

EL ELECTROCARDIOGRAMA ANTES Y DESPUES DE LA INYECCION ENDOVENOSA DE DIURETICOS MERCURIALES *

por los doctores

BLAS MOIA y JULIO BRONSTEIN

En una revisión de la literatura sobre los casos de muerte súbita por diuréticos mercuriales, efectuada anteriormente por uno de nosotros (B. M.¹), se pudieron precisar ciertos hechos que aparecieron como factores predisponentes o favorecedores de estos accidentes fatales originados, al parecer, por la acción directa del preparado mercurial sobre el corazón.

Así se observó que, este tipo, por suerte excepcional, de muerte, se presentó con todas las marcas de diuréticos mercuriales conocidos, contuvieran o no teofilina, siendo lo habitual que los enfermos hubieran recibido ya anteriormente una o más inyecciones del mismo o distintos preparados, y resultando, en cambio, excepcional, que la indeseable complicación se presentara en pacientes que no habían recibido hasta entonces inyección alguna del diurético mercurial.

Otro hecho interesante, no sólo para explicar el mecanismo del accidente sino por sus proyecciones profilácticas, es el de que, salvo un caso en el que la droga se administró intraperitonealmente, en todos los demás la vía utilizada fué la intravenosa.

Si bien la muerte súbita por diuréticos mercuriales es una complicación afortunadamente tan rara que a pesar de la enorme difusión adquirida por esta terapéutica, apenas si se han registrado en la literatura mundial algo más de una veintena de observaciones, no por ello deja de ser interesante el saber cuál es el mecanismo íntimo que la produce, porque seguramente recién entonces podremos, tal vez, conocer la manera de evitarla.

En ausencia de observaciones concretas en el hombre, especialmente la falta del registro electrocardiográfico durante el accidente mortal, se ha tratado de explicarlo, aplicando al ser humano las observaciones recogidas en animales de laboratorio, en los cuales la inyección de dosis elevadas de productos mercuriales orgánicos o inorgánicos produce habitualmente la muerte por fibrilación ventricular. En efecto, Barker y colaboradores,² confirmando

* Dispensario N° 1 de Asistencia al Cardíaco. Hosp. Ramos Mejía, Bs. Aires.

investigaciones de autores anteriores^{3,4}, observan que la inyección del producto mercurial produjo en 3 perros normales, depresión de la onda T, salvas de extrasístoles, taquicardias ventriculares, fibrilación ventricular y muerte. Lo interesante es que, después de cesada toda actividad ventricular, las aurículas continuaban latiendo durante un tiempo con ritmo sinusal inalterado. Contrariamente a lo observado por Jackson,⁴ de que en el animal vagotomizado la muerte se produce por paro respiratorio, antes de la aparición de la fibrilación ventricular, los autores han comprobado en esta serie que los resultados son iguales, estuviera el animal intacto o vagotomizado y hubiera sido o no anestesiado con barbitúricos. Justo se señalar, sin embargo, que para originar tales alteraciones, estos autores usan de 1.4 a 2.2 cc. del diurético mercurial, con o sin teofilina, para perros cuyo peso oscila de 7 a 8 kilos. Es decir, en relación al peso, una dosis 10 veces mayor a la utilizada habitualmente en terapéutica humana. Téngase en cuenta, precisamente, que en los casos mortales, no se había inyectado más de 2 a 4 cc. del preparado mercurial, en adultos cuyo peso habitual está por encima de los 60 ó 70 kilos y cantidades proporcionalmente menores en los niños.*

En el mismo sentido, DeGraff y Lehman, encuentran que en el gato la dosis mínima letal con preparados de diurético mercurial conteniendo 40 mg. de mercurio por cc. varía según la marca de fabricación, de 1.11 cc. para el salirgán-teofilina a 0.41 cc. para el salirgán sin teofilina y 0.24 cc. para el esidrón sin teofilina. Todas estas dosis letales se refieren a kilo de peso del animal no anestesiado. Tomando pues como base la dosis más tóxica de 0.24 cc. por kilo de peso, resultaría que en el hombre de 70 kg. la cantidad mínima letal sería de 16.80 cc. Como vemos, los resultados, en lo que a dosis se refiere, concuerdan bien con los de Barker y colaboradores². Cabe señalar, sin embargo, que en el gato, Degraff y Lehman observan que cuando la droga se administra con cierta lentitud, la muerte puede producirse por falla respiratoria, consecutiva a la acentuada caída de la presión que origina la taquicardia ventricular, antes de que ésta se transforme en fibrilación ventricular.

* En un caso excepcional de Barker y colaboradores, la enferma pesaba alrededor de 34 kilos y recibió 4 cc. del preparado; pero aún así hubieran correspondido 8 cc. para 70 kilos, mientras que la equivalencia mínima en el animal, sería de 14.4 c.c. para igual peso; vale decir, casi el doble.

