

LA OLEANDRINA Y SU ACCION DIGITALICA. ESTUDIO CLINICO, FUNCIONAL Y ELECTROCARDIOGRAFICO

POR LOS DOCTORES

B. B. LOZADA, N. D. TEMPONE y S. A. PLESCH *

DESDE hace tiempo es ya conocida la acción terapéutica del *nerium oleander* en la insuficiencia cardíaca. En los últimos 20 años dicha acción ha sido demostrada en distintas investigaciones farmacológicas,^{5,17,21} clínicas,^{3,11,12,14,18,20,21} y electrocardiográficas.¹⁹ Si bien esta droga fué empleada en forma empírica desde hace muchos años, su uso terapéutico fué precisándose sólo desde 1935, cuando Flury y Neumann⁸ obtuvieron una sustancia amorfa, no bien caracterizada, a la que denominaron "oleandrina" y que, aislada también por Schmiedeberg,^{1,2} recibió el nombre de "neriina". Posteriormente el mismo Neumann^{16,17} y Hesse¹⁰ lograron aislar, en forma pura y cristalizada un glucósido cuya fórmula bruta se estableció, entonces, por primera vez ($C_{32}H_{48}O_9$). Este nuevo glucósido fué denominado también "oleandrina", prestándose a confusión con la sustancia amorfa.

Fischl, aisló de una variedad ecuatoriana de *nerium oleander* el mismo glucósido, al que denominó laurogluside. Aisló también la desacetiloleandrina, la misma que ha sido caracterizada fármacodinámicamente

por Neumann y Lindner³ y por Chen y colaboradores.⁴

La aglicona del glucósido del *nerium oleander* tiene una fórmula estructural parecida a la gitoxigenina, con escasas diferencias. Así, en el carbono 16 de la digitoxina no existe ningún grupo funcional, en el de la gitoxina existe un oxhidrilo y en el de la oleandrina un grupo acetílico; esta estructura de la oleandrina la coloca al parecer en una posición fármacodinámica intermedia entre los dos digitálicos mencionados. Por ello, Mouquin y colaboradores¹⁵ llegaron a la conclusión de que este glucósido tenía una actividad de tipo digitálico, destacándose su débil toxicidad y su escaso poder de acumulación.

En 1951, Rivera¹⁸ estudió las alteraciones electrocardiográficas producidas por los glucósidos del *nerium oleander* observando que cuando hay impregnación, se producen las mismas alteraciones del tipo digitálico, pero inferiores en cuanto a frecuencia, intensidad y duración.

En 1953, Droller⁶ hizo notar su utilidad en la práctica geriátrica especialmente en la insuficiencia cardíaca de origen miocárdica (cardiosclerosis). En 1956, Broun y Rosenberg,⁵ estudiaron las modificaciones que la oleandrina producía sobre el balistocardiograma en sujetos normales y con insuficiencia cardíaca, compro-

* Hospital Policial "Bartolomé Churrucá". Buenos Aires. Servicio de Cardiología. Jefe: Dr. Bernardo B. Lozada.

bando con este método que aparecían modificaciones similares a las que se aprecian con la administración de digitálicos.

Dado el interés clínico que presenta este grupo de drogas y disponiendo de cantidades suficientes de oleandrina, hemos llevado a cabo un estudio clínico, funcional y electrocardiográfico, para valorar su eficacia farmacológica y terapéutica en la insuficiencia cardíaca.

MATERIAL Y METODO

Para este estudio se utilizó una solución hidroalcohólica al 0,04 por ciento de oleandrina preparada a partir de la droga pura cristalizada.* De este modo, se obtuvo el producto en condiciones de ser administrado ya sea por vía oral o endovenosa. Al administrarlo por vía oral cada cm^3 correspondía a 0,4 mg de sustancia activa. Empleando la vía endovenosa, se disolvía 1 cm^3 de esta sustancia madre (0,4 mg) en 10 cm^3 de suero fisiológico e inyectando lentamente con las precauciones habituales que se emplean para esta vía de administración.

La valoración clínica de esta actividad digitálica de la oleandrina se hizo estudiando su acción bradicardizante sobre el corazón humano con fibrilación auricular, tal como fué propuesto en 1940 por Gold-Kwitt y Mc Catell.⁹ Este método fué el mismo que más adelante emplearan en nuestro país en 1946 Arrillaga y De Soldati² y en 1952, Lozada¹³ con el propósito de valorar la actividad de distintos compuestos digitálicos y estrofánticos.

Hemos considerado que la dosis necesaria para obtener dicha acción

bradicardizante debe ser aquella llamada por Eggleston⁷ "dosis de saturación" y que nosotros hemos preferido calificar como "unidad humana de saturación digitálica". El test de Gold comparado con otros procedimientos para valorar estas drogas presenta la considerable ventaja de permitir estudiar su acción en el humano utilizando dosis similares a las que ulteriormente serán empleadas con fines terapéuticos.

Para este estudio se emplearon 6 enfermos con insuficiencia cardíaca de grado variable y cuyas características clínicas, fisiopatológicas, radiológicas y electrocardiográficas se detallarán más adelante al describir los efectos terapéuticos de la oleandrina utilizada. Diremos solamente que de estos 6 enfermos, los casos 1, 2, 3 y 4 presentaban fibrilación auricular mientras que en los dos restantes (casos 5 y 6) el ritmo era sinusal. Estos dos últimos, fueron empleados para comparar las pruebas funcionales enunciadas más adelante con las correspondientes a los casos fibrilados.

Además, estas pruebas funcionales sirvieron para darle una magnitud a la insuficiencia cardíaca y con ello establecer comparaciones durante los días subsiguientes. A los casos 1, 2, 3, 4 y 6 se les administró en ayunas una dosis diaria y única de 4 cm^3 de la solución hidroalcohólica de la oleandrina en estudio al 0,04 por ciento (1,6 mg). Los casos 5 y 6 con ritmo sinusal que sirvieron como punto de comparación de la actividad de la droga con los fibrilados, recibieron estas dosis: el primero, la sustancia por vía endovenosa a razón de 0,4 mg cada 6 horas (1,6 mg por 24 hs.) y el otro por vía oral, cantidades similares.

Como se ha dicho más arriba, ambos casos con ritmo sinusal permitieron apreciar más directamente la acción de la droga en lo que se re-

* Agradecemos a los Laboratorios de Industrias Farmacéuticas del Ecuador (L.I.F.E.) por habernos provisto de las necesarias cantidades de su oleandrina: el Laurogluside.

fiere a su aptitud para combatir la insuficiencia cardíaca sin tener en cuenta la situación particular del caso del fibrilado, donde la mejoría de esta última puede ser el resultado de la modificación ejercida por la droga sobre el ritmo.

Todos los pacientes hospitalizados fueron sometidos a la dieta hiposódica correspondiente y recibieron la medicación diurética (mercuriales, cloruro de amonio, etc.) que las circunstancias exigieron en cada caso individual.

Este mencionado grupo de enfermos estaba constituido por sujetos que padecían de enfermedad cardíaca desde tiempo atrás y que habían sido mantenidos en condiciones circulatorias más o menos adecuadas mediante la administración continua de digital. Este es un hecho de importancia por cuanto su evolución había demostrado que estos casos eran susceptibles de ser controlados con tratamiento digitálico, por lo que constituyeron un grupo de enfermos bastante apropiado para esta clase de investigaciones.

Previamente a nuestro estudio, en todos los casos se procedió a suspender toda medicación digitálica anterior hasta que los signos clínicos, el electrocardiograma y las pruebas funcionales indicaron que ya se había obtenido una "desdigitalización" lo más completa posible. Se continuó, cuando fué necesario con las otras medidas terapéuticas, especialmente la medicación diurética. En todos los casos se controlaron: la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria, antes y durante el tiempo de administración de la droga en estudio y procurando hacerlo siempre en condiciones comparables de reposo. Diariamente también fué controlado el peso y la diuresis. Por último con el objeto de verificar la acción cardiotónica, se agregaron pruebas funcionales, tales

como presión venosa, velocidad circulatoria, capacidad vital y ventilación pulmonar por minuto.

Para estudiar la acción de las drogas sobre el electrocardiograma con el propósito de obtener con este método indicación más precisa acerca de la impregnación miocárdica, especialmente en lo que se refiere a su rapidez e intensidad, se emplearon 9 sujetos que fueron separados en dos grupos. A un primer grupo de 6, de los cuales 5 eran normales y 1 era portador de una cardiopatía reumática mitral compensada, se les administró la droga por vía oral diariamente durante 5 días en una dosis diaria de 1,6 mg registrándose trazados previos y luego diariamente durante los 5 días de la administración. A un segundo grupo que estaba constituido por 3 sujetos, 2 de ellos con electrocardiograma normal, y un tercero con discretos signos de sobrecarga ventricular izquierda, se les trató de la siguiente manera:

- a) Trazado de control previo;
- b) Primera inyección endovenosa de 0,8 mg de oleandrina en los 2 normales y 1,2 mg en el sujeto con sobrecarga izquierda;
- c) Trazados seriados al 1', 2', 3', 5', 7', 10', 15';
- d) Nueva inyección endovenosa de oleandrina en dosis iguales a las anteriores;
- e) Nuevo control electrocardiográfico similar al anterior;
- f) 24 horas después se inyectaron en los 3 casos sendas dosis de 2 mg endovenosas con lo que se llegó a 3,6 mg en 2 casos y 4,4 mg en un caso en dicho período.

En los trazados se estudió el ritmo, la frecuencia, el intervalo PR, la duración del Q.R.S., el segmento ST, voltaje de la onda T, el Q.T. corregido según la fórmula de Bazett, comprobándose las variaciones que

sufrieron las mismas a consecuencia de la administración de la oleandrina.

RESULTADOS

CASO 1. — B. A., masc., 34 años.

Diagnóstico cardiológico: Cardiopatía reumática.

Diagnóstico anatómico: Doble lesión mitral. Doble lesión tricuspídea. Agrandamiento cardíaco global.

Diagnóstico funcional: Fibrilación auricular. Extrasistolia ventricular aislada. Insuficiencia y estrechez mitral y tricuspídea. Insuficiencia cardíaca. Grupo 4.

Diagnóstico etiológico: Fiebre reumática.

Este enfermo se interna en un estado grave de insuficiencia cardíaca con marcados edemas de estasis, hepatomegalia pronunciada y signos de ascitis. Disnea de esfuerzo, moderada cianosis. Fué medicado con régimen hiposódico, cloruro de amonio y digital con lo cual mejoran rápidamente los signos de insuficiencia cardíaca. Obtenida esta mejoría se suspendió la digital continuándose sin embargo con los diuréticos mercuriales y el cloruro de amonio, a fin de mantener una diuresis satisfactoria y evitar así la reaparición de edemas. A pesar de ello, en los días sucesivos a la supresión de la digital, se reintensificó la disnea y fué apareciendo un aumento progresivo de la frecuencia cardíaca. Transcurridos 14 días después de suprimida la digital, se realizaron las pruebas funcionales que se detallan más adelante y a continuación se inició la administración de oleandrina en las dosis indicadas.

La frecuencia cardíaca central, que previamente a la administración de la droga oscilaba entre 85 y 90 latidos por minuto, al cabo de 2 días de administración de dicha droga descendió a 60 por minuto y se mantuvo alrededor de 65 durante los 18 días en que se dió dicha medicación. El tiempo codo-lengua medido por Decholin que antes de la administración de oleandrina era de 38 segundos se redujo a 28 se-

gundos en el mismo lapso de 18 días. En cambio no se observaron modificaciones en la capacidad vital, la tensión arterial, el peso corporal y la diuresis.

Cabe señalar sin embargo que en este caso, al iniciar el tratamiento de oleandrina, el enfermo no presentaba mayor retención de líquidos, debido probablemente a la medicación previa de diuréticos mercuriales y cloruro de amonio. La disnea de esfuerzo y de reposo, que al suspender la digital se había aumentado concomitantemente con el incremento de la frecuencia cardíaca se modificó favorablemente con la administración de la droga en estudio. Pudo observarse igualmente una moderada disminución de la cianosis periférica que presentaba. A pesar de haber administrado la oleandrina en una dosis relativamente alta la tolerancia fue buena ya que sólo a los 5 días de tratamiento y en una sola oportunidad, el enfermo se quejó de náuseas pasajeras inmediatamente después de la toma del medicamento, no requiriendo la supresión del mismo.

