

ALGUNOS ASPECTOS TEORICOS DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS Y DEL MECANISMO DE ACCION DE CIERTAS DROGAS ANTIARRITMICAS *

por el doctor

MANUEL RENE MALINOW

Los mecanismos íntimos que operan en las arritmias cardíacas activas y en su prevención farmacológica, son desconocidos. Sin embargo, muchos autores han pretendido correlacionar dichos trastornos del ritmo con las variaciones de otras propiedades miocárdicas tales como la excitabilidad, la conducción de los estímulos, etc. Desde el momento que todas las propiedades cardíacas son la expresión de fenómenos celulares en su mayoría desconocidos, resulta poco aceptable el tratar de explicar entonces, las arritmias cardíacas sobre la base de otros términos que son también desconocidos. Por consiguiente, creemos más conveniente referir las arritmias cardíacas a una anormalidad primitiva o secundaria de las células miocárdicas, de naturaleza desconocida y que es capaz, a través de un mecanismo no determinado, de elevar el automatismo celular, es decir, de aumentar la facultad de generar repetidamente estímulos ectópicos.

En vista de las dificultades existentes, este difícil problema ha sido encarado bajo un aspecto estrictamente experimental⁽¹⁾ y así, los resultados obtenidos en la prevención de arritmias ventriculares provocadas en la rata, han permitido desarrollar una teoría en relación con la naturaleza íntima de los trastornos del ritmo cardíaco, aún sin resolver totalmente el problema del automatismo celular. Al mismo tiempo, ha sido posible representar el mecanismo de acción de ciertas drogas antiarrítmicas, así como formular las condiciones idealmente requeridas por ellas.

Los métodos empleados han sido referidos en otras publicaciones^(1, 2, 3). Consisten esencialmente en la producción de arritmias ventriculares (taquicardia, flutter y fibrilación ventriculares) mediante la aplicación tópica de cantidades determinadas de una

* Pabellón de Cardiología "L. H. Inchauspe", Jefe: Prof. Blas Moia, Policlínico Ramos Mejía, Buenos Aires. Este trabajo está basado en experimentos efectuados con los Drs. F. F. Batlle y B. Malamud.

solución ácido-alcohólica de aconitina, sobre el epicardio ventricular derecho de ratas anestesiadas con Embutal y bajo respiración a presión positiva intermitente endotraqueal. Para estudiar la acción preventiva de distintas drogas, se modificó previamente la zona a estimular, mediante la aplicación de un papel de filtro embebido en dichas drogas.

Diversas drogas se demostraron así capaces de modificar localmente el miocardio ventricular y de prevenir la aparición de arritmias ventriculares que, de otra manera, ocurren habitualmente después de la aplicación de aconitina. Esta prevención local pudo demostrarse objetivamente mediante un colorante intravital pues la aplicación de aconitina en una zona previamente teñida con verde Jano no fué seguida de arritmias ventriculares. Cuando se examinó al microscopio el ventrículo derecho de estas ratas, se observó una estrecha zona de alrededor de 0.1 mm de espesor y en la que se había teñido el citoplasma, las mitocondrias y los núcleos celulares, demostrando así el carácter estrictamente localizado de la acción antiarrítmica (1).

Otras drogas también demostraron poseer propiedades antiarrítmicas cuando se aplicaron localmente en el ventrículo derecho de ratas con anterioridad a la estimulación por aconitina. Así el sulfato de quinidina, la procaínaoamida (Pronestyl), el hidrocloreuro de bencidril-dimetilamino de etilo (Benadryl), el hidrocloreuro de N. N-dimetil-N'-bencil-N- (α -Piridil)-etilendiamina (Pyribenzamina), el clorhidrato de la dietil-etil-eno-diamida del ácido α -butil-oxi-cinónico (Nupercaína), etc. (1), fueron eficaces a este respecto. Resulta lógico admitir, entonces, que cuando estas o similares sustancias son administradas al organismo y llegan al corazón por la circulación sanguínea, sean capaces de modificar todo el miocardio y prevenir así las arritmias cardíacas. La realidad de esta afirmación (que forma la base de la terapéutica de las arritmias en la clínica) también se ha podido demostrar en la rata (3-7), pues la administración endovenosa de estas sustancias previno en dichos animales la aparición de arritmias ventriculares experimentales. Naturalmente que esto no significa que las sustancias así administradas no puedan ejercer su acción simultáneamente sobre otros órganos también. Así por ejemplo, la Nupercaína que previene localmente las arritmias por aconitina en la rata, es capaz de prevenir también en este animal las arritmias ventriculares de origen nervioso cuando

se la inyecta en el líquido céfalo raquídeo intracraneano (6). Por otra parte, esta contingencia se la encuentra corrientemente en clínica, verbigracia, en la depresión tóxica del sistema nervioso central por la quinidina, capaz de provocar la muerte en algunos enfermos.

