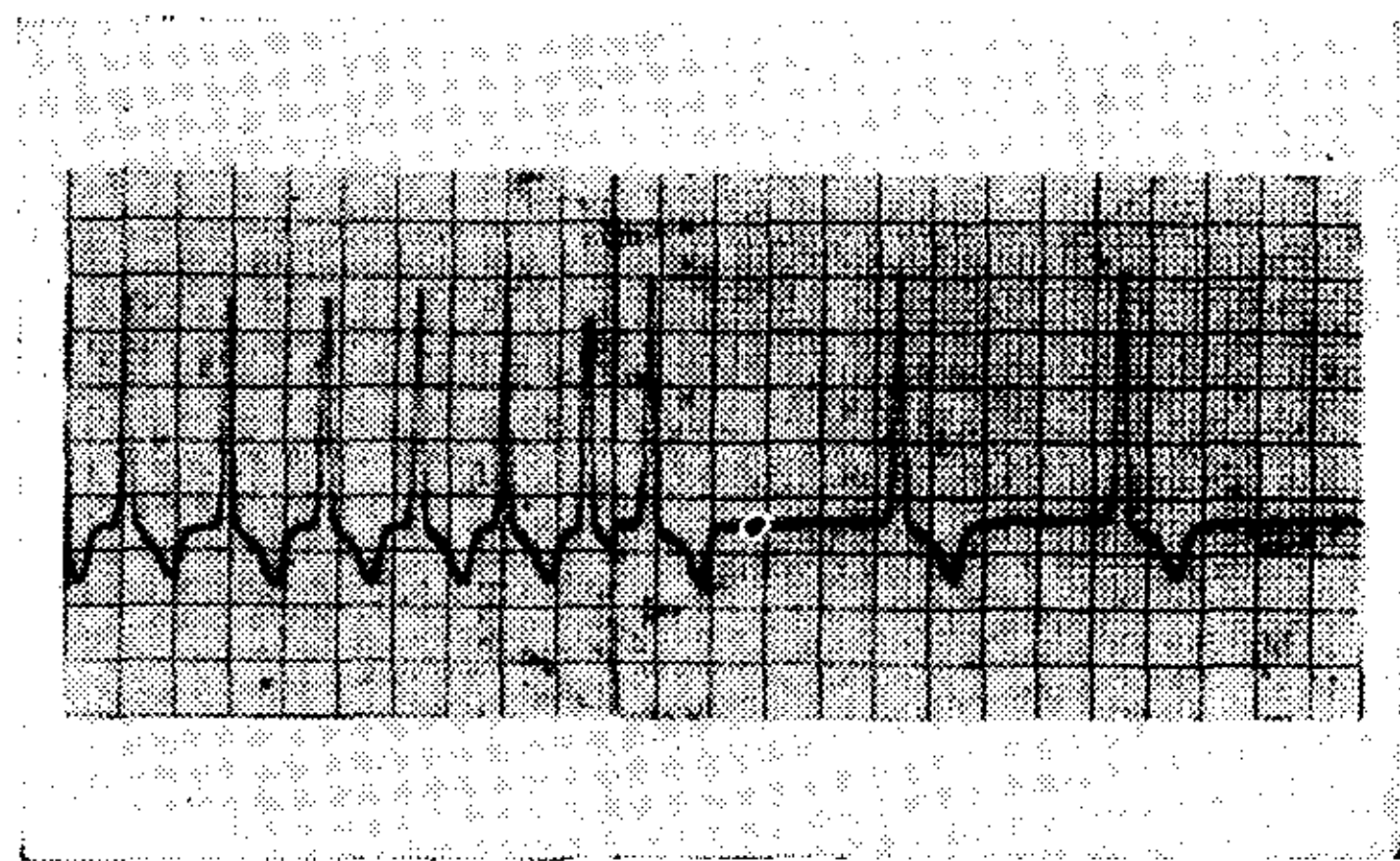


Figura 2

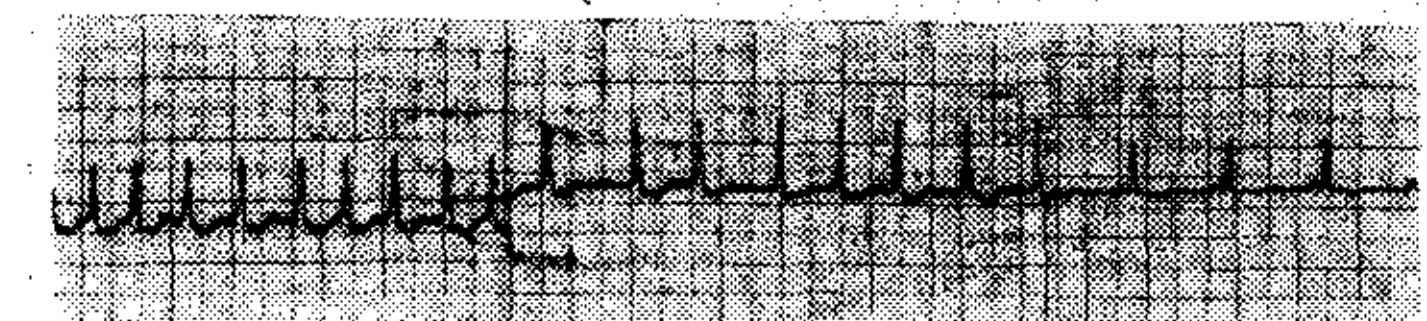


Figura 3

En el caso D.R. que presentó una taquicardia paroxística supraventricular con conducción aberrante 15 días después de un infarto extenso de cara anterior, la inyección de 5 mg repetida cada 20 min. hasta una dosis total de 40 mg. en 2 horas, aumentó el número de complejos ventriculares con activación sinusal y conducción normal (Fig. 4).