Frente a estos hechos habría que admitir, entonces, dos posibilidades; o bien el miocardio enfermo es más sensible que el sano al ión mercurio, o bien en los nefróticos o condiciones con hipoproteinemia, donde también se han observado accidentes mortales en clínica humana, falta algún factor que impide la fijación o neutralización del ión mercurio circulante, el que a dosis menores tendría una acción tóxica mayor sobre el miocardio.

Hemos decidido estudiar, pues, el asunto, desde el punto de vista de estas dos posibilidades, habiéndose tenido en cuenta en el presente estudio solamente el primero, esto es, el de una mayor sensibilidad del miocardio enfermo frente a dosis terapéuticas del diurético mercurial.

Si bien en nuestra larga práctica y después de haber hecho inyectar varios miles de ampollas de diuréticos mercuriales de las más variadas marcas, jamás hemos observado accidente alguno de este tipo, imputable directamente al preparado, a pesar de haber utilizado muchas veces, aunque no con predilección, la vía intravenosa, podría suponerse, sin embargo, que antes de llegar al accidente fatal por fibrilación ventricular, el mercurio sería capaz de producir en el cardíaco, alteraciones electrocardiográficas de forma y ritmo, que por su menor importancia y fugacidad pasarían habitualmente desapercibidas.

En otras palabras, nos interesaba saber si a las dosis terapéuticas habituales en clínica, el diurético mercurial inyectado a pacientes con corazón lesionado, es capaz de producir alteraciones del complejo ventricular o modificaciones del ritmo que, en casos excepcionales, pudieran terminar en fibrilación ventricular.

Sabemos, por ejemplo, que esto es lo que sucede habitualmente con otras drogas, especialmente ciertos anestésicos. Levy⁶ ha demostrado, en efecto, que la anestesia por cloroformo a baja tensión es capaz de producir en el animal extrasístoles ventriculares polifocales al principio aisladas y luego cada vez más numerosas, sobre todo si intervienen ciertos factores excitantes, que terminan, por lo general, en taquicardia ventricular y finalmente fibrilación ventricular, hecho este frecuente en los casos en que la anestesia es capaz de llevar a la asfixia,⁷ lo que explicaría los hasta entonces enigmáticos casos de muerte súbita ocurridos durante la anestesia clorofórmica.

En el cardíaco hay que tener en cuenta todavía otros factores,

especialmente el digitálico. En efecto, si el paciente con insuficiencia cardíaca congestiva ha estado recibiendo digital, el diurético mercurial, al movilizar los flúidos intersticiales de las vísceras y tejidos donde habitualmente se fija un elevado porcentaje del glucósido cardiotónico, podría teóricamente ser capaz de poner en circulación grandes dosis de digital, siendo éstas y no el preparado mercurial mismo, el factor responsable de las irregularidades cardíacas que en un grado extremo serían capaces de llevar a la muerte por fibrilación ventricular. Teniendo en cuenta estos hechos, es que hemos realizado las investigaciones que pasamos a describir.

MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionaron 50 enfermos pertenecientes a la clientela habitual del Dispensario, con las más variadas afecciones cardíacas (afecciones valvulares, hipertensión arterial, esclerosis coronaria con o sin infarto de miocardio, etc.). Todos eran adultos, hombres o mujeres, cuya edad oscilaba entre 20 y 78 años. Algunos presentaban signos de insuficiencia de cavidades derechas con o sin edemas periféricos; en su mayoría estaban crónicamente digitalizados y todos estaban recibiendo o habían recibido con anterioridad numerosas inyecciones de diuréticos mercuriales por vía intramuscular o intravenosa, sin sufrir accidente alguno clínicamente apreciable.

Muchos presentaban en forma permanente o transitoria, aún antes de haberse iniciado el tratamiento con los diuréticos mercuriales, diversos tipos de arritmias, siendo las más comunes: fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares, algunas veces de carácter polimorfo.

Los electrocardiogramas se registraron antes, durante, inmediatamente después y dejando transcurrir 5 a 10 minutos de efectuada la inyección intravenosa de 2 a 4 cc. de cualquiera de los preparados mercuriales del comercio actualmente en uso en nuestro país (Salirgán, Esidrón, Novurit, Gortulina y Neptal, todos ellos conteniendo teofilina, con excepción del último). En algunos enfermos, especialmente los que presentaban las lesiones cardíacas más severas, con extrasístoles ventriculares polimorfas, la prueba se realizó una o más veces, con motivo de la repetición terapéutica de las inyecciones, utilizando, en lo posible, cada vez distintas marcas del preparado mercurial.