El electrocardiograma se caracterizó por fibrilación auricular y signos de hipertrofia y sobrecarga ventricular derecha. Durante el tratamiento con oleandrina aparecieron ya a los 8 días moderados signos de impregnación digitalica y se pusieron francamente en evidencia a los 16 días. Ellos fueron la bradicardia, el desnivel del segmento S-T y las alteraciones de las ondas T. No se observan signos tóxicos, particularmente ritmos ectópicos.

CASO 2. — M. A., masc., 46 años (Fig. 1).

Diagnóstico cardiológico: Miocardiopatía idiopática.

Diagnóstico anatómico: Agrandamiento cardíaco global.

Diagnóstico funcional: Fibrilación auricular. Daño miocárdico difuso. Insuficiencia cardíaca grupo 3.

Diagnóstico etiológico: No determinable.

Este enfermo inició bruscamente la enfermedad unos cinco meses antes de la internación, con la aparición de disnea de esfuerzo progresiva y crisis de disnea paroxística. No tuvo edemas. Fué medicado

con digitoxina y régimen hiposódico mejorando rápidamente. Pudo así reanudar sus obligaciones al cabo de 30 días de tratamiento y llevar una vida prácticamente normal a lo largo de unos 3 meses, hasta que unos 20 días antes de su internación suspendió por iniciativa propia la medicación digitalica que efectuaba en forma crónica. De allí en adelante y en forma paulatina aparecieron disnea nocturna y de es-

ción, además de la arritmia completa, se percibía un primer ruido seco y acentuado en foco mitral, en tanto que el segundo era normal y no había sobreagregados. El examen de los restantes sistemas fué normal. En el electrocardiograma se evidenció fibrilación auricular, extrasistolia ventricular aislada y aplanamiento moderado de la onda T en todas las derivaciones. Radiológicamente se comprobó un agrandamiento

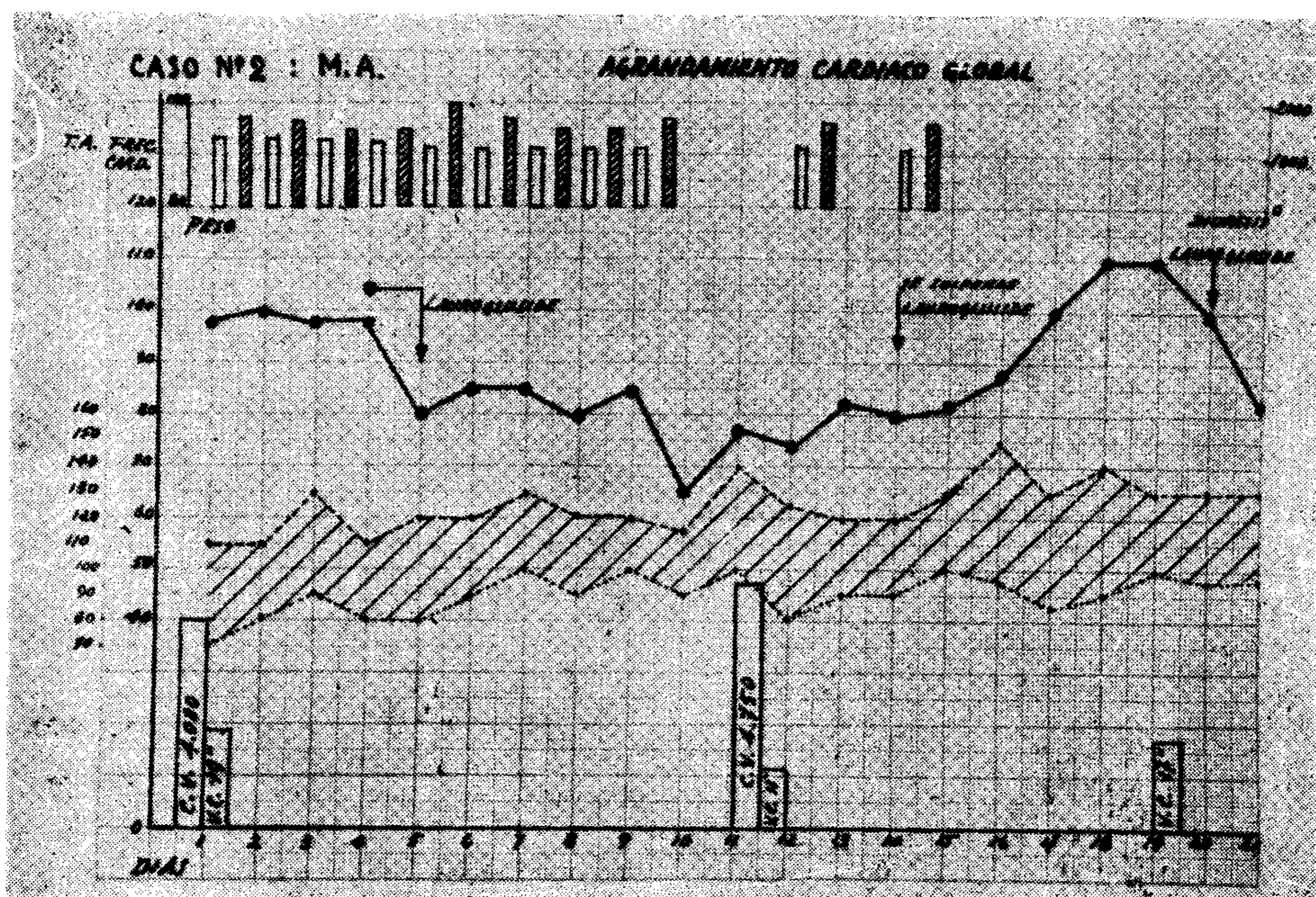


FIGURA 1

Administración de Laurogluside por vía oral (2,1 mg diarios) en un paciente con fibrilación auricular: descenso de la frecuencia cardíaca de 100 por minuto a cifras de 60 por minuto. Al suspender la administración de la droga, el día 14, se observa un rápido ascenso de la frecuencia de 80 a 100 por minuto, con nuevo descenso al reanudarse el tratamiento. La velocidad circulatoria y la capacidad vital experimentaron modificaciones favorables

fuerzo lo cual motivó su hospitalización. Se comprobaron entonces los siguientes datos clínicos positivos: manifiesta ortopnea y disnea de esfuerzo. No había signos de ingurgitación venosa, hepatomegalia, disnea ni cianosis. La frecuencia cardíaca oscilaba entre 97 y 100 latidos por minuto con arritmia completa por fibrilación auricular. Existían signos semiológicos de agrandamiento cardíaco. A la ausculta-

cardíaco global debido preferentemente al aumento considerable del ventrículo izquierdo, y moderada estasis en la circulación pulmonar. Los distintos exámenes de laboratorio, incluso una biopsia del músculo deltoides y la investigación de la reacción de Machado-Guerreiro no permitieron precisar la etiología de la miocardiopatía, razón por la cual, este caso fué rotulado por exclusión de otras cardiopatías, como

debido a una afección miocárdica idiopática de origen indeterminado.

Al 4º día de internación se inició el tratamiento con oleandrina observando entonces que la frecuencia cardíaca, que previamente oscilaba entre 97 y 100 latidos por minuto descendió progresivamente en los 10 días sucesivos hasta una frecuencia

cardíaca, el tiempo codo-lengua, previamente de 19 segundos descendió a los 10 días hasta 11 segundos. A los 5 días de suspendida la droga se observó de nuevo un ascenso de 17 segundos. La capacidad vital se elevó de 4.000 cm³ a 4.750 cm³ (Fig. 11).

A los 3 días de iniciada la medicación

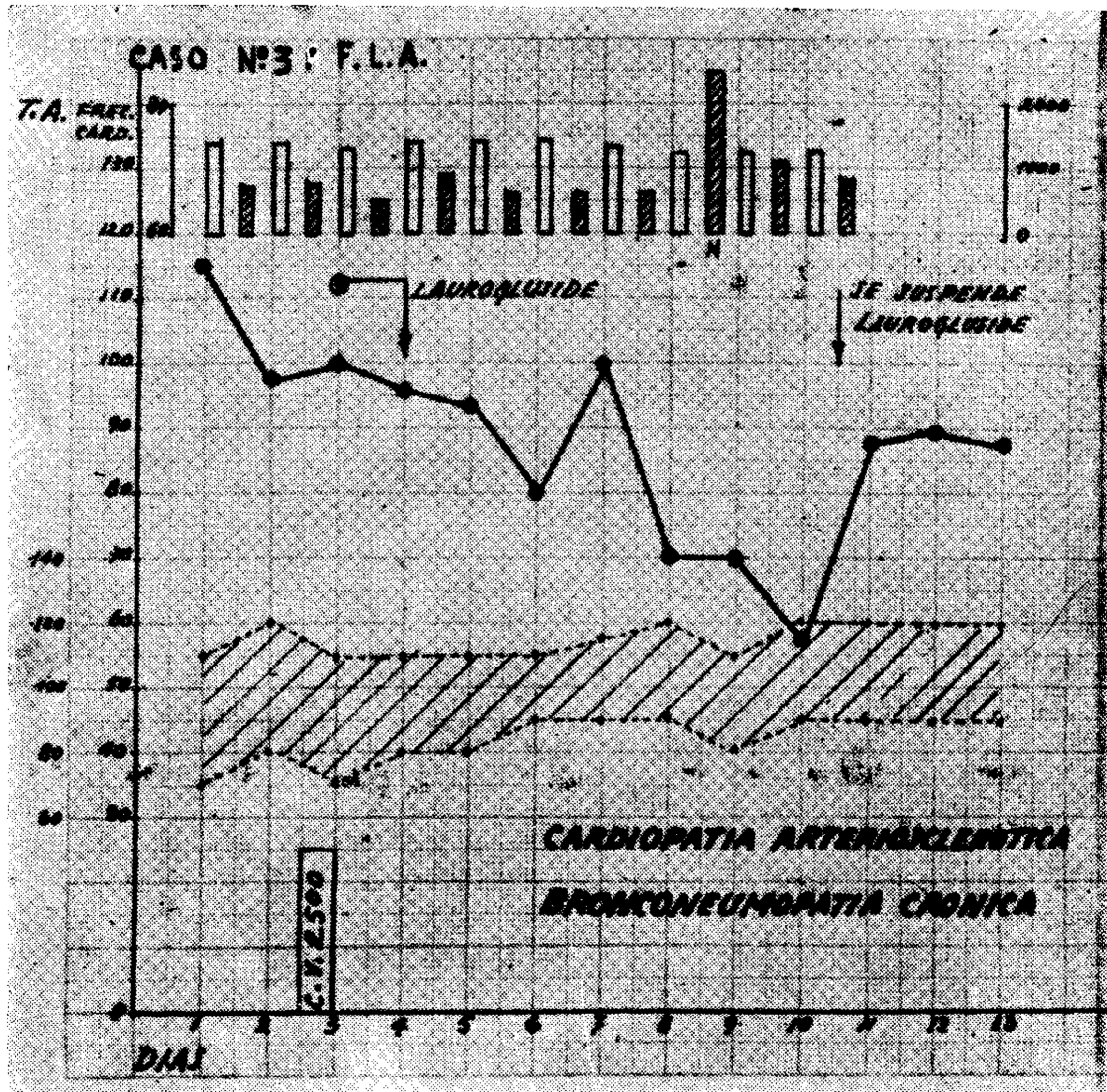
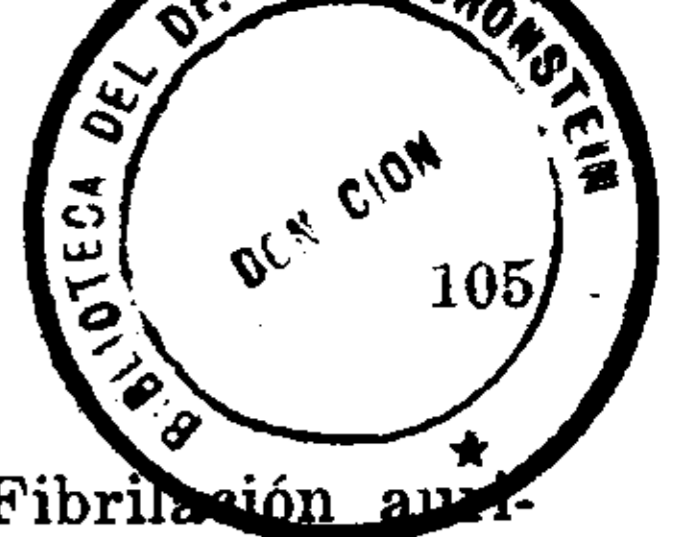


FIGURA 2

Administración de Laurogluside por vía oral (2,1 mg diarios), en un paciente con fibrilación auricular: efecto bradicardizante rápido con descenso máximo de la frecuencia a 57 por minuto, a los 4 días de tratamiento. El ascenso en la frecuencia, que se observa el día 7, es debido a la presencia de vómitos. Este único caso presentó intolerancia a la droga. Al décimo día se suspende la droga y la frecuencia cardíaca asciende rápidamente, en 24 horas, como demostrativo índice de su eliminación

entre 65 y 80. Al cabo de este tiempo fué suspendida la administración de oleandrina apreciándose una ascensión rápida de la frecuencia cardíaca que de 80 por minuto llegaba al 4º día a 110. Dicha cifra se redujo rápidamente con la nueva administración de la droga. Concomitantemente a estas modificaciones de la frecuencia

con oleandrina desapareció la disnea de esfuerzo y luego reapareció con la supresión transitoria de la droga. La diuresis se mantuvo dentro de los límites habituales y no hubo modificación del peso, pero cabe señalar que se trataba de un enfermo con insuficiencia cardíaca predominantemente izquierda, en el cual no se pudo ve-



rificar retención hídrica en ningún momento.