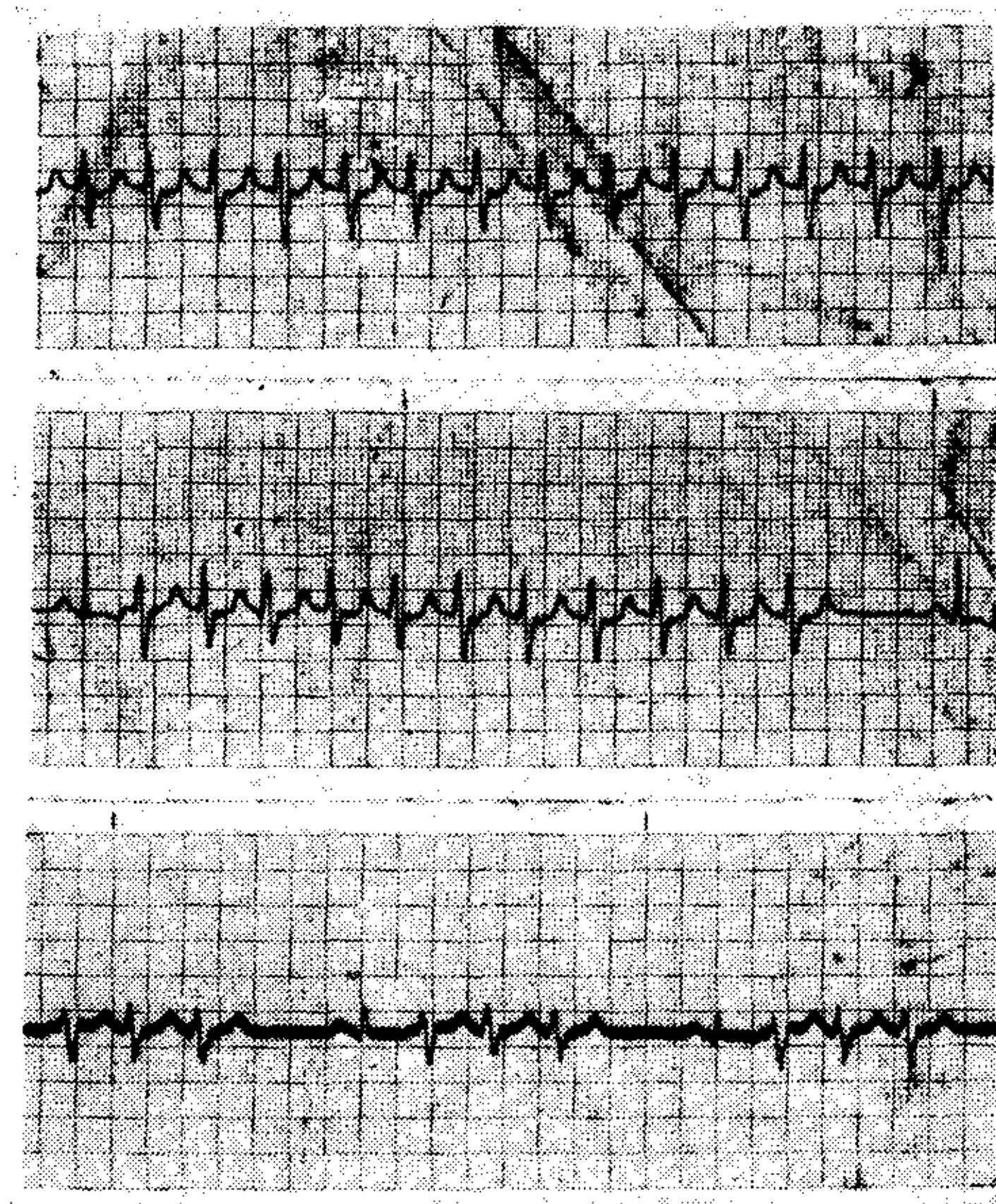


Figura 4

En este paciente se comprobó que el efecto de la droga se manifestó dentro de los 5 min. de la inyección y su efecto persistió aproximadamente 1 hora.

Aleteo auricular

En los 2 casos se obtuvo una disminución de la frecuencia.

En la Fig. 5 se observa el efecto de 5 mg. de isoptino, al bloquear la respuesta ventricular.

Taquicardia sinusal (hipertiroidismo)

La dosis de 10 mg. no modificó la frecuencia cardíaca ni la conducción A-V.

La inyección endovenosa de hasta 10 mg. de Iproveratril no determinó descensos significativos de la presión arterial.

Vía Oral

- La administración de isoptino en dosis de hasta 8 comprimidos por día, suprimió los accesos de taquicardia paroxística supraventricular en 4 casos.