El mecanismo íntimo de las drogas antiarrítmicas fué estudiado desde otro punto de vista (1) merced a la facultad que poseen algunas drogas de inhibir distintos sistemas enzimáticos *in vitro*. Si se supone entonces que estas drogas fueran capaces de inhibir las mismas enzimas en el corazón vivo, sería posible correlacionar dichas enzimas con las arritmias cardíacas estudiando el comportamiento de estos animales frente al estímulo por aconitina. Para aceptar que esta inhibición enzimática fuera o no responsable de la prevención de las arritmias, es necesario aceptar varias premisas: a) que las reacciones químicas desencadenadas durante la producción de las arritmias son catalizadas por sistemas enzimáticos, cosa sumamente probable puesto que la mayoría de las reacciones químicas del organismo requieren catalizadores enzimáticos, y, b) que estas enzimas pueden ser inhibidas *in vivo* de la misma manera como lo son *in vitro*. Dicha extrapolación al animal vivo es atacable teóricamente porque la célula viva no constituye un sistema homogéneo y los fenómenos de superficie, las interacciones entre distintos sistemas y otras influencias modificadoras pueden interferir ciertos sistemas catalizadores y, por el contrario, estimular otros (8). Sin embargo, y a pesar de dichas limitaciones, esta premisa ha resultado valedera para el animal vivo y es así capaz de explicar la acción de los antibióticos (9), la acumulación de succinato después de la inyección de malonato (10), la diuresis sódica inducida por las sulfamidas (11), etc.

Aplicando el método referido anteriormente, es decir, la modificación previa de la zona a estimular mediante distintas drogas, se pudo prevenir las arritmias provocadas por la aconitina con diversas sustancias, cuya acción inhibitoria enzimática *in vitro* estaba plenamente establecida: ácido mercuri-monoxi-propil-amil-quinoleico (Esidrón), British Anti Lewisite (B.A.L.), y la combinación de cianuro de sodio y potasio, monoíodoacetato de sodio, malonato de sodio y 2:4 dinitrofenol (ver referencias en 1). Otras drogas, en cambio, a pesar de bloquear diversas enzimas *in vitro*, no fueron capaces de prevenir las arritmias ventriculares provocadas por la

aconitina, como: el ácido ascórbico, la nicotinamida, el fluoroacetato de sodio, el cianuro de sodio y de potasio, el iodoacetato de sodio, el malonato de sodio, el 2:4 dinitrofenol, así como combinaciones de estas últimas sustancias (ver 1). Si se supone que siem-

TABLA I

ACCION ENZIMATICA INHIBIDORA (IN VITRO) DE LAS DROGAS QUE PREVIENEN LAS ARRITMIAS INDUCIDAS POR ACONITINA EN LA RATA
(Ver 1 para referencias)

| <i>droga</i> | <i>inhibición enzimática</i> |
|--|--|
| sulfato de quinidina | { glucólisis anaeróbica, hidrólisis de ATP |
| Benadryl, Pyribenzamina | { oxidación de piruvato, malonato y glutamato |
| compuestos mercuriales orgánicos | { dehidrogenasas succínica, glutámica y citrática succinoxidasa; sistema citocromo-oxidasa |
| B.A.L. | { oxidasa polifenólica; anhidrasa carbónica; catalasa; glioxalasa; mutasa aldehídica; fosforilasa; sistema succinoxidásico |
| cianuro de Na y K malonato de Na iodoacetato de Na 2:4 dinitrofenol | { metabolismo aeróbico dehidrogenasa succínica glucólisis anaeróbica formación de ATP |

ATP, adeniltrifosfato; B.A.L., British Anti Lewisite.