Un leve ascenso sólo fué registrado en la tensión sistólica lo que, como veremos más adelante, puede ser interpretado como un signo de incremento del volumen sistólico. Por último la droga fue bien tolerada y no hubo mayores modificaciones en el electrocardiograma, salvo las que se observan habitualmente con la impregnación digitalica.

Diagnóstico funcional: Fibrilación auricular. Insuficiencia cardíaca grupo 3. Insuficiencia coronaria. Insuficiencia respiratoria.

Diagnóstico etiológico: Arteriosclerosis. Bronquitis crónica.

Se trataba de un enfermo con antecedentes bronquiales crónicos de larga duración que desde hacía 4 años padecía de insuficiencia cardíaca congestiva controlada satisfactoriamente con la medicación clásica.

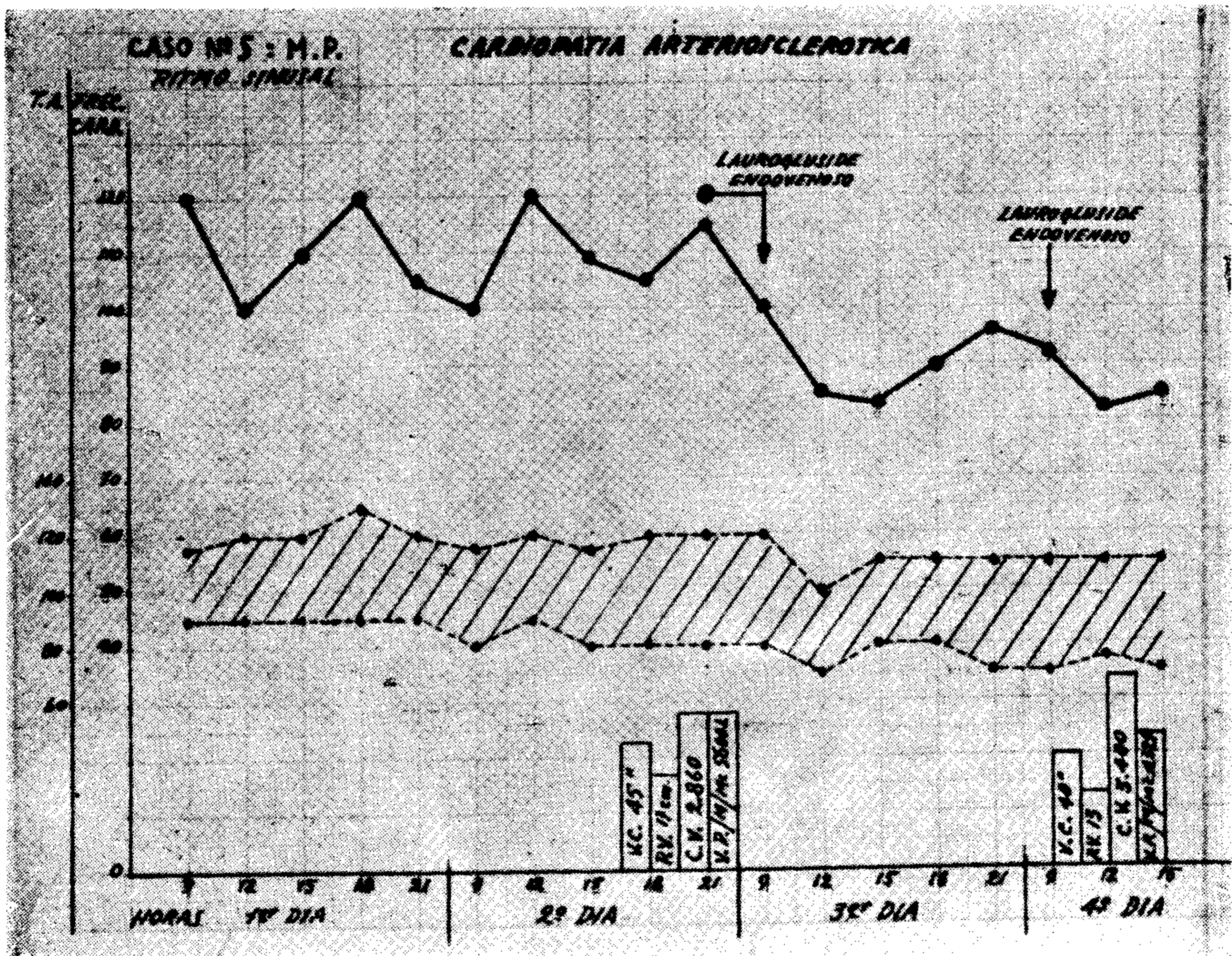


FIGURA 3

Administración endovenosa de Laurogluside, en un paciente con ritmo sinusal: apreciable acción bradicardizante, y rápida mejoría de la capacidad funcional, evidenciada por las modificaciones de las pruebas funcionales

CASO 3. — F. L. A., masc., 54 años (Fig. 2).

Diagnóstico cardiológico: Cardiopatía esclerosa. Bronconeumopatía crónica.

Diagnóstico anatómico: Esclerosis coronaria. Agrandamiento cardíaco (ventrículo izquierdo). Esclerosis y efisema pulmonares.

ca (digital, diuréticos mercuriales, broncodilatadores, antibióticos, dieta hiposódica). Desde hace un año y debido probablemente a la agudización de su proceso bronquial se intensificaron la disnea y la rémora circulatoria. Su agravación paulatina hace un año obligó al enfermo a internarse en el hospital donde mejoró con la misma me-

dicación cardiotónica, broncodilatadora y diurética.

Como este cuadro se repitiera nuevamente al cabo de un año, vuelve a internarse comprobándose ahora un franco enfisema pulmonar y signos de bronquitis crónica. Existía cianosis de grado mediano y franca ortopnea. El examen del aparato cardiovascular reveló fibrilación auricular, frecuencia de 100 latidos por minuto y presión arterial 120-80 mm Hg. Los ruidos cardíacos estaban alejados y apagados de-

cardíaco global con predominio del ventrículo izquierdo, y signos de estasis hilar; la aorta era ensanchada y ateromatosa, y se confirmó el enfisema pulmonar. En el electrocardiograma se comprobaron la fibrilación auricular y signos de sobrecarga ventricular izquierda. Se comprobó discreta poliglobulia (5.300.000 eritrocitos por mm³) y una moderada anoxemia (saturación O₂ en sangre arterial 91 por ciento). Los demás exámenes de laboratorio fueron normales. Con la administración de

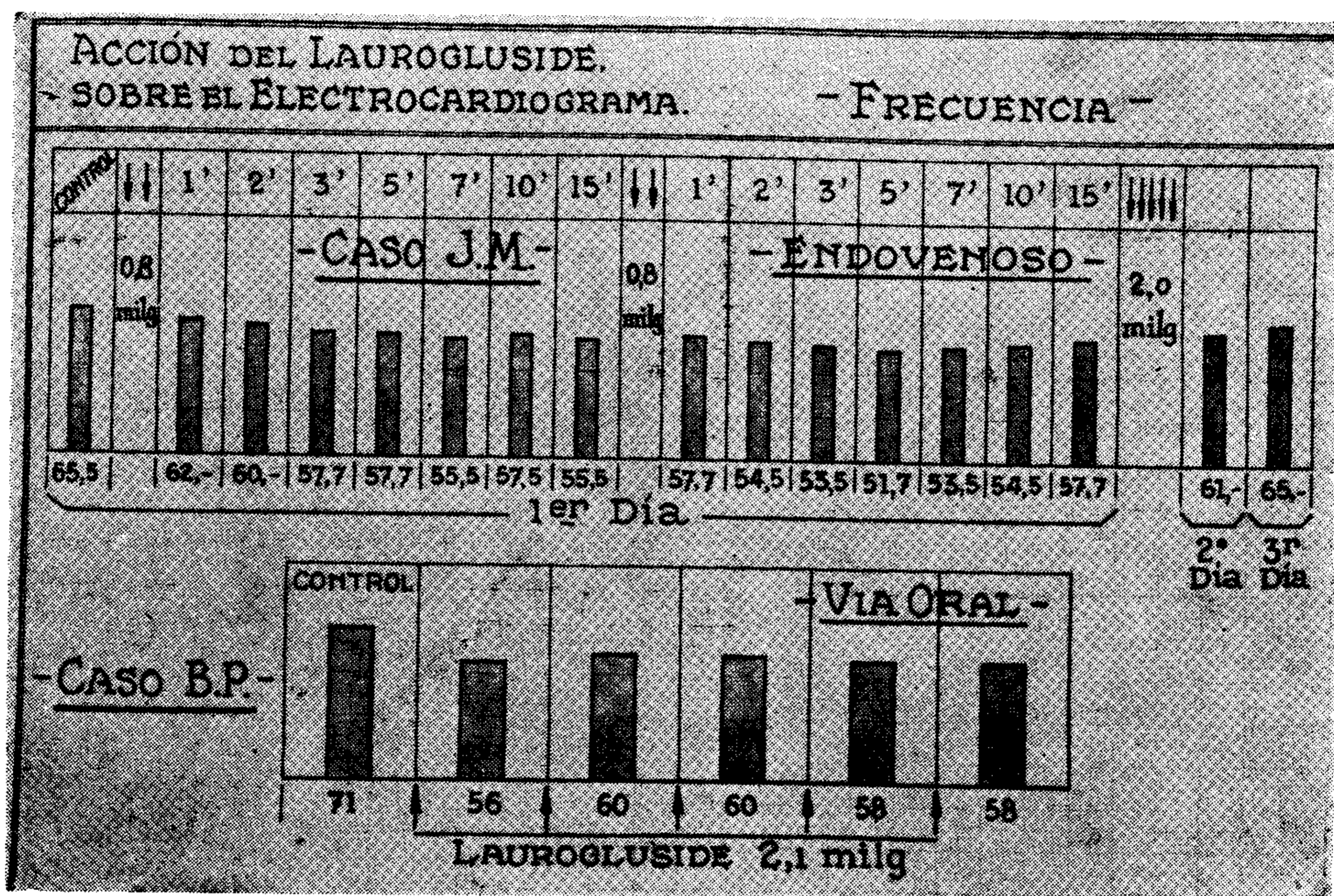


FIGURA 4

Acción del Laurogluside administrado por vía endovenosa y por vía oral, sobre la frecuencia cardíaca en el electrocardiograma: se observa acción bradicardizante en ambos casos

bido a la interposición pulmonar. También era muy evidente la disminución de la elasticidad torácica y la abolición del murmullo vesicular. Existía ingurgitación venosa del cuello con reflujo hepatoyugular positivo. El hígado sobrepasaba en dos traveses de dedo al reborde costal y estaba algo doloroso a la presión de la mano. Existían muy discretos edemas maleolares. La telerradiografía mostró un agrandamiento

oleandrina (Fig. 2), la frecuencia cardíaca previa de 110 a 115 por minuto bajó al cabo de 7 días a 57 latidos por minuto aunque este efecto bradicardizante se hizo notar casi de inmediato. Al cabo de una semana de tratamiento debió suspenderse la droga por haber aparecido vómitos y diarreas comprobándose en esa oportunidad un bigeminismo extrasistólico. No hubo modificaciones del peso y de la diuresis. Tampoco se modificó aquí la disnea en cuan-

to en este caso era debida a la insuficiencia respiratoria broncopulmonar.