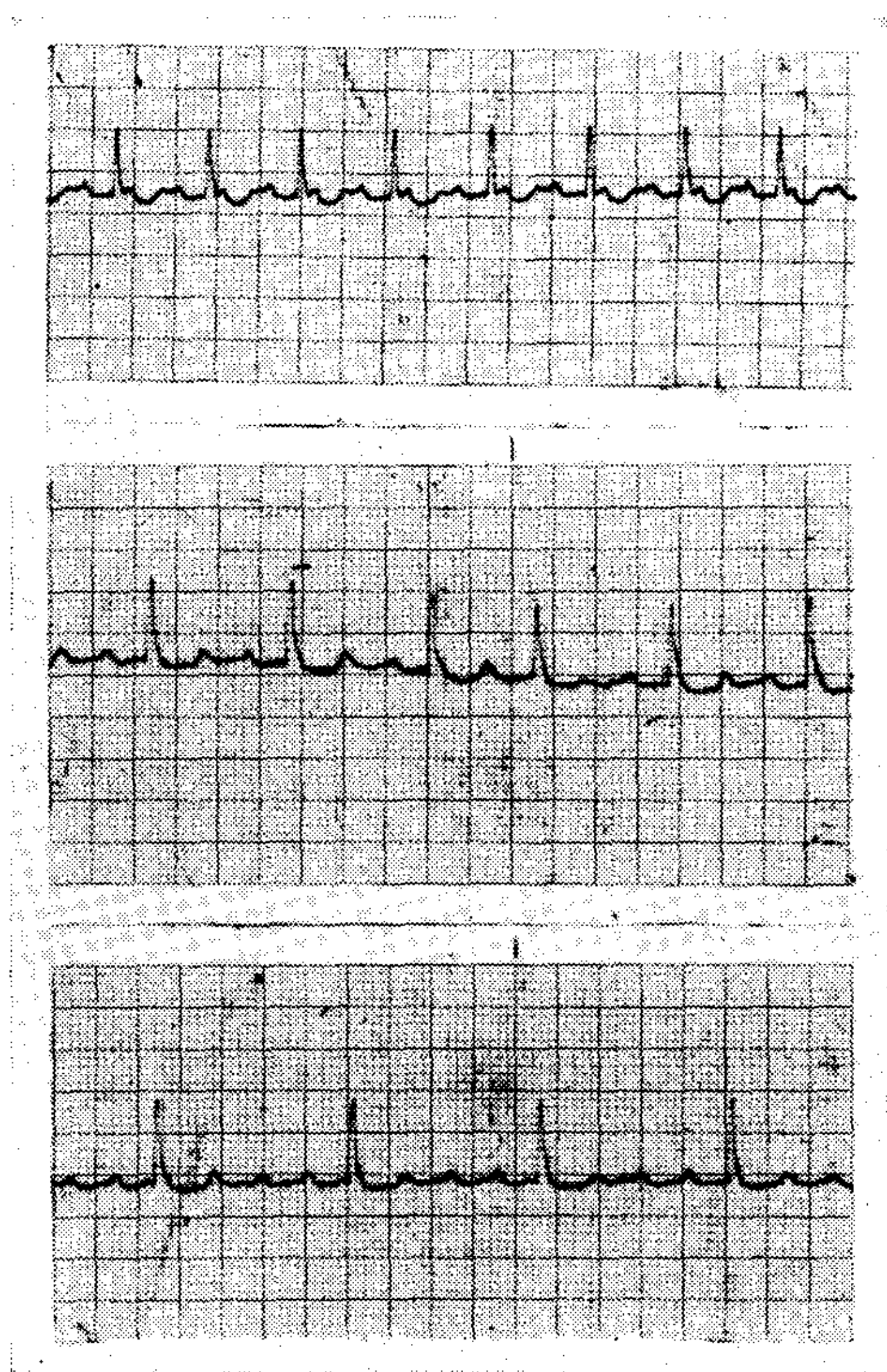


Figura 5

En el paciente S.L. en el cual se logró disminuir el número de accesos diarios, el agregado de digital determinó la supresión de las crisis durante 1 mes. Previamente se había indicado la digitalización sin obtener resultados.

En L.G. ni el isoptino ni el agregado de digital lograron mejorar el cuadro.

En V.M. se logró la desaparición de la extrasistolia ventricular.

DISCUSION

La acción antiarrítmica de los bloqueadores β -adrenérgicos es un hecho comprobado, pero el escaso número de publicaciones hasta el momento actual^{12-16, 18, 22,24, 29} y el haber utilizado distintos tipos de bloqueadores, como así también la diversidad de arritmias cuyos mecanismos y condiciones patológicas son complejos, no permiten valorar su justa indicación y efectividad de su uso. Su utilidad ha sido preconizada en el tratamiento de las arritmias por digital¹⁵ y las que aparecen durante el ejercicio¹⁵⁻¹⁴, en las taquicardias paroxísticas repetitivas y en las taquicardias ventriculares¹⁶. En este último caso los blo-

queadores β -adrenérgicos disminuyen la frecuencia ventricular pero no determinan aparentemente el cese de la arritmia.

La inyección de iproveratril a la dosis de 0.79 mg/kg en perros, previene la fibrilación ventricular provocada por ligadura de la coronaria descendente izquierda¹⁰, determinando además un descenso de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca, depresión de la contractilidad miocárdica y retardo de la conducción aurículoventricular, que ocasionalmente llega al bloqueo A-V con período de Wenckebach (Fig. 6),