La vía intravenosa se usó en forma sistemática en esta investigación, por las razones ya mencionadas. Debemos señalar, sin embargo, que en nuestra práctica hace ya mucho tiempo que no hacemos inyecciones intravenosas sino por excepción, cuando la vía intramuscular produce molestias muy acentuadas. Asimismo, rutinariamente, no acostumbramos sobrepasar la dosis de 2 cc. por inyección.

RESULTADOS OBTENIDOS

En ninguna de las 50 observaciones la inyección intravenosa del diurético mercurial produjo accidente alguno inmediato o tardío imputable a la acción directa del medicamento sobre el corazón.

Del mismo modo los electrocardiogramas obtenidos antes, durante y después de la administración del preparado mercurial, no mostraron cambio alguno entre sí, ni en lo que se refiere a la configuración del complejo ventricular ni a la producción de arritmias, o agravación de las preexistentes.

Nuestra atención se dirigió especialmente a aquellos casos que presentaban extrasístoles ventriculares polimorfas, registradas en diversos electrocardiogramas antes de la institución del tratamiento por tales drogas. Sin embargo, se pudo comprobar que ni durante, ni inmediatamente después de la inyección intravenosa de los distintos tipos de diuréticos mercuriales, se producían modificaciones ni en la frecuencia, ni en el polimorfismo de tales extrasístoles.

Teniendo en cuenta que muchos de estos enfermos presentaban groseras alteraciones del complejo ventricular, testimonio en muchos casos de profundo daño miocárdico, resulta lógico suponer que, en el hombre, a las dosis terapéuticas habituales hasta de 4 cc., los preparados mercuriales, aún administrados por vía intravenosa, no tiene la propiedad habitual de ejercer una acción nociva directa sobre la fibra miocárdica, especialmente en lo que se refiere a perturbaciones de la excitabilidad traducidas por la aparición de ritmos ectópicos capaces de terminar en fibrilación ventricular.

Nuestro número de casos no es lo suficientemente grande como para sacar conclusiones de carácter absoluto, pero en vista de la negatividad de los resultados, resolvimos limitarlo a esa cifra, pues resulta evidente que tratándose de pacientes en su mayoría con serias lesiones miocárdicas, si el mercurio fuera capaz de ejercer una acción directa perjudicial sobre el miocardio, en alguno de ellos debíamos de haber observado algún cambio electrocardiográfico, aunque fuera mínimo.

Cabe, por lo tanto, suponer, que si en el hombre la muerte repentina por diuréticos mercuriales administrados a dosis terapéuticas se debe, como en el animal intoxicado, a la fibrilación ventricular, ésta debe considerarse como un hecho excepcional, no siendo, al parecer, la exageración de una propiedad habitual de la droga, la de provocar arritmias por aumento de la excitabilidad.

Incidentalmente, creemos de utilidad señalar que una vez más hemos comprobado, de acuerdo también con lo observado por Terán,⁸ que en lo que se refiere al efecto diurético no hay diferencias sustanciales entre el uso de la vía intramuscular y la intravenosa, ni hay tampoco cambios significativos cuando se pasa de la dosis de 2 cc. a la de 4 cc. Por eso es que seguimos fieles a la vía intramuscular y no sobrepasamos la dosis de 2 cc. por inyección, prefiriendo, en los casos urgentes o rebeldes, abreviar los intervalos entre una y otra, llegando a hacerlas día por medio, antes de aumentar la cantidad de la droga por inyección.

RESUMEN

En 50 cardíacos se registró el electrocardiograma antes, durante, inmediatamente y 5 a 10 minutos después de la inyección intravenosa de 2 a 4 cc. de un diurético mercurial con o sin teofilina. Los enfermos padecían de variadas afecciones cardíacas, y en muchos de ellos el electrocardiograma mostraba evidencias de daño miocárdico, fibrilación y extrasistolia ventricular a veces polimorfa. Algunos presentaban signos de insuficiencia de cavidades derechas, con o sin edemas periféricos; la mayoría tomaba digital y todos recibían periódicamente inyecciones del diurético mercurial por vía intramuscular y excepcionalmente intravenosa.

En ningún caso, aun en los que presentaban serias alteraciones miocárdicas y extrasístoles polimorfas, la inyección intravenosa del diurético mercurial, produjo cambios del complejo ventricular ni aparición de arritmias o acentuación de las preexistentes.

Cabe, por lo tanto, suponer que si en el hombre los casos excepcionales de muerte repentina por la inyección intravenosa de diuréticos mercuriales administrados a dosis terapéuticas, se deben, como en el animal intoxicado, a la fibrilación ventricular, ésta debe considerarse como un hecho excepcional, no siendo, al parecer, la exageración de una propiedad habitual de la droga, la de provocar arritmias por aumento de la excitabilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Moia, B. — "Esta Revista", 1942, 9, 312.
2. Barker, M. H., Lindberg, H. A. y Thomas, M. E. — "J.A.M.A.", 1942, 119, 1001.
3. Salant, W. y Kleitman, N. — "J. Pharmacol. & Exper. Therap.", 1922, 19, 315.