Estos signos de intolerancia a la droga ya mencionados desaparecieron 24 horas después de su suspensión. En cuanto al bigeminismo, recordemos aquí que a pesar de haber desaparecido, en otros momentos, pudo ser encontrado anteriormente y posteriormente, cuando no efectuaba la medicación con oleandrina.

CASO 4. — P. C., masc., 40 años.

Diagnóstico cardiológico: Cardiopatía reumática.

de su afección cardíaca 18 meses antes de su internación, cuando comenzó a notar disnea de esfuerzo progresiva, acompañada de palpitaciones. Posteriormente a raíz de un catarro bronquial, ocurrido 5 meses atrás, aparecieron sensación de dolor en hipocondrio derecho y discretos edemas maleolares. Habiendo sido medicado con digital desaparecieron y se atenuó la disnea de esfuerzo pero sin que pudiera hacer su vida habitual.

Con el fin de estudiar su caso para someterlo ulteriormente a la valvulotomía mitral, fué internado. Clínicamente se

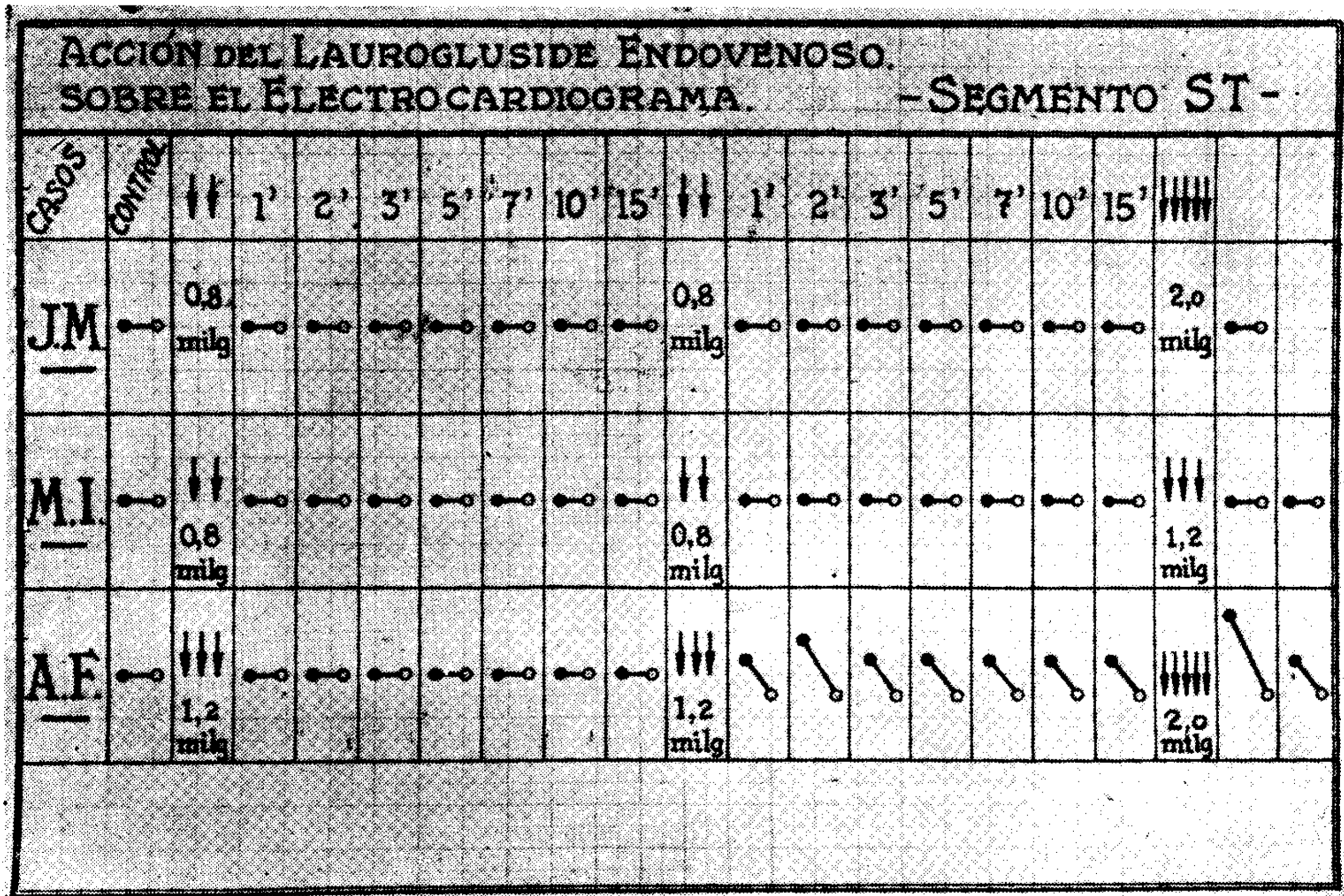


FIGURA 5

Acción del Laurogluside, administrado por vía endovenosa, sobre el segmento ST del electrocardiograma, en 3 casos. En los 2 primeros no se obtuvieron modificaciones, tratándose de 2 sujetos normales. En el caso 3, paciente portador de cardiopatía, se observan nítidos desniveles del segmento ST

Diagnóstico anatómico: Estenosis mitral. Agrandamiento cardíaco global.

Diagnóstico funcional: Fibrilación auricular. Insuficiencia cardíaca grupo 3.

Diagnóstico etiológico: Fiebre reumática.

Este enfermo que era portador de una estrechez mitral pura, tuvo conocimiento

comprobaron los signos auscultatorios ya clásicos desde Durosiez, para una estrechez mitral pura. La presión arterial fué de 110-90, había arritmia completa por fibrilación auricular, discretos signos de estasis pulmonar, moderada ingurgitación yugular, discreta hepatomegalia y un reflujo hepatoyugular positivo. No había ede-

mas. En el estudio radiológico se comprobó un corazón con la típica configuración mitral por saliencia del arco medio, agrandamiento del ventrículo derecho y aurícula izquierda, y aumento de la circulación pulmonar. También podía presumirse un discreto agrandamiento radiológico del ventrículo izquierdo. En el electrocardiograma había fibriloaleteo con bloqueo variable, y el eje eléctrico estaba desviado a la derecha (entre 90 y 120 grados). Los complejos ventriculares presentaban la configuración

nuto y en el 7º día estaba en 65 por minuto. El tiempo codo-lengua descendió de 25 a 21 segundos y la presión venosa de 16 a 13 cm³ de agua. (Fig. 11). La capacidad vital aumentó de 3.800 a 4.070 cm³ y la ventilación pulmonar descendió de 6,18 lts/min/m² a 5,44 lts/min/m². A la par que se modificaban la frecuencia cardíaca y las pruebas funcionales, mejoraba subjetivamente la disnea de esfuerzo y desaparecía la sensación molesta anotada en el hipocondrio derecho. En cambio no se

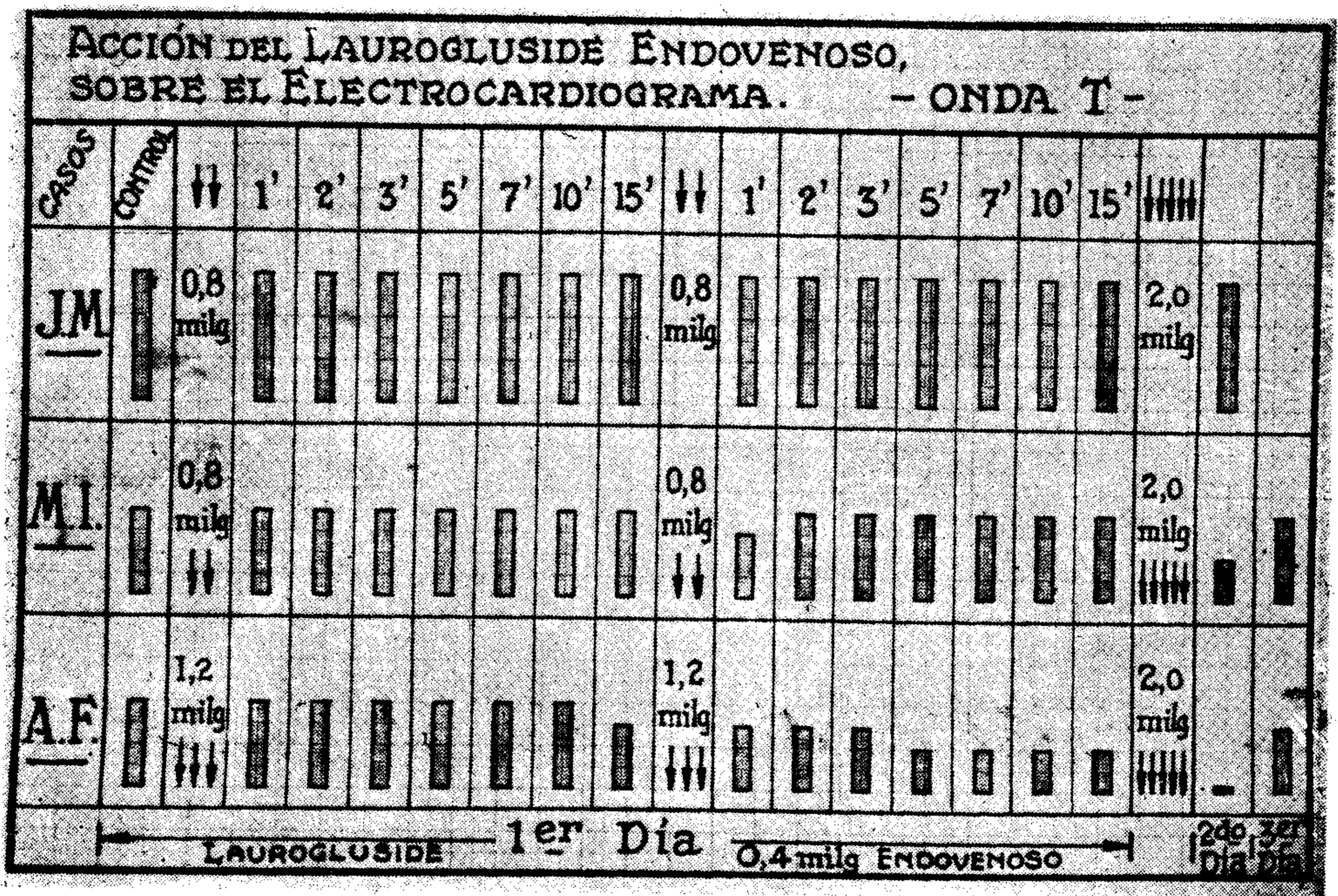


FIGURA 6

Acción del Laurogluside, administrado por vía endovenosa, sobre la onda T del electrocardiograma: disminución del voltaje de la onda T en 2 de los 3 casos representados

de la sobrecarga e hipertrofia ventricular derecha. Los demás exámenes de laboratorio fueron normales. Una vez efectuado el control previo con las pruebas funcionales se inició el tratamiento con oleandrina en las dosis indicadas más arriba. Las observaciones previas de la frecuencia cardíaca durante 5 días habían arrojado cifras de 95 a 101 por minuto. 24 horas después de haber suministrado la droga, la frecuencia había descendido a 80 por mi-

apreciaron modificaciones en el peso, la diuresis y la tensión arterial. En el electrocardiograma se apreciaron los signos clásicos de impregnación digitálica, ya que se modificaron el segmento ST, la onda T, el QT y la frecuencia cardíaca.

CASO 5. — M. P., masc., 70 años.

Diagnóstico cardiológico: Cardiopatía arterioesclerótica y coronaria.

Diagnóstico anatómico: Agrandamiento

cardíaco (ventrículo izquierdo). Ateroma-
sia aórtica. Esclerosis coronaria.

Diagnóstico funcional: Insuficiencia co-
ronaria crónica. Insuficiencia cardíaca
grupo 3.

Diagnóstico etiológico: Esclerosis ar-
terial.