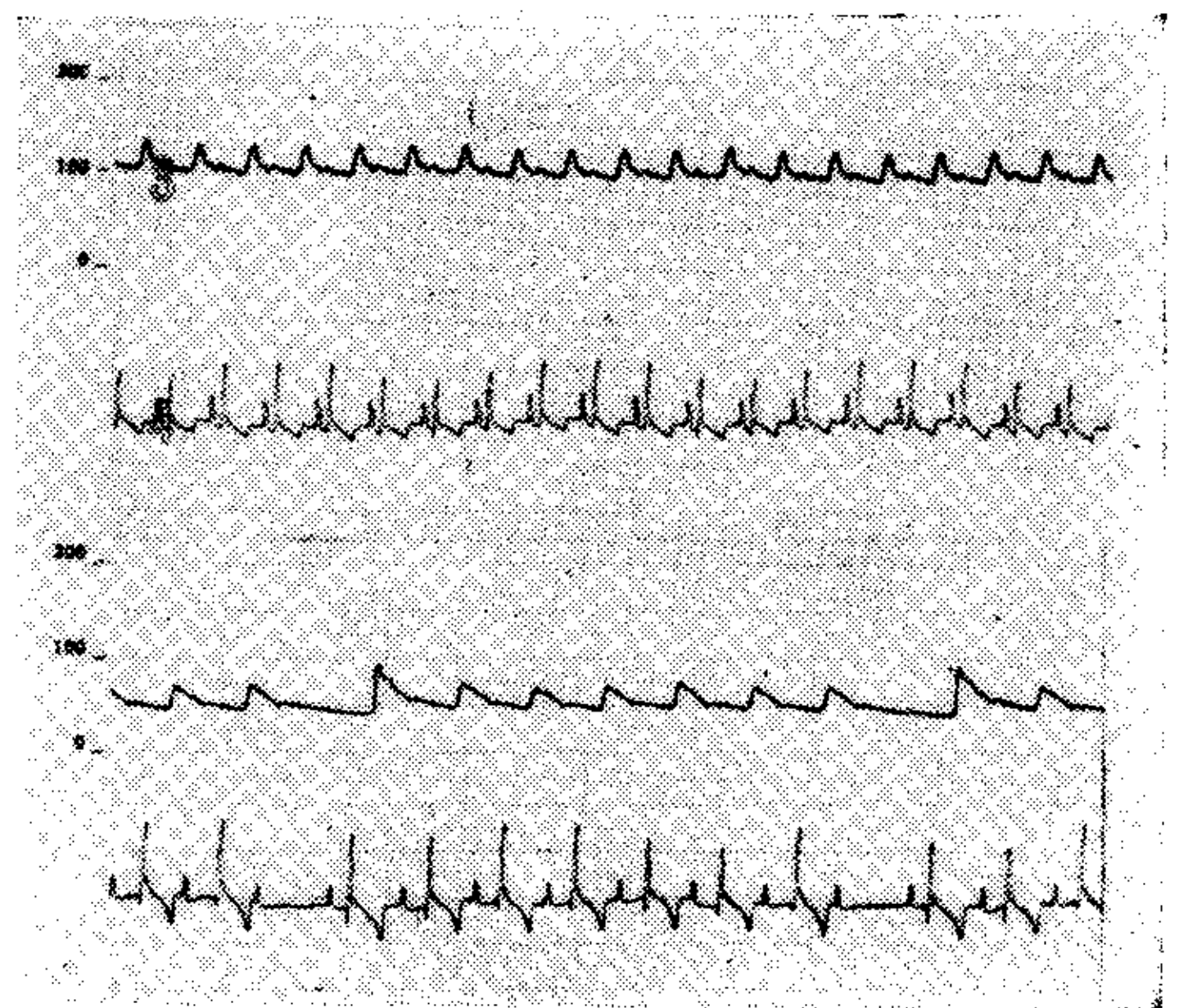


Figura 6

efectos cardiovasculares que son similares a los observados con otros bloqueadores β -adrenérgicos^{1-8, 11, 17,21} y que podrían explicarse por la supresión de los estímulos adrenérgicos sobre la conducción aurículoventricular y sobre el músculo cardíaco^{5, 11, 22}.

Sin embargo, las propiedades antiarrítmicas de estos agentes farmacológicos, según experiencias realizadas por Sekiya Tuttle y Luchessi^{8, 26, 27, 17} con el pronethalol, parecen demostrar la existencia de un efecto parecido al de la quinidina sobre las fibras musculares al modificar el potencial de acción intracelular^{8, 26}.

En este sentido el efecto preventivo del iproveratril en la fibrilación ventricular por ligadura coronaria en animales reserpinizados estaría a favor de una acción independiente del contenido en catecolaminas del músculo cardíaco²⁸.

Los resultados obtenidos con la medicación por vía venosa demuestran una

evidente acción de retardo en la conducción aurículoventricular similar a la observada con otros bloqueadores β -adrenérgicos en iguales tipos de arritmias ^{12,15, 24}.

Este efecto, que depende de la dosis inyectada, aconseja prudencia especialmente en aquellos casos en que exista bloqueo A-V de distinto grado medicamentoso u orgánico ¹⁶, como así también al deprimir la contractilidad del miocardio, una dosis excesiva podría desencadenar un cuadro de insuficiencia cardíaca ¹⁵.