pre la inhibición enzimática ha sido total en la zona modificada — presunción que no parece ser fácil de comprobar directamente por dificultades técnicas— y conociendo las enzimas que son inhibidas por las drogas utilizadas (ver tablas 1 y 2), es posible visualizar los sistemas enzimáticos en relación con las reacciones químicas que tienen lugar durante las arritmias ventriculares inducidas por la aconitina local en la rata. Naturalmente que estas conclusiones pueden no ser aplicables a otras arritmias espontáneas o provocadas en la misma o en distintas especies animales. Además, otros sistemas enzimáticos aparte del que se demuestra ser efectivo, pueden estar en relación con las mismas arritmias, desde que es posible que las reacciones químicas referidas dependan de varios sistemas enzimáticos que pueden ser paralizados al bloquear sólo uno de ellos. Por el contrario, el hecho que un sistema enzimático bloqueado no prevenga las arritmias cardíacas no excluye que las enzimas corres-

MECANISMO DE ACCIÓN DE DROGAS ANTIARRÍTMICAS

TABLA 2

ACCION ENZIMATICA INHIBIDORA (IN VITRO) DE LAS DROGAS QUE NO PREVIENEN LAS ARRITMIAS INDUCIDAS POR ACONITINA EN LA RATA (Ver 1 para referencias)

| <i>droga</i> | <i>inhibición enzimática</i> |
|---------------------|---|
| ácido ascórbico | { oxidasa xantínica; glucuronidasa; catalasa |
| nicotinamida | { dehidrogenasas que requieren DPN y TPN nucleotidasa cozimásica |
| fluoroacetato de Na | { ciclo tricarboxílico de Krebs |
| cianuro de Na y K | { metabolismo aeróbico |
| malonato de sodio | { dehidrogenasa succínica |
| iodoacetato de Na | { glucolisis anaeróbica |
| 2:4 dinitrofenol | { formación de ATP |

DPN, nucleótido difosfopiridínico; TPN, nucleótido trifosfopiridínico; ATP, adeniltrifosfato.

pendientes no tengan relación con el trastorno del ritmo, puesto que es muy posible que existan caminos metabólicos secundarios.

Aplicando cuidadosamente las limitaciones anteriores y en base a las posibles inhibiciones enzimáticas inespecíficas demostradas, se puede desarrollar una *teoría* para explicar la acción miocárdica de las drogas antiarrítmicas (ver fig. 1): los estímulos arrítmicos, cual-