Este enfermo presentaba un cuadro de
insuficiencia cardíaca congestiva comen-
zada un año atrás con disnea de esfuerzo

estado circulatorio del enfermo se sus-
pendió la digital y se continuó con la
aminofilina y los diuréticos mercuriales.
Cuando hubieron desaparecido los signos
de impregnación digitálica, se levantó el
siguiente estado actual donde se consig-
nan hallazgos positivos desde el punto de
vista cardiovascular; disnea de esfuerzo
y de reposo, manifiesta cianosis modera-
da, presión arterial 130-90, pulso regular

ACCIÓN DEL LAUROGLUSIDE POR VÍA ORAL, SOBRE EL ELECTROCARDIOGRAMA - CASO B.P.										
RITMO	FREC.	PR	QRS		ST	T	QT	QTc	RR	OBSERV.
			V	D						
1 SINUSAL	71x'	0,14	6 mm	0,08	0,28	4,5 mm	0,34	0,370	0,84	CONTROL
2 SINUSAL	56x'	0,14	6 mm	0,08	0,28	4 mm	0,36	0,350	1,06	2,1 milg
3 SINUSAL	60x'	0,16	5 mm	0,08	0,26	2,3 mm	0,32	0,320	1,00	
4 SINUSAL	60x'	0,16	5,5 mm	0,08	0,26	1 mm	0,32	0,320	1,00	
5 SINUSAL	58x'	0,16	5 mm	0,08	0,26	1,5 mm	0,32	0,318	1,02	
6 SINUSAL	58x'	0,16	5,5 mm	0,08	0,24	1 mm	0,30	0,296	1,02	

FIGURA 7

Pueden observarse las modificaciones de las diversas deflecciones del electrocardiograma, que se producen con la administración del Laurogluside por vía oral, durante 6 días consecutivos, en un sujeto normal

y nocturna, y agregándose hace 6 meses, oliguria y edemas de estasis. Había me-
jorado con aminofilina, digital y diuréti-
cos mercuriales, hasta el momento de su
internación, en que hubo una agudización
de su estado de descompensación circula-
toria instalada a raíz de una crisis noc-
turna de intensa disnea con expectora-
ción hemoptoica y opresión precordial.
Habiendo mejorado en su internación el

con una frecuencia que oscilaba entre 100
y 120 latidos por minuto.

Signos clínicos de agrandamiento car-
díaco. En la auscultación el primer ruido
estaba apagado y le seguía un soplo sis-
tólico mitral de grado 2. El choque de
punta estaba desplazado hacia afuera. En
ambas bases pulmonares había rales de
estasis; existía ingurgitación yugular, he-
patomegalia moderada y edemas maleola-

res y sacros muy discretos. En el examen radiológico se confirmó el agrandamiento global con signos de estasis hiliar.

El estudio electrocardiográfico mostró taquicardia sinusal, complejos ventriculares de bajo voltaje con segmento ST discretamente desnivelado y ondas T negativas e isoelectricas. No había signos de daño miocárdico localizado.

En el presente caso se ensayó la olean- drina por vía endovenosa inyectándose 0,4

unidad vital se elevó de 2860 a 3400 cm³ y la ventilación pulmonar descendió de 5,6 a 4,32 lit/min/m². En las 48 hs. que duró este ensayo no se modificaron el peso y la diuresis, pero cabe señalar que este enfermo previamente había recibido diu- réticos mercuriales y ya no presentaba re- tención hídrica. La administración endo- venosa de 1,6 mg en 24 hs. fué bien tole- rada; no se observaron mayores cambios en el electrocardiograma.

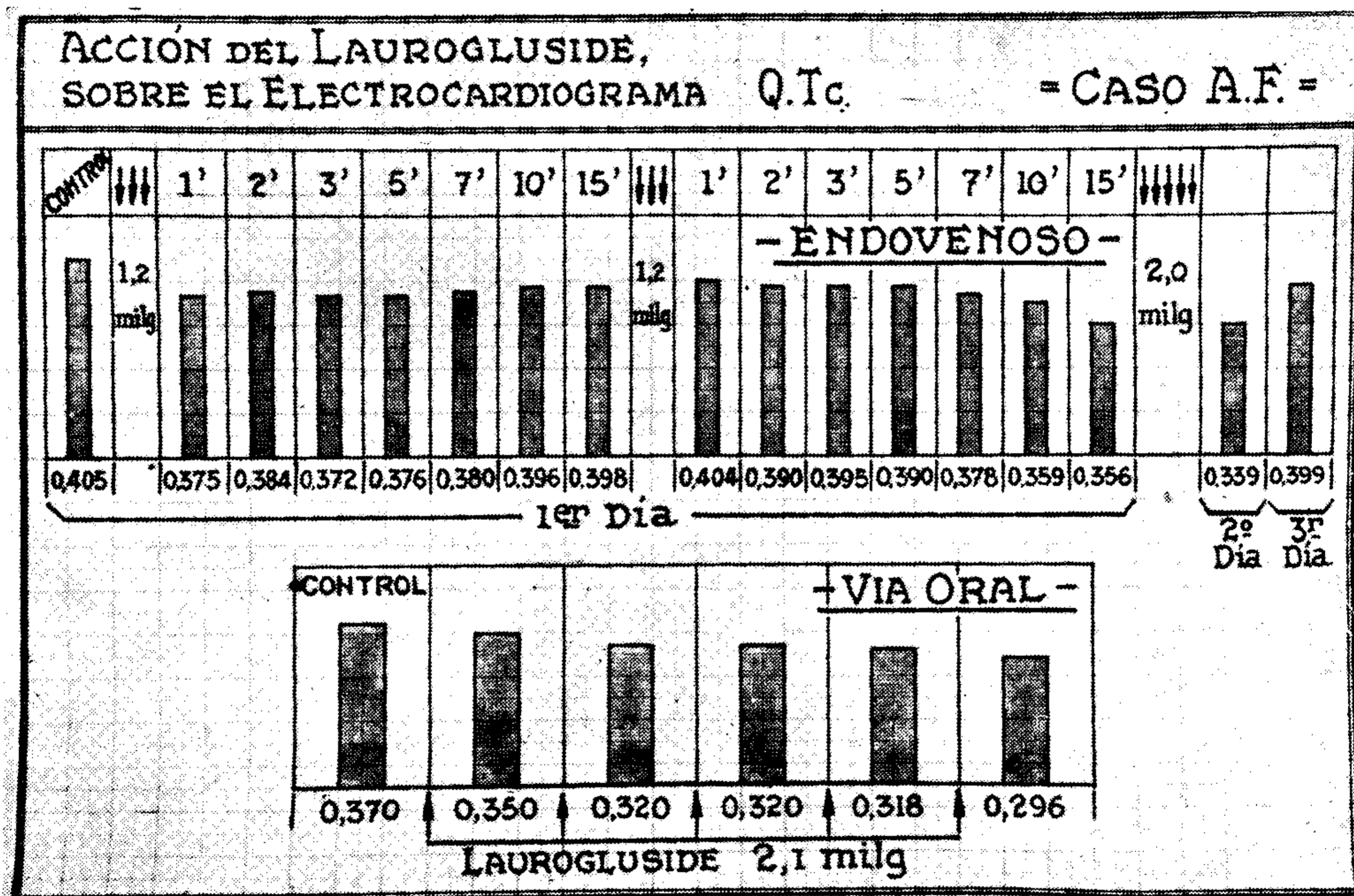


FIGURA 8

Acortamiento del QT corregido durante la administración del Laurogluside, por vía endovenosa y por vía oral. Al suspenderse la administración endovenosa, puede verse cómo, en las 24 horas que van del segundo al tercer día, desaparece el acortamiento observado en el QTc

mg cada 6 hs. durante 24 hs. La frecuencia cardíaca que oscilaba entre 100 y 120 latidos por minuto bajó a las 4 hs. de la primera inyección a 85. A las 4 hs. de la última inyección, es decir 24 hs. después, habiendo recibido en total 1,6 mg de sustancia activa por esta vía, estaba con 82 latidos por minuto. En el mismo lapso el tiempo de codo-lengua descendió de 45 a 40 segundos y la presión venosa de 17 a 13 cm de agua (fig. 11) A su vez la capa-

CASO 6. — E.M.F., masc., 33 años (Fig. 7).

Diagnóstico cardiológico: Cardiopatía hipertensiva.

Diagnóstico anatómico: Agrandamiento del ventrículo izquierdo. Ateromasia aórtica.

Diagnóstico funcional: Hipertensión arterial grado 3, insuficiencia cardíaca grupo 3.

Diagnóstico etiológico: Hipertensión ar-

terial evolutiva. Este enfermo con la sintomatología clínica de enfermedad hipertensiva grave de tipo evolutivo se internó a fin de estudiar la conveniencia de someterlo a la simpaticectomía tóracolumbar. Desde un año atrás padecía de disnea de esfuerzo progresiva y en varias oportunidades tuvo accesos de disnea paroxística nocturna que mejoraron algo con la digitalización continua. Al ser internado se comprobó hipertensión arterial de 190-130, frecuencia cardíaca entre 110 y 120

grado 3 según la clasificación de Keith-Wagener-Barker. Los exámenes de laboratorio no revelaron datos anormales, lo que fué de especial importancia en lo que respecta a las pruebas renales funcionales que resultaron normales.

Sometido a la medicación con oleandrina (previa desdigitalización) se observó que la frecuencia cardíaca, que en los días previos había oscilado entre 110 y 120 latidos por minuto bajó a 105 al segundo día de suministrada la droga. Entre el 6º

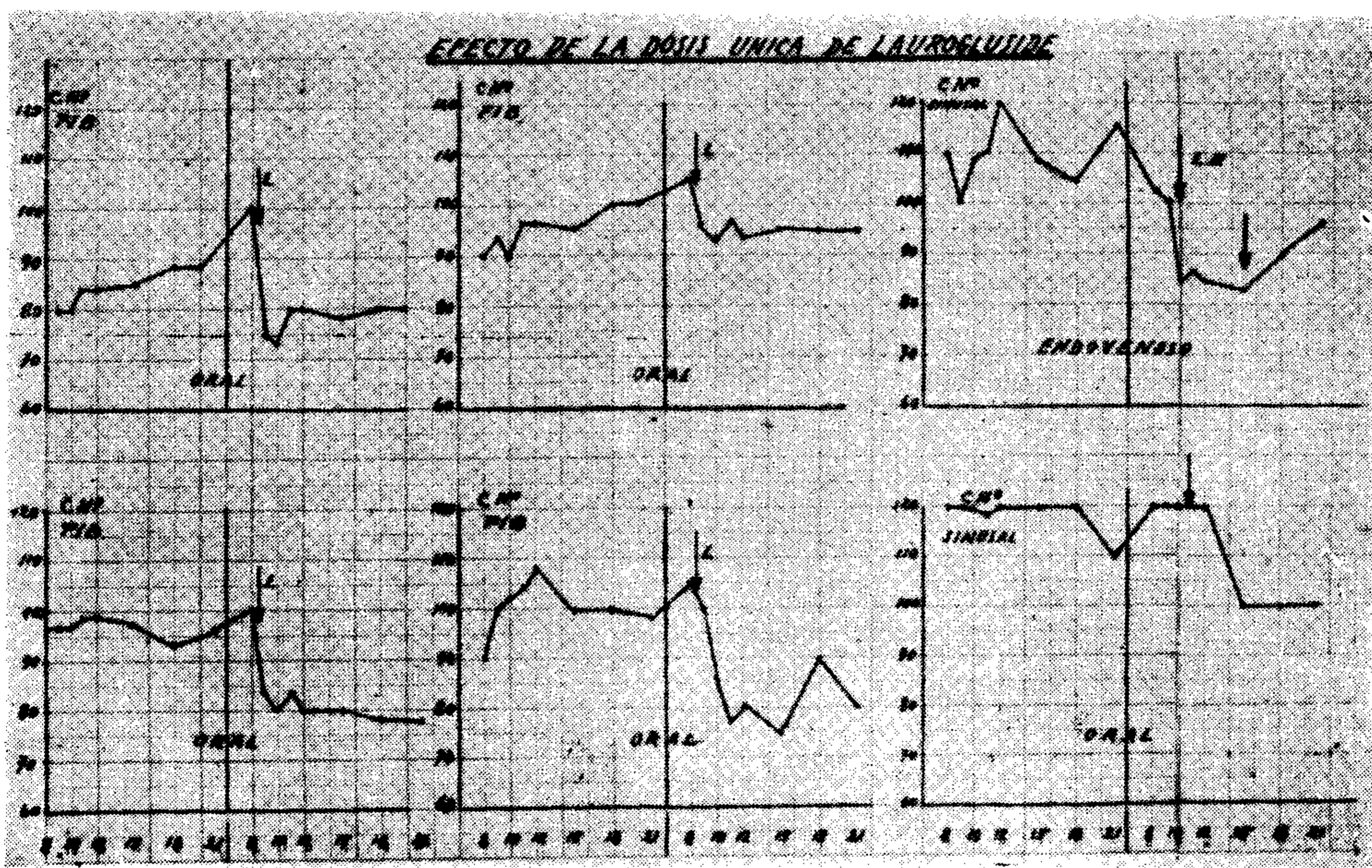


FIGURA 9

Representación gráfica del efecto producido sobre la frecuencia cardíaca por una dosis única de Laurogluside. En los 6 casos la acción bradicardizante resulta evidente

por minuto, pulso regular. A la auscultación franco ritmo de galope en foco mitral. No había signos de estasis venosa, hepatomegalia o edemas.