El mecanismo de acción sobre el sistema atrioventricular no está aclarado. Las observaciones de Morrow ²⁵ de que la depleción de catecolaminas del miocardio prolongan el período refractario del sistema atrio-ventricular, apoyaría la hipótesis de que la acción del iproveratril es dependiente de las propiedades del bloqueo β -adrenérgico. El retardo en la conducción aurículoventricular que provoca este bloqueador es de utilidad en la fibrilación auricular y "flutter" auricular refractarios a la medicación con digital o quinidina.

La disminución de la frecuencia en las arritmias supraventriculares (Fig. 7) re-

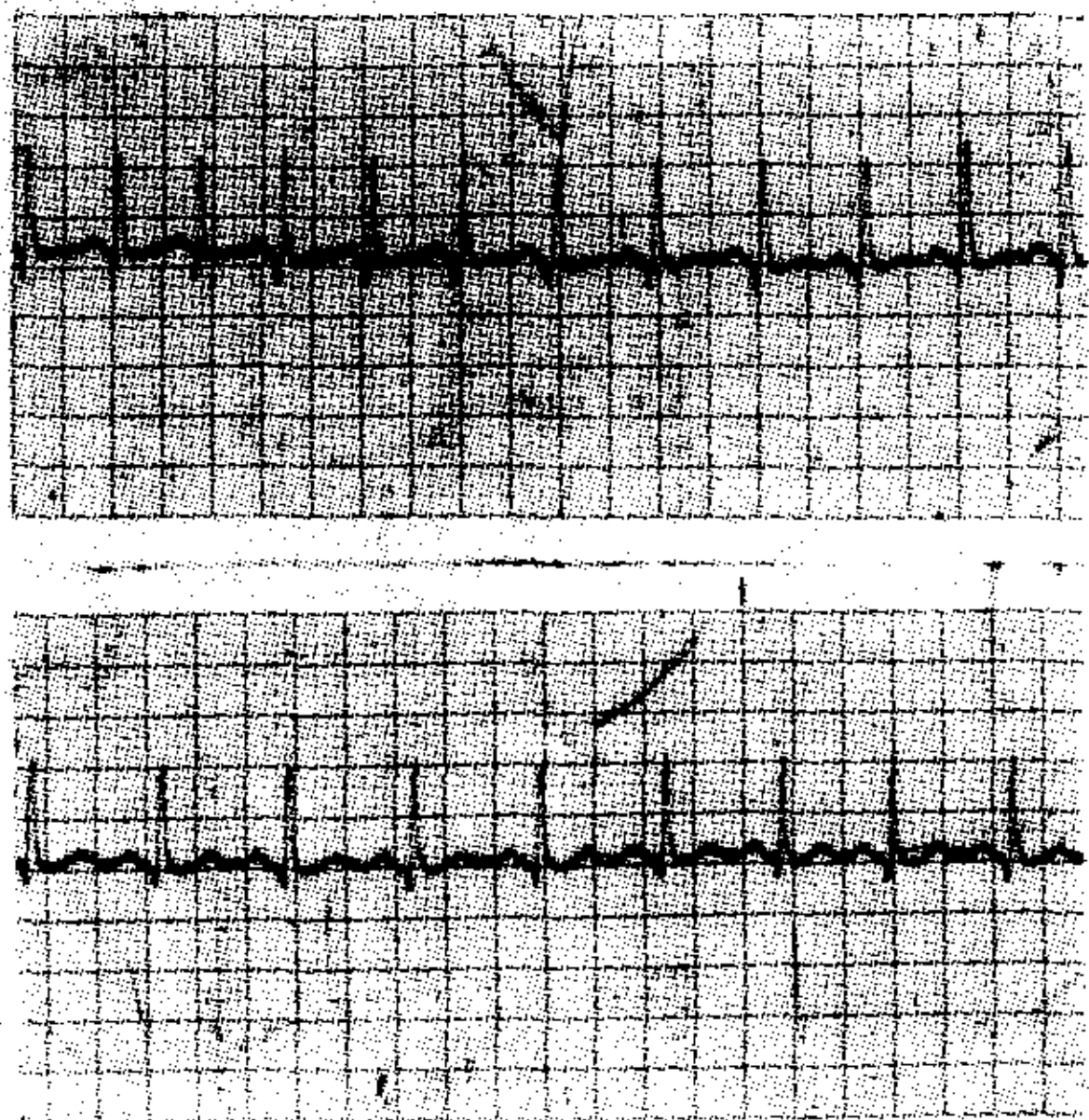


Figura 7

vela una acción sobre la velocidad de descarga sino-atrial o del eventual pace-maker ectópico ¹⁵. Esta acción podría determinar eventualmente un bloqueo sino-atrial, como ha sido observado por Luria ²⁴ con el Propranolol, o en aurícula aislada con el Iproveratril ²⁸.