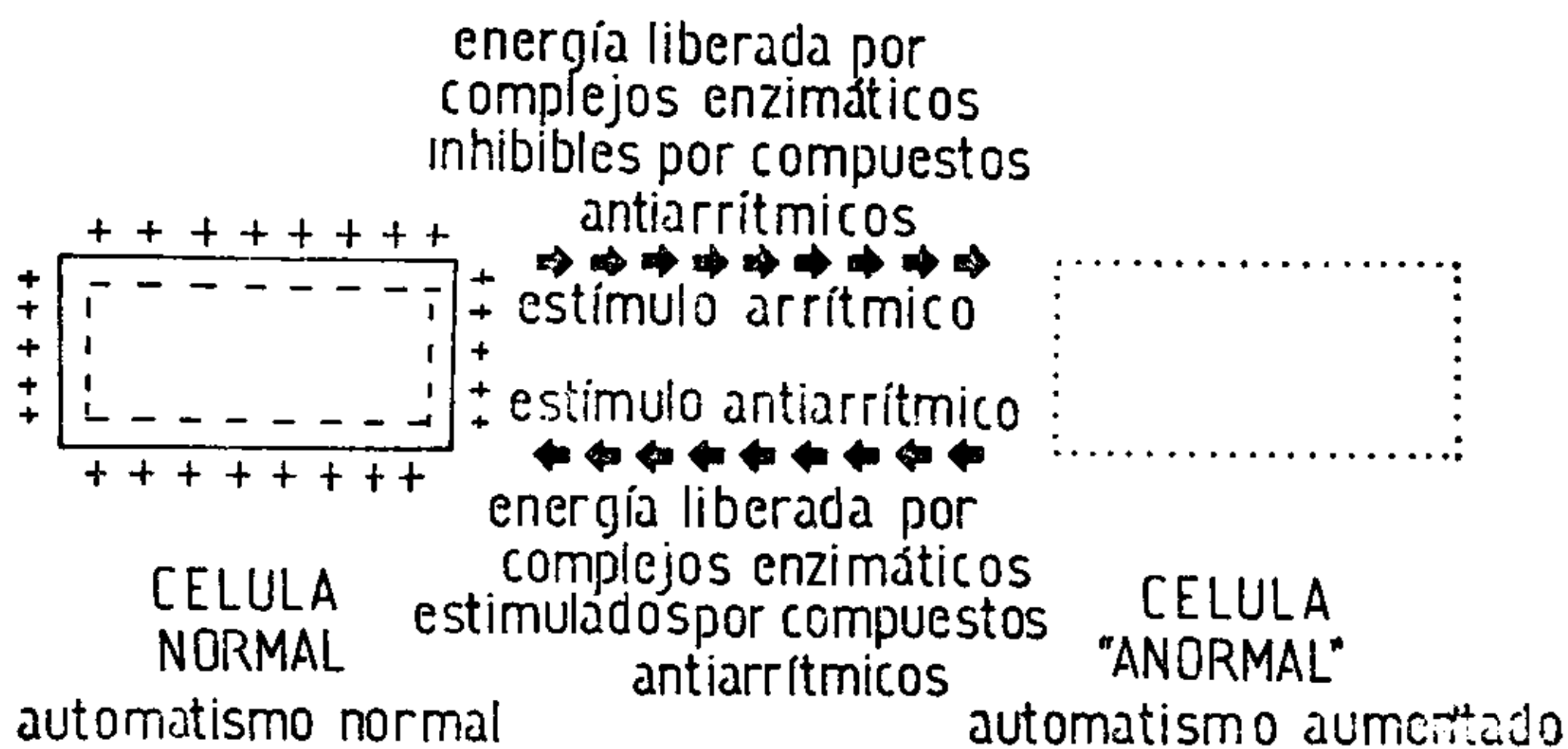


FIGURA 1.— Representación esquemática del mecanismo íntimo de las arritmias cardíacas y de la posible acción de las drogas antiarrítmicas. Los estímulos capaces de generar arritmias por aumento del automatismo cardíaco, modifican anormalmente las células mediante mecanismos enzimáticos que pueden ser inhibidos por ciertos compuestos que poseen propiedades antiarrítmicas. También se señala la posibilidad de que ocurra el mecanismo inverso, es decir, que los estímulos antiarrítmicos sean capaces de normalizar las células miocárdicas a través de mecanismos enzimáticos, los que serían esta vez estimulados por las drogas antiarrítmicas.

quiera que sea su origen, son capaces de transformar las células miocárdicas normales con automatismo normal (o sea nulo habitualmente), en células miocárdicas "anormales" con automatismo elevado. Las reacciones químicas que se suceden entonces, provocadas por dichos estímulos y responsables de este cambio, son desconocidas, pero para que se produzcan necesitan energía liberada por distintos catalizadores enzimáticos, que pueden ser bloqueados por quinidina, procainoamida, benadryl, pyribenzamina, nupercaína, atropina, esidrón, B.A.L., verde Jano y por la combinación de cianuro de sodio y potasio, malonato de sodio, iodoacetato de sodio y 2:4 dinitrofenol (drogas antiarrítmicas). Por el contrario, la energía para este mecanismo local no depende en forma exclusiva de enzimas que requieren nucleótidos de difosfopiridina o de trifosfopiridina, del ciclo tricarboxílico de Krebs, de la formación de adeniltrifosfato, de la glucólisis anaeróbica, de las oxidaciones aeróbicas, ni del sistema succinoxidásico. En base a estas conclusiones, la droga antiarrítmica ideal será aquella capaz de bloquear específicamente las enzimas responsables de las arritmias cardíacas, actuando exclusivamente en las células miocárdicas, con lo que se evitarían los efectos secundarios extracardíacos.

Es de hacer notar que los mismos experimentos son susceptibles de ser explicados diferentemente es decir, admitiendo que algunos estímulos antiarrítmicos son capaces de "normalizar" las células miocárdicas de automatismo elevado. En este caso, la energía para este mecanismo local estaría proporcionada por enzimas que serían estimuladas por las drogas antiarrítmicas. Dicha explicación, teóricamente posible, y que puede ser aplicable tal vez en ciertas circunstancias, es difícil de aceptar en forma exclusiva, por ejemplo en la prevención de las arritmias ventriculares por aconitina efectuada por los valores extremos del pH⁽¹⁾, en donde la formación de placas necróticas evidentemente traducen la presencia de células muertas en la zona modificada. Es muy difícil de aceptar entonces, la presencia de mecanismos activos capaces de "normalizar" las células miocárdicas en estas circunstancias.