4. Jackson, D. E. — "J. Pharmacol. & Exper. Therap.", 1926, 29, 471.
5. De Graff, A. C. y Lehman, R. A. — "J.A.M.A.", 1942, 119, 998.
6. Levy, A. G. y Lewis, Th. — "Heart", 1911-12, 3, 99.
7. Levy, A. G. — "Heart", 1913-14, 5, 299.
8. Terán, V. S. — "Rev. Méd. de Rosario", 1942, 32, 1075.

El señor Pedro Inchauspe contribuyó a la adquisición del material utilizado en esta investigación.

RÉSUMÉ

Dans 50 cas on enregistra l'E.C.G. avant, pendant, immédiatement et 5 ou 10 minutes après l'injection intraveineuse de 2 à 4 cc. d'un diurétique mercuriel avec ou sans teophylline. Les malades souffraient de diverses affections cardiaques, et dans beaucoup de cas l'E.C.G. révéla des lésions myocardiques, fibrillation auriculaire et extrasystoles ventriculaires quelques fois polymorphes. Quelques uns présentaient des signes d'insuffisance des cavités droites avec ou sans œdèmes périphériques; la plupart prenait de la digitale et tous recevaient périodiquement des injections du diurétique mercuriel par voie intramusculaire et exceptionnellement intraveineuse.

Dans aucun cas, même dans ceux qui présentaient des graves altérations myocardiques et des extrasystoles polymorphes, l'injection intraveineuse du diurétique mercuriel ne produit aucune modification du complexe ventriculaire ni provoqua l'apparition d'arythmies ou accentuation des préexistantes.

On suppose donc que si chez l'homme, les cas exceptionnels de mort brusque par l'injection intraveineuse de diurétiques mercuriels administrés à doses thérapeutiques, sont dus comme dans l'animal intoxiqué à la fibrillation ventriculaire, celle-ci doit être considérée comme un fait exceptionnel, n'étant pas, à ce qu'il paraît, l'exagération d'une propriété habituelle de la drogue, celle de provoquer des arythmies a cause de l'augmentation de l'excitabilité.

SUMMARY

In 50 cardiac patients the electrocardiogram was recorded before, during and, immediately, 5 and 10 minutes, after the intravenous injection of a mercurial diuretic with or without theophylline. In many of the patients the electrocardiogram showed evidence of myocardial damage, auricular fibrillation and ventricular extrasystoles. Some of them had right ventricular failure with or without peripheral edema; the majority were under digitalis therapy and all of them received periodically intramuscular or, exceptionally, intravenous injections of the mercurial diuretic used in this study.

The intravenous injection of the mercurial diuretic did not produce any change in the ventricular complex nor did it produce arrhythmias or accentuated those which preexisted. This was equally true for those cases which had severe myocardial diseases or polymorph extrasystoles.

The conclusion is reached that the exceptional cases reported of sudden death caused by the intravenous injection of mercurial diuretics at therapeutical dosis

were due, —as in the intoxicated animal,— to ventricular fibrillation, the occurrence of which should be considered excepcional, as apparently the drug does not cause arrhythmias due to increased excitability.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 50 Patienten registrierte man ein Ekg. vor, während, sofort und 5 bis 10 Minuten nach der intravenösen Einspritzung von 2 bis 4 ccm. Quecksilberdiuretikums, mit oder ohne Teophyllin. Die Patienten hatten verschiedene Herzaffektionen und bei vielen von ihnen zeigte das Ekg. einen Myokardschaden, Vorhofflimmer und Kammerextrasystolie, die zuweilen polymorph war. Einige zeigten Symptome von rechtseitiger Insuffizienz, mit oder ohne peripheren Oedemen; die meisten nahmen Digitalis und alle bekamen zeitweise Spritzen von Quecksilberdiuretika, im allgemeinen intramuskulär und ausnahmsweise intravenös injiziert.

In keinem Fall, auch nicht in jenen mit ernsten Myokardveränderungen und polymorphen Extrasystolen erzeugte die intravenöse Einspritzung von Hg-Diuretika Veränderungen des Kammerkomplexes, noch das Auftreten von Arrhythmien oder Verstärkung der bereits bestehenden.

Es ist daher anzunehmen, dass wenn auch in Ausnahmefällen beim Menschen der plötzliche Tod nach einer intravenösen Spritze von Hg-Diuretika in einer therapeutischen Dosis auftreten kann, und dieser wie beim Tiere durch Kammerflimmern erklärt wird, dieses Vorkommen, wie gesagt, zu den Ausnahmefällen gehört. Anscheinend, handelt es sich nicht um eine erhöhte der normalen Eigenschaft dieser Droge, Arrhythmien auf Grund verstärkter Reizbarkeit zu erzeugen.