En las taquicardias supraventriculares en las cuales el Iproveratril provocó el cese del ritmo ectópico, se explicaría por este tipo de mecanismo de cese de la actividad ectópica por bloqueo de los estímulos adrenérgicos que actuarían sobre los receptores β ¹⁵.

La falta de respuesta en el caso N° 12 (L. E.), que presentaba taquicardia, no es dependiente del aumento de estímulo β -adrenérgico ^{13, 22}.

El Iproveratril usado por vía oral, como ha sido también comprobado con el Propranolol ²³, se ha mostrado útil al suprimir o disminuir los accesos de taquicardia paroxística supraventricular. La asociación con digital, como sucedió en el caso S. L., contribuyó al cese de los accesos paroxísticos.

Creemos que las dosis usadas, de 5 a 10 mg de Iproveratril por vez por vía venosa y de 6 a 8 comprimidos diarios por vía oral, no tiene efecto manifiesto sobre la contractilidad del miocardio ni produce bloqueo sino-atrial o bloqueo aurículoventricular. Una mayor experiencia con respecto a dosis, tipo de arritmia a tratar y el estudio experimental farmacodinámico contribuirá a precisar la indicación y utilidad de este bloqueador β -adrenérgico que se muestra como un nuevo recurso farmacológico en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

RESUMEN

El Iproveratril (Isoptino) por vía venosa fue utilizado en 15 pacientes, mostrándose efectivo para interrumpir las taquicardias de origen supraventricular.

En los casos de fibrilación auricular y aleteo, a la dosis empleada provocó un retardo en la conducción A-V, manifestado por disminución neta de la frecuencia cardíaca.

Por vía oral determinó la disminución o desaparición de los accesos de taquicardia paroxística supraventricular o extrasistolia ventricular en 4 pacientes.

Se recomienda el empleo de este fármaco con el objeto de establecer su exacta indicación, dosis terapéutica efectiva y de seguridad, como así también el estudio experimental farmacodinámico para establecer su mecanismo de acción.

SUMMARY

Iproveratril was tried intravenously in 15 patients and orally in 6 patients.

The drug appear to be useful to stop supraventricular tachycardia and to control ventricu-

lar rate in atrial fibrillation or atrial flutter. Also Iproveratril seems to be of value as a prophylactic agent against repetitive paroxysmal arrhythmias.

More experience and experimental work would be necessary to establish maximal doses and its mechanism of action.