La teoría expuesta, a pesar de estar basada sólo en experimentos realizados en conexión con taquicardia, flutter y fibrilación ventriculares, pueden tal vez ser aplicados a otras arritmias auriculares o ventriculares, puesto que es muy probable que todas obedezcan a un mecanismo común. Además, los mecanismos antiarrítmicos desa-

rrollados anteriormente en conexión con las arritmias ventriculares de la rata, pueden tal vez ser aplicados al hombre, aunque siempre debe recordarse que los trastornos provocados del ritmo cardíaco pueden no ser idénticos a trastornos aparentemente similares que se producen en ciertas condiciones patológicas en el hombre⁽¹²⁾, siendo claro también, que las extrapolaciones deben limitarse mucho desde que los estímulos standardizados en la rata no reproducen exactamente los estímulos arrítmicos humanos. Finalmente, puesto que el mecanismo íntimo de las arritmias cardíacas es desconocido, la interpretación antes expresada debe necesariamente esperar ulterior confirmación, aunque puede ser justificable en este momento como una aproximación teórica, ya que "la fuente de la investigación es la curiosidad, la sed por la verdad y por nuevos conocimientos. El éxito en terapéutica no constituye sino una consecuencia natural de este conocimiento más profundo"⁽¹³⁾.

RESUMEN

Basándose en experimentos semicuantitativos en los que es posible provocar taquicardia, flutter y fibrilación ventriculares mediante la aplicación de aconitina en el epicardio ventricular de ratas, se formula una teoría capaz de explicar el mecanismo de estas arritmias cardíacas y de algunas drogas antiarrítmicas de acción miocárdica. Se supone que los estímulos arrítmicos son capaces de transformar las células miocárdicas normales en otras "anormales" que poseen un elevado automatismo. Las desconocidas reacciones químicas que se suceden en esta transformación, requerirían energía liberada por enzimas capaces de ser inhibidas por drogas de acción antiarrítmica. Se enumeran las drogas capaces de prevenir las arritmias estudiadas y las enzimas con ellas relacionadas. Se formulan las condiciones ideales que deben reunir las drogas antiarrítmicas, o sea, ser capaces de inhibir específicamente, y sólo en las células miocárdicas, las enzimas relacionadas con las arritmias cardíacas. Se adelanta otra explicación teórica que también puede explicar algunos de los hechos observados, es decir, que los estímulos antiarrítmicos sean capaces de normalizar las células miocárdicas "anormales" y que las enzimas que catalizan las reacciones químicas aquí implicadas sean estimuladas por drogas antiarrítmicas. Se recalca la necesidad de ser cuidadoso en la extrapolación de las teorías derivadas de estas arritmias provocadas en la

rata, a los trastornos del ritmo que se observan patológicamente en el hombre.

Agradecemos al Prof. Blas Moia su valiosa ayuda durante el curso de estos experimentos.

B I B L I O G R A F I A

1. *Malinow, M. R., Battle, F. F. y Malamud, B.* — *Acta Cardiol.* 1954, 9, 107.
2. *Malinow, M. R., Battle, F. F. y Malamud, B.* — *Rev. Arg. de Cardiol.* 1953, 20, 228.
3. *Malinow, M. R., Battle, F. F. y Malamud, B.* — *Acta Physiol. Latinoamer* 1953, 3, 216.
4. *Malinow, M. R., Battle, F. F. y Malamud, B.* — Estudio fisiológico, farmacológico y enzimático de las arritmias ventriculares experimentales de la rata. Buenos Aires 1954.
5. *Malinow, M. R., Battle, F. F. y Malamud, B.* — *Arch. Internat. Pharmacod. et Thérapie* (en prensa).
6. *Malinow, M. M., Battle, F. F. y Malamud, B.* — *Circ. Research* 1953, 1, 554.
7. *Malinow, M. R., Battle, F. F. y Malamud, B.* — *Arch. Internat. Pharmacod. et Thérapie* (en prensa).
8. *Soskin, S. y Levine R.* — *Carbohydrate metabolism.* Univer. of Chicago Press, Chicago 1946.
9. *Wooley, D. W.* — *Adv. Enzymol.* 1946, 6, 129.
10. *Busch, H. y Potter, V. R.* — *J. Biol. Chem.* 1952, 198, 71.
11. *Pitts, R. F.* — *Am. J. Med.* 1950, 9, 356.
12. *Katz, L. N. y Pick, A.* — *Circ.* 1953, 7, 601.
13. *Szent-Gyorgyi, A.* — *Science* 1949, 110, 411.