El estudio radiológico mostró un pronunciado agrandamiento del ventrículo izquierdo, la aorta estaba elongada y había signos de estasis pulmonar.

El electrocardiograma evidenció ritmo sinusal con trazado de sobrecarga ventricular izquierda. En el fondo de ojo se observaron alteraciones correspondientes a la retinopatía hipertensiva grave de

y 7º día ya estaba en 100 y posteriormente entre el 7º y 11º día osciló entre 80 y 95 latidos por minuto. Durante esos días el tiempo codo-lengua descendió de 22 a 18 segundos; la presión venosa de 13 a 5 cm de agua (Fig. 11); la capacidad vital se elevó de 3330 cm³ a 3760 cm³ y la ventilación pulmonar de 6,27 lit/min/m² descendió a 6,12 lit/min/m².

Durante la administración de oleandrina se observó un moderado aumento de la tensión sistólica de 195 a 215 mm Hg no registrándose modificaciones en las cifras

de la diastólica. Agreguemos que en este caso junto con la disminución de la frecuencia cardíaca, desapareció el ritmo de galope y mejoró la disnea de esfuerzo. La diuresis, abundante ya antes del tratamiento, no se modificó. Por otra parte, no se registraron mayores modificaciones en el electrocardiograma a excepción hecha de la disminución de la frecuencia cardíaca.

única inicial de oleandrina ya fuera por vía oral (casos 1, 2, 3, 4 y 6) o por vía endovenosa (caso 5), comprobando las modificaciones de la frecuencia cardíaca cada dos horas (fig. 9). Como se ve en la fig. antecitada y en el cuadro 1, en todos los casos tanto en los fibrilados como en los con ritmo sinusal, puede observarse una rápida disminución de la frecuencia cardíaca cuyo punto máximo apareció entre 1,30 hs. y 3 hs. después de administrada la droga, bradicardia, absoluta o relativa que se mantuvo unas 10 ó 12 hs.

Con los datos obtenidos en estos 6 casos, se estudió también la acción de una dosis

En cuanto al estudio electrocardiográfico, éste fué realizado tal como

CUADRO 1

Acción de una única dosis de la oleandrina (1,6 mg) sobre la frecuencia cardíaca (Test de Gold)

	Vía de administración	Ritmo	Frecuencia antes y después de la administración		Diferencia	Momento del efecto bradicardizante máximo	Tolerancia
			Antes	Después			
CASO 1	oral	fibril.	100	75	—27	2 horas	Buena
CASO 2	oral	fibril.	105	80	—20	2 horas	Buena
CASO 3	oral	fibril.	105	94	—11	2 horas	Buena
CASO 4	oral	fibril.	106	76	—30	3 horas	Buena
CASO 5	endovenosa	sinusal	100	85	—15	1 hora 30'	Buena
CASO 6	oral	sinusal	120	100	—20	3 horas	Buena

CUADRO 2

Acción de la oleandrina sobre el electrocardiograma en 9 sujetos (Casos 1 al 6 con la administración por vía oral y 6 al 9 por vía endovenosa)

Caso		Ritmo	Frecuencia lat/min.	P-R mm	S-T mm	Onda T mm	Q. Tc.
1	Antes	Sinusal	71	0,14	isoel.	4	0,34
	Después	Sinusal	58	0,16	isoel.	1	0,30
2	Antes	Sinusal	75	0,16	isoel.	5	0,36
	Después	Sinusal	70	0,16	isoel.	5	0,31
3	Antes	Sinusal	71	0,14	isoel.	4,5	0,28
	Después	Sinusal	58	0,16	—2	1	0,24
4	Antes	Sinusal	71	0,16	isoel.	3	0,36
	Después	Sinusal	63	0,16	isoel.	1,5	0,32
5	Antes	Sinusal	80	0,12	isoel.	1,5	0,32
	Después	Sinusal	68	0,12	—1	0,5	0,32
6	Antes	Sinusal	71	0,14	isoel.	3	0,37
	Después	Sinusal	58	0,14	isoel.	3	0,29
7	Antes	Sinusal	65	0,14	isoel.	6	0,35
	Después	Sinusal	50	0,14	isoel.	6	0,35
8	Antes	Sinusal	88	0,15	isoel.	4	0,30
	Después	Sinusal	75	0,15	isoel.	2	0,30
9	Antes	Sinusal	90	0,16	isoel.	4	0,40
	Después	Sinusal	62	0,16	—2	0,50	0,33

se describe más arriba, demostrando que la oleandrina producía rápidamente los signos de impresión digitalica. La visión detallada de esos resultados se halla resumida en el cuadro 2 llamando la atención que aun con dosis relativamente altas tanto con la administración oral (casos 1 al 6) como endovenosa (casos 6 al 9) no hubiera modificación del ritmo, descendiendo, en cambio, en todos los casos, la frecuencia cardíaca.

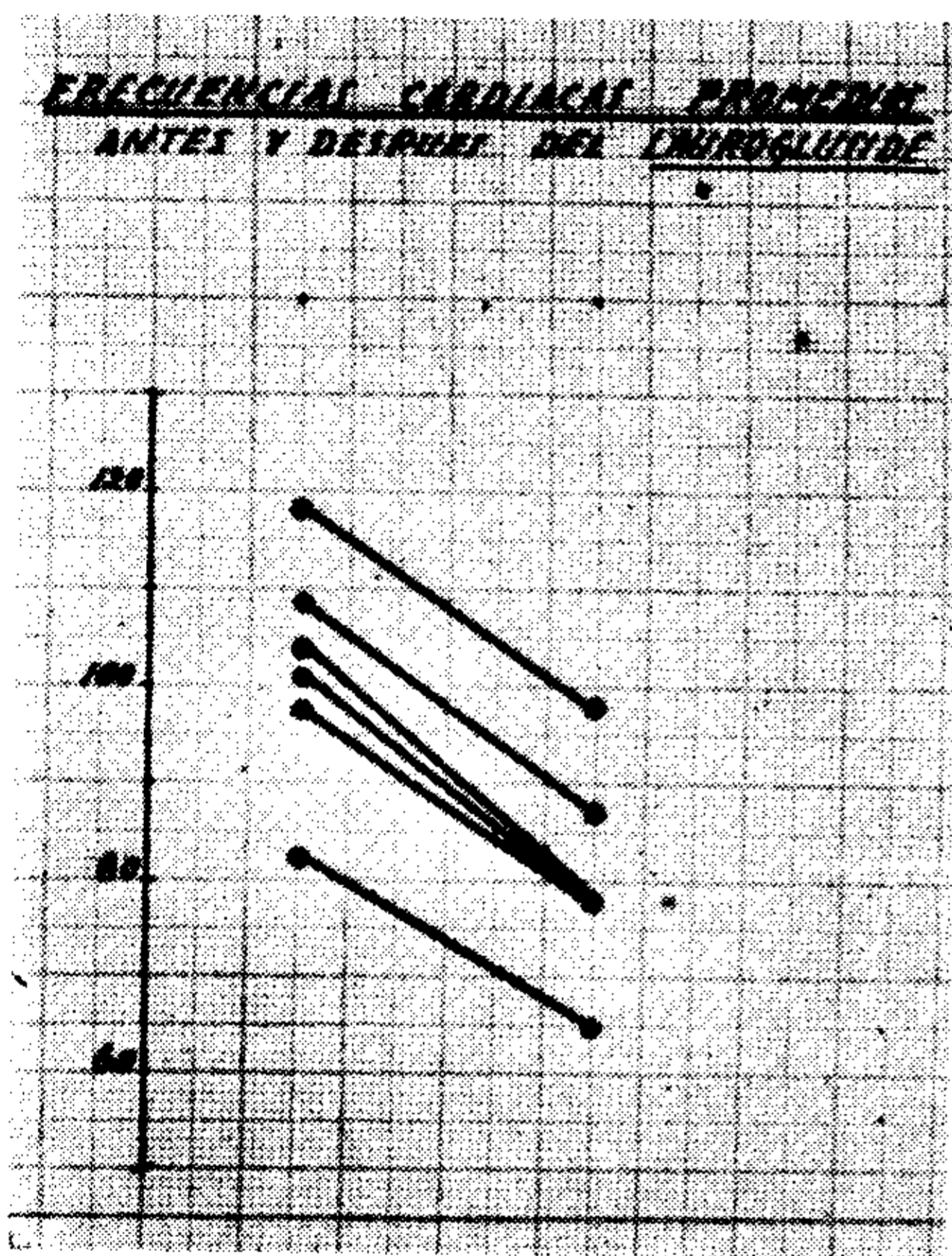


FIGURA 10

Considerando todas las frecuencias tomadas previamente, y todas las frecuencias tomadas a continuación de la administración de Laurogluside, y haciendo esto caso por caso, puede verse cuán significativa es la acción bradicardizante

Las alteraciones del segmento P-R no fueron muy significativas y sólo en tres casos pudo verse una prolongación que sin embargo guardaba relación con la modificación de la frecuencia. No se observaron en ningún caso alteraciones de la forma, voltaje y duración del complejo ventricular rápido. En cambio existieron manifiestas modificaciones del segmento S-T en tres casos (Fi-

gura 9) caracterizadas por alteración de su morfología (S-T cóncavo hacia arriba) y con un desnivel de hasta 2 mm en algunos casos. Este descenso pudo observarse mejor en los trazados de portadores de cardiopatías (Fig. 5), siendo muy poco evidente en los normales. Esto, por otra parte, coincide con lo que ya ha sido referido para las drogas digitalicas en general. En 6 de los 9 casos apareció un evidente aplanamiento de la onda T que varió entre 0,5 y 3,5 mm (Fig. 6). También en 6 casos se observó un evidente acortamiento del Q.T. corregido según la fórmula de Bazett.

DISCUSION

La investigación realizada en el presente estudio nos permite concluir que la oleandrina posee propiedades cardiotónicas del tipo digitalico aunque con algunas características particulares. En los 6 enfermos estudiados, tanto en los fibrilados como en los con ritmo sinusal todos ellos con signos manifiestos de insuficiencia cardíaca, se observó una definida acción de la droga sobre la frecuencia cardíaca. Esta acción se caracterizó por su rápida aparición (1 ó 2 hs.) y por persistir durante un tiempo relativamente prolongado (12 hs.). Esto último fué demostrado al considerar la acción ejercida por una única dosis de nuestro fármaco (1,6 mg.).

La acción bradicardizante apareció con más rapidez en los casos fibrilados tal como es habitual con las otras drogas de tipo digitalico (Figs. 9 y 10). En este sentido, esto es, por su rapidez de acción, la oleandrina se asemeja a los glucósidos de la digitalis lanata (digitoxina y cedilanid) y aún a los glucósidos del estrofanfo, aunque de este último se diferencia por ser la oleandrina activa aún por vía oral. Por lo que se refiere a la du-

ración de sus efectos que es de alrededor de 12 hs., su comportamiento se acerca más bien al de los glucósidos de la digitalis purpúrea (digitoxina) aunque con un poder de acumulación menor al de esta última.