BIBLIOGRAFIA

1. Gilbert, J. L.; Lange, G. and Brooks McC.: Influence of sympathomimetic pressor drugs on arrhythmias caused by multiple stimuli. *Circulation Res.*, 7: 417-423, 1959.
2. Moore, J. I.; Swain, H. H.: Sensitization to ventricular fibrillation. *J. Pharmacol.*, 128: 253-258, 1960.
3. Schull, L. G.; Berry, G. and Villarreal, R.: Prevention and correction of ventricular arrhythmias by dichloroisoproterenol in dogs anesthetized with cyclopropane. *Anesthesiology*, 22: 444-451, 1961.
4. Moran, N. C.; Moore, J. I.; Holcomb, A. K.; Mushet, G.: Antagonism of adrenergically-induced cardiac arrhythmias by dichloroisoproterenol. *J. Pharmacol.*, 136: 327-335, 1962.
5. Murray, W. J.; McKnight, R. L. and Davis, D. A.: Antagonism of hydrocarbon-anesthetic-epinephrine arrhythmias in dogs by nethalide, a dichloroisoproterenol analogue. *Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y.*, 113: 439-441, 1963.
6. Somani, P.; Fleming, J. G.; Chan, G. K. and Lum B. K. B.: Antagonism of epinephrine-induced cardiac arrhythmias by 4-(2-isopropylamine-1-hydroxyethyl)-methanesulfonamide (MJ 1999). *J. Pharmacol.*, 151: 32-37, 1966.
7. Aramendía, P.; Kaumann, A. J.: Inhibition of ventricular fibrillation induced by ouabain. *Acta Physiol. Lat. Amer.*
8. Sekiya, A.; Vaughan Williams, E. M.: The effects of pronethalol, dichloroisoprenaline and disopyramide on the toxicity to the heart of ouabain and anaesthetics. *Brit. J. Pharmacol.*, 21: 462-472, 1963.
9. Haas H.: Selektive sympathikolyse und myokardfunktion. *Dtsch. Med. Wschr.*, 89: 2117-2121, 1964.
10. Kaumann, A. J.; Aramendía, P.: Prevención farmacológica de la fibrilación ventricular. XI Reunión de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Buenos Aires, 1º de noviembre de 1966.
11. Block, J. W.; Stephenson, J. S.: Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound (Nethalide). *Lancet*, 2: 311, 1962.
12. Harrison, D. C.; Griffin, J. R. and Fiene, T. J.: Effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in patients with atrial arrhythmias. *New Eng. J. Med.*, 273: 410, 1965.
13. Rowlands, D. J.; Howith, G. and Markman, P.: Propranolol (Inderal) in disturbances of cardiac rhythm. *Brit. Med. J.*, 1: 891, 1965.
14. Taylor, R. R. and Halliday, F. J.: Beta adrenergic blockade in the treatment of exercise induced paroxysmal ventricular tachycardia. *Circulation*, 32: 778, 1965.
15. Sotck, J. P. P. and Dale, N.: Beta-adrenergic receptor blockade in cardiac arrhythmias. *Brit. Med.*, 2: 1230, 1963.
16. Sloman, Graeme; Robinson, J. S.; McLean, K.: Propranolol (Inderal) in persistent ventricular fibrillation. *Brit. Med. J.*, 1: 895, 1965.
17. Luchesi, B. R.: The effects of Pronethalol and its detroisomer upon experimental cardiac arrhythmias. *Pharm. and Exp. Ther.*, 148: 94, 1965.
18. Dornhorst, A. C.; Robinson, B. F.: Clinical Pharmacology of a beta-adrenergic blocking agent (Nethalide). *Lancet*, 2: 314, 1962.
19. Bloom, H. S.; Newman, B. J.; Cohn, L. J.; Donoso, E. and Friedberg, Ch. K.: Differential chronotropic and inotropic effects of propranolol. *Circulation Suppl. N° 3 - Abstracts*, 34: III-59, 1966.
20. Nakano, J. and Takashi, K.: Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiovascular dynamics. *Am. J. Physiol.*, 210: 833, 1966.
21. Chamberlain, D. A. Howard: The hemodynamic effects of B sympathetic blockade. *Brit. Heart J.*, 26: 213, 1964.
22. Wilson, R. W.; Theilen, O. E. and Fletcher, F. W.: Pharmacodynamic effects of beta-adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.*, 42: 1697, 1964.
23. Gettes, S. L. and Surawicz, B.: Propranolol: Its use in the long-term management of life-threatening arrhythmias and its effect on the electrocardiogram. *Circulation*, 34: Suppl. III, pág. 109, 1966.
24. Luria Myron, H.; Adelson, E. I.; Miller, A. J.: Acute and chronic effects of an adrenergic Beta-receptor blocking agent (Propranolol) in treatment of cardiac arrhythmias. *Circulation*, 34: 767, 1966.
25. Morrow, D. A.; Gaffney, T. E.; Braunwald, E.: Studies on digitalis: VIII. Effect of autonomic innervation and of myocardial catecholamine stores upon cardioaction of ouabain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 140: 236, 1963.
26. Sekiya, A.; Vaughan Williams, E. M.: A comparison of the antifibrillatory actions and effects on intracellular cardiac potential of pronethalol, disopyramide and quinidine. *Brit. J. Pharmacol.*, 21: 473-481, 1963.
27. Tuttle, R. R. and Innes, I. R.: Citado por Luchessi, B. R., Ficha 17. *Pharmacologist*, 6: 165, 1964.
28. Aramendía, P. y Kaumann, A. J.: Bloqueo adrenérgico cardíaco sobre la acción cronotrópica de catecolaminas. IV Jornadas de Biología, Corrientes, 24 de mayo de 1967.