R É S U M É

En se basant sur des expériences semiquantitatives dans lesquels it est possible de provoquer de la tachycardie, flutter et fibrillation ventriculaires par l'application d'aconitine sur l'épicarde ventriculaire des rats, on formule une théorie capable d'expliquer le mécanisme de ces arythmies cardiaques et de quelques drogues antiarythmiques à action myocardique. On suppose que les stimules arythmiques son capables de transformer les células myocardiques normales en d'autres "anormales" qui possèdent un automatisme élevé. Ces réactions chimiques inconnues qui se suivent dans cette transformation, ont besoin d'une energie liberée par des enzymes capables d'être inhibées par des drogues à action antiarythmique. On mentionne les drogues capables de prévenir, les arythmies étudiées et les enzymes qui lui sont relationnées. On souligne les conditions ideales que les drogues antiarythmiques doivent posséder, c'est à dire être capables d'inhiber spécifiquement, et seulement dans les células myocardiques, les enzymes relationnées avec les arythmies cardiaques. On anticipe une autre explication théorique qui parut aussi expliquer quelques uns des faits observés, c'est à dire que les stimules antiarythmiques soient capables de normaliser les células myocardiques "anormales" et que les enzymes qui

MECANISMO DE ACCIÓN DE DROGAS ANTIARRÍTMICAS

catalisent les réactions chimiques contenues ici, soient stimulées par les drogues antiarythmiques. On souligne la nécessité d'être soigneux dans l'extrapolation des théories dérivées de ces arythmies provoqués dans le rat, aux bouleversements du rythme qui s'observent pathologiquement chez l'homme.

S U M M A R Y

Based on semi-quantitative experiments producing ventricular tachycardia, flutter and fibrillation by topical application of aconitine on the right ventricle of rats, a theory is formulated in order to explain the mechanism of these arrhythmias as well as of some anti-arrhythmic drugs acting upon the myocardium. Arrhythmic stimuli would apparently be able to transform normal myocardial cells into "abnormal" ones showing an enhanced automatism. Unknown chemical reactions taking place during these transformation would require energy liberated by enzymes which can be inhibited by anti-arrhythmic drugs. Several drugs are shown to be able to prevent ventricular arrhythmias to appear when topically placed on the myocardium of rats, and enzyme systems inhibited by these drugs are enumerated. Requirements that ideal anti-arrhythmic drugs should possess are formulated, i. e., to be able to inhibit specifically, and only within the myocardial cells, enzymes thus related to cardiac arrhythmias. An alternative explanation of some of the observed phenomena is also included, i. e., that antiarrhythmic stimuli could also be able to normalize "abnormal" myocardial cells and that enzymes here involved could be stimulated by anti-arrhythmic drugs. Need of extreme caution in the extrapolation from animal experiments to phenomena prevailing in man, is stressed.

ZUSAMMENFASSUNG

Sich auf halb quantitative Versuche stützend, bei welchen es möglich ist vermittels Aconitineinführung in das Epikard von Ratten Kammertachycardie, flattern und flimmern zu erzeugen, wird eine Theorie entwickelt, welche fähig ist, den Mechanismus dieser Herzarrhythmien, so wie einiger auf den Herzmuskel wirkenden antiarrhythmischen Drogen zu erklären. Man nimmt an, dass die Arrhythmieerize imstande sind normale Myokardzellen in andersgeartete abnormale zu verwandeln, die einen erhöhten Automatismus besitzen. Die unbekanntes chemischen Reaktionen, die bei dieser Verwandlung stattfinden, benötigten Energie, die durch Enzyme freigemacht würde, welche durch die antiarrhythmischen Drogen gehemmt werden könnten. Es werden die Drogen die untersuchten Arrhythmien verhindern können, sowie die zu ihnen in Beziehung stehenden Enzyme aufgezählt. Man nennt die idealen Eigenschaften die antiarrhythmischen Drogen aufweisen müssen, und zwar: die Fähigkeit spezifisch, und nur in den Herzmuskelzellen, die Enzyme zu hemmen, die zu den Herzarrhythmien in Beziehung stehen. Noch eine andere theoretische Erklärung wird angedeutet, die einige der beobachteten Tatsachen erklären könnte, und zwar, dass die antiarrhythmischen Reize fähig waren die "abnormalen" Herzmuskelzellen zu normalisieren und dass die Enzyme, die diebezüglichen

schen chemischen Reaktionen katalysierten, durch die antiarrhythmischen Drogen gefordert wurden. Man betont die Notwendigkeit, vorsichtig bei der Anwendung der Theorien, die aus diesen bei der Ratte provozierten Arrhythmien abgeleitet wurden, auf die Rhythmusstörungen zu sein, die unter pathologischen Umständen beim Menschen beobachtet werden.