Cuando se efectuó la administración prolongada de oleandrina se promediaron las frecuencias cardíacas de los días de observación anteriores y de aquellos en que se administró la droga. En todos los casos sin excepción los promedios de las

por intolerancia, aun tres días después de haberlo hecho no se habían alcanzado todavía las cifras previas. Considerando estos resultados desde el punto de vista del test de Gold, el que para nosotros, como hemos manifestado más arriba, presenta incontestables ventajas para la valoración clínica de las drogas digitálicas, creemos que se evidencia claramente la acción digitálica constante de la oleandrina, la que, en las dosis empleadas, se caracterizó por un

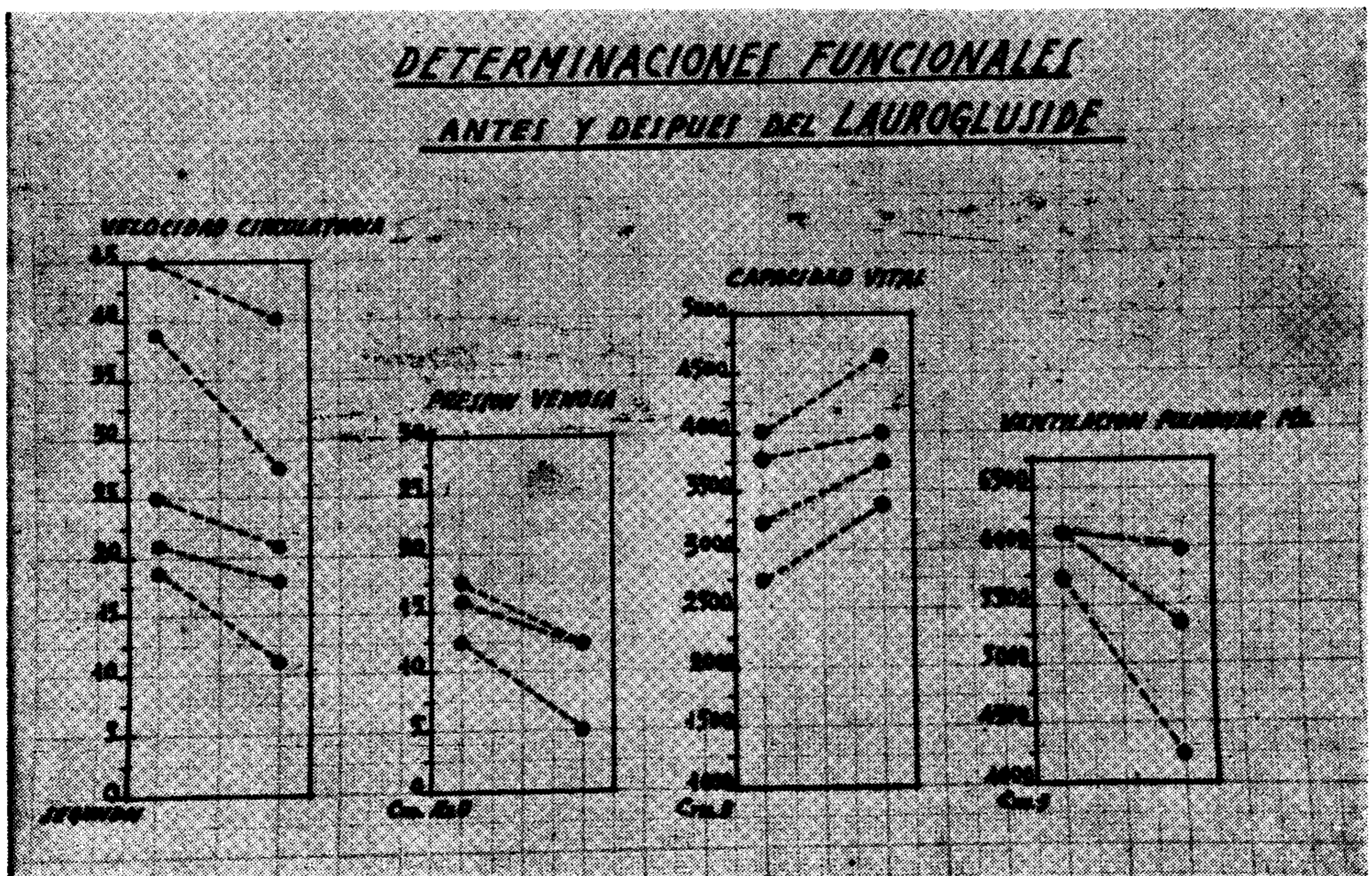


FIGURA 11

En esta figura puede verse gráficamente cómo mejoran la velocidad circulatoria, presión venosa, capacidad vital y ventilación pulmonar

frecuencias durante el tratamiento resultaron nítidamente inferiores a los de las previas (Fig. 9). Cuando se suspendió la droga, se observó que en el caso 2 (Fig. 1) aparecía un aumento progresivo de la frecuencia cardíaca, la que alcanzó sus límites anteriores al tratamiento con esta droga entre el 3ro. y 4to. día. En cambio en el caso 3 (Fig. 2) aquel en el cual hubo que suspender la droga

lado por la rapidez de acción y por otro lado por su duración. Esta acción bradicardizante de la oleandrina pudo ser parcialmente inhibida por la atropina (Fig. 12), con lo que se demostró, a su vez, el efecto vagal de esta droga. Dicho efecto vagal puede probablemente ser el causante de su rápida acción sobre la frecuencia cardíaca. Pero además la persistencia de la bradicardia, así como las

modificaciones clínicas, electrocardiográficas y funcionales, y la duración de su acción, demostraron un efecto directo sobre las fibras miocárdicas que consideramos es independiente de cualquier acción vagal.

La capacidad funcional de los enfermos medicados con la oleandrina siempre fué favorablemente influenciada. Concomitantemente con la disminución de la frecuencia del pulso mejoró rápidamente la disnea, sín-

nea, la que mejoró con la nueva administración de oleandrina.

Destacamos igualmente el hecho de que el caso 6, enfermo con ritmo sinusal, insuficiencia cardíaca, grupo 3 y franco ritmo de galope, la droga en ensayo fué capaz de suprimir este último, después de la administración durante 4 días consecutivos de 1,6 mg diarios por vía oral.

La tensión arterial no sufrió alteraciones atribuibles a la acción directa de la droga. Sin embargo en el caso 6, enfermo con hipertensión decompensada por insuficiencia cardíaca, se observó un ascenso tensional sistólico al cabo de varios días de tratamiento. Dicho ascenso tensional pudo ser considerado como una expresión de mejoría en el trabajo cardíaco que se tradujo por el aumento del volumen sistólico. No se comprobaron alteraciones significativas del peso y de la diuresis. Al respecto hay que tener en cuenta que los enfermos estudiados ya habían sido previamente tratados con digital, diuréticos mercuriales y régimen hiposódico adecuado, de tal modo, que aun luego de suspender la digital, continuaron con las demás medidas señaladas y no presentaron una retención hídrica apreciable. La mejoría clínica de la insuficiencia cardíaca bajo los efectos de la oleandrina fué objetivada por medio de las ya referidas pruebas funcionales cuyos resultados pueden resumirse de la siguiente manera: a) tendencia a la normalización de la velocidad circulatoria (tiempo codo-lengua) previamente retardada; b) descenso de la presión venosa en los casos en que estaba elevada; c) aumento de la capacidad vital; y, d) disminución de la ventilación pulmonar por minuto. En el E. C. G. la acción de la oleandrina fué evidente.

Se observaron las siguientes modificaciones: a) significativo descenso de la frecuencia con acortamiento

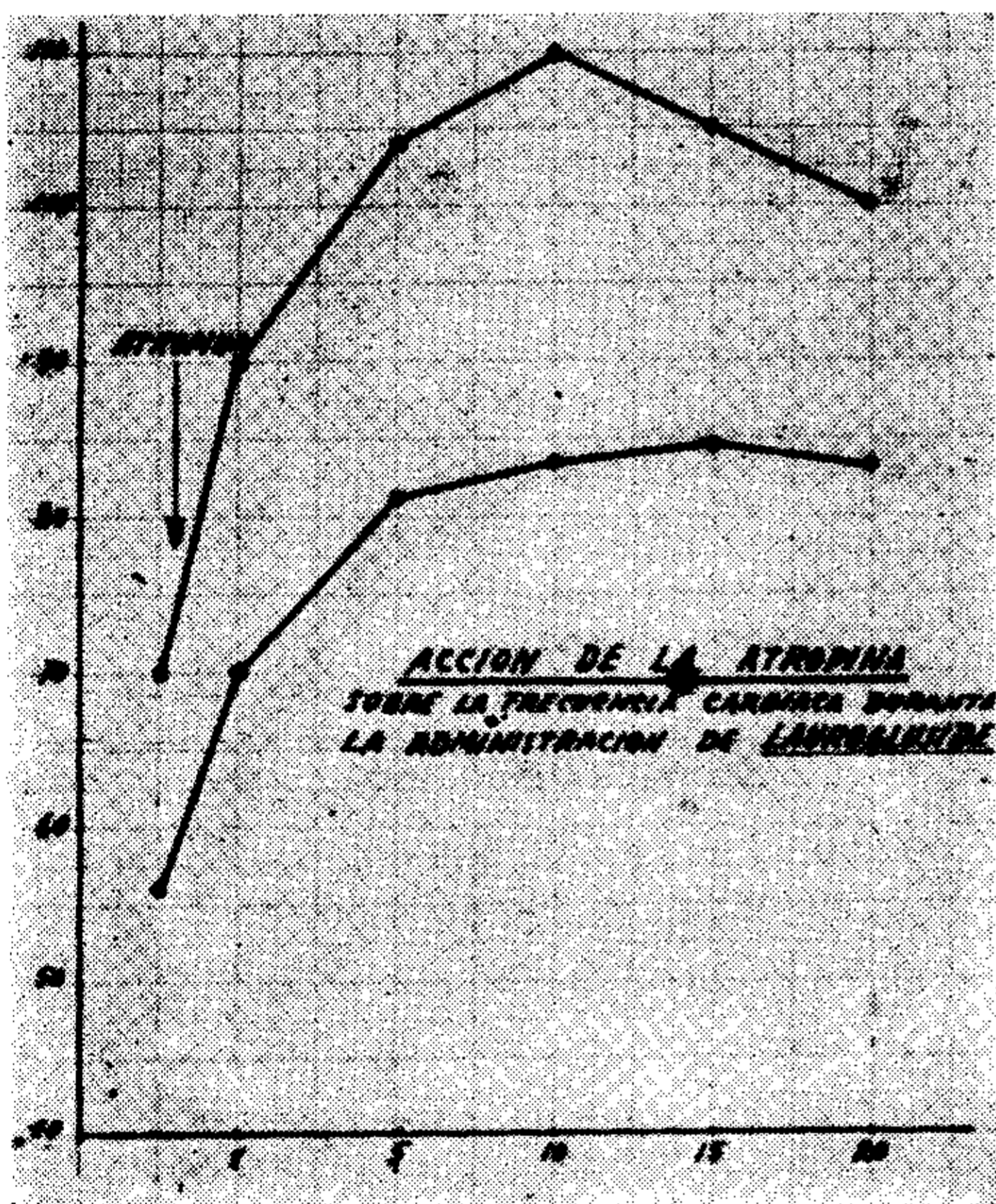


FIGURA 12

Gráfico evidenciando la existencia de una participación vagal en el mecanismo de acción del Laurogluside. La administración de atropina por vía endovenosa, eleva francamente la frecuencia cardíaca previamente descendida por la administración de Laurogluside

toma que se había acentuado en los días previos a la administración de la oleandrina como consecuencia de la supresión de las otras medicaciones digitálicas.

En la situación particular del caso 3 (Fig. 2) a raíz de la supresión del medicamento, se observó la reaparición paulatina y progresiva de la dis-

notorio de la sístole eléctrica; b) descenso del segmento S-T y disminución del voltaje de la onda T. Como es habitual observar con otros preparados digitálicos, también ocurrió que la acción de la oleandrina sobre el E.C.G. se manifestó con mayor claridad en los portadores de cardiopatías que en los sujetos normales.

En los 9 sujetos que sirvieron exclusivamente para el estudio electrocardiográfico, no se observó la aparición de ritmos ectópicos aun cuando se empleara elevada cantidad de esa droga. De entre los 6 enfermos con insuficiencia cardíaca y que sirvieron para estudiar la acción de la oleandrina sobre esta última, sólo en un caso (Nº 3) se presentó bigeminismo al 7º día; luego desapareció a las 24 hs. de suspendida la droga. Con estas observaciones de que no sobrevienen sino raramente ritmos ectópicos aunque se empleen dosis relativamente altas de oleandrina, debe pensarse que la acción bathmotropa positiva de nuestra droga deba ser inferior a la del digital, aún cuando se use en dosis capaces de producir manifiesta impregnación miocárdica como lo evidencia el E.C.G. y sus alteraciones.

Tanto la acción bradicardizante (test de Gold), como los signos clínicos, las modificaciones favorables de las pruebas funcionales y las alteraciones electrocardiográficas, nos permiten afirmar que debe existir una manifiesta acción digitálica de la oleandrina sobre el miocardio humano. Ello es verdad en los sujetos con insuficiencia cardíaca con o sin fibrilación auricular y en el sujeto normal. Las características de esta acción se podrían resumir del siguiente modo:

1º *Acción cronotropa negativa* objetivada en nuestro trabajo por el retardo de la frecuencia cardíaca en sujetos con ritmo sinusal.

2º *Acción dronotropa negativa* debido a su efecto bloqueador sobre los estímulos que llegan desde la aurícula al ventrículo descendiendo la frecuencia ventricular del fibrilado.

3º *Acción inotropa positiva* demostrable por la mejoría de la insuficiencia cardíaca y de las pruebas funcionales.

4º *Acción bathmotropa positiva muy débil* y poco evidenciable, demostrable por la ausencia de ritmos ectópicos.

Tanto en su acción crono como dronotropa de oleandrina se caracterizó por la rapidez con que las puso en evidencia, con lo que su efecto bradicardizante fué semejante al observado con los glucósidos del estrofan-to y de la digitalis lanata. La droga en experimentación, en cambio, difirió de los glucósidos arriba citados, por la mayor duración de sus efectos.

A su vez, la débil acción bathmotropa ya evidenciada por la ausencia de ritmos ectópicos, constituyó una mejor garantía de seguridad dentro de esta clase de medicación. Es posible, pues, que aquellos enfermos que muestren gran sensibilidad a la digital y por lo que aún con pequeñas dosis de esta última suelen reaccionar con la aparición de extrasístoles, toleren mejor el tratamiento con oleandrina.

Asimismo, debido a su débil bathmotropismo, no se observaron los signos de sobresaturación habituales en otros digitálicos a pesar de que en todos los casos, se emplearon dosis relativamente altas, capaces siempre de mejorar rápidamente las manifestaciones clínicas y funcionales de la insuficiencia cardíaca. Por lo que se refiere a la tolerancia gástrica, tanto con la administración de una dosis única como con la medicación prolongada, ella fué en general buena. Solo en un caso la aparición de vómitos y diarreas obligó a suspender la droga.



En consecuencia la oleandrina parece ser una droga con amplio margen de seguridad terapéutica puesto que las dosis útiles están muy por debajo de las dosis tóxicas, requisito indispensable para permitir su fácil manejo.

En general, las dosis empleadas por nosotros han sido muy superiores a las que preconizaron Mouquin y cols.¹⁵ y Rougier¹⁹ para los derivados del nerium oleander. Ello ocurrió porque la finalidad del presente trabajo estribaba en obtener una rápida acción de la droga, y estudiar sus efectos tanto en los casos de insuficiencia cardíaca como en aquellos normales que sirvieron para el estudio electrocardiográfico. Sin embargo es posible que sean suficientes dosis considerablemente inferiores para cuando se desee llevar a cabo una medicación continua y especialmente a los fines de mantener el efecto cardiotónico constantemente. Por otra parte el uso terapéutico que proseguimos realizando en la actualidad, parecería confirmar dichas suposiciones aunque todavía el número de casos y el tiempo de dicha experimentación no son suficientes para afirmarlo categóricamente.

En cuanto al mecanismo íntimo de la acción de la droga es desconocido al igual que lo que sucede con los digitálicos, ya que ignoramos cómo y dónde hace su interferencia en el metabolismo alterado del miocardio en insuficiencia.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1) Del estudio clínico y fisiopatológico de las acciones de la oleandrina, deducimos que la droga tiene una rápida acción bradicardizante, la que resultó más evidente en enfermos fibrilados. En ellos, según se comprobó con el test de Gold, fué posible llegar a la unidad humana de saturación, sin que aparecieran signos tóxicos.

2) En la insuficiencia cardíaca mejoró la capacidad funcional, lo que se evidenció por los signos clínicos, tales como disminución de la disnea y de la hepatomegalia, y desaparición del ritmo de galope, etcétera.

3) Esta acción beneficiosa sobre la capacidad funcional se puso en evidencia además por el aumento de la velocidad circulatoria, disminución de la presión venosa, aumento de la capacidad vital y disminución de la ventilación pulmonar, las que tendieron a normalizarse.

4) Los signos de impregnación que produjo la administración oral y endovenosa de oleandrina sobre el electrocardiograma fueron similares a los producidos por la acción digitalica, y, como en ella, resultaron más marcados en los cardiopatas que en los normales. Llamó la atención la ausencia de ritmos ectópicos, a pesar de haberse administrado dosis relativamente altas de la droga, lo cual permitió deducir que la oleandrina posee un bathmotropismo positivo muy débil. Ello le acordaría por consiguiente, ventajas en la terapéutica cardiovascular.

5) Estas investigaciones demostrarían que estamos frente a una droga de acción cardiotónica notablemente útil por su potencia y fácil manejo. En este sentido creemos que por su rapidez de acción puede ser comparada con los derivados de la digitalis lanata. Se diferencia de esta última sin embargo por sus efectos más prolongados.

6) Ulteriores investigaciones podrán decidir cuáles son sus más precisas indicaciones en la clínica cardiológica.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1) Through the clinical and physiopathological study of the actions of oleandrine we infer that the drug has a rapid bradycardiac action, which was more evident

on fibrillating subjects. With them, as Gold's test showed, it was possible to arrive to the human saturation unit without the appearance of signs of toxicity.

2) In cardiac failure the functional capacity was improved, becoming evident through the clinical signs such as reduction of dyspnea and of hepatomegaly, and disappearance of the cantering rhythm, etc.

3) Furthermore, this favourable action on the functional capacity also became evident through the increase of the circulatory rate, the reduction of venous pressure, the increase of vital capacity and the reduction of pulmonary ventilation, which had all a tendency to become normal.

4) The saturation signs that the oral and endovenous treatment with oleandrine produced on the electrocardiogram were similar to those shown by the digital action, and they were also more marked on the cardiopathic subjects than on the normal ones. The absence of ectopic rhythm called our attention, although relatively high doses of the drug had been given, thus leading us to infer that oleandrine has a very weak positive bathmotropism. Therefore it would be advantageous in cardiovascular therapy.

5) These researches would show that it is a drug with cardiotonic action, remarkably useful for its potency and easy management.

With respect to this, we think that for its action rate it may be compared with the derivatives of the digitalis lanata. It is however different from this one for its more prolonged effects.

6) Further research will decide which are its more precise indications in cardiological practice.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

1) De l'étude clinique et physiopathologique des actions de l'oléandrine, nous déduisons que la drogue a une rapide action bradycardisante, qui fut plus évidente chez les malades fibrillés. Chez eux d'après le test de Gold, il était possible d'arriver à

l'unité humaine de saturation sans l'apparition des signes toxiques.

2) Dans l'insuffisance cardiaque la capacité fonctionnelle a été améliorée, se mettant en évidence par les signes cliniques tels que la diminution de la dyspnée et de l'hépatomégalie, et disparition du bruit de galop, etc.

3) Cette action bienfaisante sur la capacité fonctionnelle fut aussi évidente par l'augmentation du rythme circulatoire, diminution de la pression veineuse, augmentation de la capacité vitale et diminution de la ventilation pulmonaire, qui redevinrent normales.

4) Les signes d'impregnation qui produisait l'administration orale et intraveineuse de l'oléandrine sur l'électrocardiogramme furent semblables à ceux produits par l'action digitale, et ils étaient aussi plus évidents chez les cardiopathes que chez les sujets normaux. Ce qui attirait l'attention était l'absence de rythmes ectopiques, car l'on avait administré des doses relativement larges de la drogue, ce qui a permis de déduire que l'oléandrine a un bathmotropisme très faible. Ceci lui accorderait des avantages dans la thérapeutique cardiovasculaire.

5) Ces investigations montreraient que nous sommes en présence d'une drogue d'action cardiotonique notablement utile par sa potence et emploi aisé. A propos de ceci, nous croyons que par sa rapidité d'action elle peut être comparée aux dérivés de la digitalis lanata. Pourtant elle en diffère par ses effets plus prolongés.

6) Des recherches ultérieures pourront décider quelles sont ses indications plus précises dans la clinique cardiologique.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Aus dem klinischen und physiologischen Studium der Oleandrinwirkungen folgern wir dass die Droge eine schnelle bradycarde Wirkung hat, die hauptsächlich bei Kranken mit fibrillären Zuckungen hervortrat. Bei Letzteren, wie es der Goldsche Test bewies, war es möglich die Sättigungseinheit für den Menschen zu

erreichen ohne dass toxische Erscheinungen auftraten.

2) In der Herzinsuffizienz besserte sich die funktionelle Kapazität des Herzens, was sich durch klinische Zeichen wie Verminderung der Dyspnoe und der Hepatomegalia, Verschwinden des Galopprrhythmus, usw., bemerkbar machte.

3) Diese günstige Wirkung auf die funktionelle Kapazität des Herzens zeigte sich ausserdem in einer grösseren Kreislaufvelozität, in einem verminderten venösen Blutdruck, in einer grösseren Vitalkapazität und geringeren Lungentilation, d.h. in Allem eine Tendenz zur Normalisierung.

4) Die Impraeagnationszeichen die durch orale und intravenöse Verabreichung von Oleandrin auf dem Elektrokardiogramm hervorgerufen wurden, waren ähnlich denen der Digitaliswirkung und gleich ihnen waren sie stärker bei herzkranken als bei normalen Patienten bemerkbar. Trotz Verabreichung relativ grosser Oleandrin-dosen fiel das Fehlen ektopischer Rhythmen auf, woraus man entnehmen kann dass die Droge eine sehr schwache bathmotropisch-positive Wirkung hat. Dieses räumt ihr natürlich einen bevorzugten Platz in der Herz und Gefässtherapie ein.

5) Diese Untersuchungen würden also beweisen dass wir eine cardiotonische Droge besitzen die höchst nützlich wegen ihrer Wirksamkeit und leichten Handhabung ist. In diesem Sinne glauben wir dass ihre schnelle Wirkung mit der der Digitalis lanata Derivate verglichen werden kann. Sie unterscheidet sich aber von diesen Letzteren durch ihre länger andauernde Wirkung.

6) Spätere Untersuchungen werden dann entscheiden welches ihre genauen Indikationen in der klinischen Cardiologie sein werden.

BIBLIOGRAFIA

1. ALDAY y col.: Farmacognosia, 1953, 13, 375.
2. ARRILLAGA, F. C. DE SOLDATI, L.: Rev. Argent. Cardiol., 1946, 12, 158 y 1947, 13, 213.
3. BAER, Z.: Dt. med. Wachr., 1955, 80, 1038.
4. BALDASARRE, E.: La Folinerina en la terapéutica cardíaca. Buenos Aires, El Ateneo, 1941.
5. BRAUN, K. y ROSENBERG: Cardiología, 1956, 29, 237.
6. DROLLER, H.: Cardiología, 1953, 22, 118.
7. EGGLESTON, C.: Arch. Inter. Med., 1915, 16, 1.
8. FLURY y NEUMANN: Klin. Wschr., 1935, 16, 562.
9. GOLD, H., KWIT, N. T., CATTELL MC., K. L.: Pharm. and Exper. Therap., 1940, 69, 177.
10. HESSE, G.: Ber. Deutsch. Chem. Gesel., 1937, 70, 2264.
11. HOESSLIN, H.: Klin. Wschr. Jg., 1936, 15, 231.
12. LEPEL: Med. Welt., 1936, 3, 96.
13. LOZADA, B. B.: Rev. Arg. Cardiología, 1952, 19, 197.
14. MARTELLI, A.: Minerva Médica, 1954, 45, 690.
15. MOUQUIN, M., MACREZ, C., PARIS, P. et RENARD, J.: Arch. Mal. Coeur, 1950, 43, 1052.
16. NEUMANN, L.: Ber. Dtsch. chem. Ges., 1957, 70, 1547.
17. NEUMANN, L.: Naunym-Schmiedebergs Arch, 1937, 42, 680.
18. RIVERA: Minerva Médica, 1951, 43, 855.
19. ROUGIER: Jour. Physiol., París, 1951, 43, 855.
20. SIMONNET y TANRET: C.r. Acad. des. Sc., 1932, 194, 1099.
21. TSCHESCHE, BOHLE, NEUMANN: Ber. D. Chem. G. 1938, 71, 1927.