

## **Influencia de la hidrocortisona sobre la toxicidad y acción cardiotónica de la estrofantina K. Informe preliminar**

H. PÉREZ SAAD

*Lab. Farmacología, Centro Nacional de Investigaciones Científicas,  
La Habana, Cuba*

*Recibido: 25 de diciembre de 1976*

*Recibido: 20 de diciembre de 1977*

**ABSTRACT.** The influence of hydrocortisone on the action of strophanthin K was studied through: 1) studies of general toxicity in mice; 2) electrocardiographic analysis in dogs, and 3) cardiac contractility of isolated guinea-pig heart. A tendency to a fall in the toxicity of strophanthin by hydrocortisone was observed.

**RESUMEN.** Se estudió la influencia de la hidrocortisona sobre la acción de la estrofantina K mediante: 1) estudios de toxicidad general en ratones; 2) análisis electrocardiográfico en perros, y 3) contractilidad cardíaca en corazón aislado de curiel. Se observó una tendencia hacia una disminución de la toxicidad de la estrofantina en presencia de hidrocortisona.

### **INTRODUCCION**

Es bien conocido el uso de algunos glucocorticoides en enfermedades que afectan el corazón y en las cuales se hace necesario el uso de medicamentos cardiotónicos, tal como ocurre en la Fiebre Reumática (*Hudson, 1970; Anónimo, 1976*). Otra circunstancia donde pudiera presentarse esta asociación medicamentosa es en el trasplante de corazón u otros órganos, que implica la utilización de los glucocorticoides como agentes inmunodepresivos y donde a veces se hace imprescindible el uso de los glicósidos cardiotónicos con el objeto de estimular el corazón. Por otra parte, algunos autores le han señalado a los glucocorticoides efectos beneficiosos en el Infarto del Miocardio (*Marters y cols., 1976*) y en el shock cardiogénico (*Dietzman y Lillehel, 1968*) lo cual amplía aún más

la posibilidad de asociación con los cardiotónicos. Por último debe tenerse presente también la posible concurrencia, junto a enfermedades cardíacas, de otras enfermedades donde los glucocorticoides constituyen los medicamentos de elección.

Las consecuencias de la asociación de estos grupos medicamentosos aún no ha sido explorada completamente. El efecto de la hidrocortisona de disminuir la permeabilidad de la membrana pudiera considerarse un factor importante en el decrecimiento de la toxicidad de los glicósidos cardíacos (*Ushida, 1964*). Kunz y Wilbrant (*1963*) han reportado un antagonismo entre los glicósidos cardíacos y los glucocorticoides sobre la pérdida celular de potasio. Otros autores (*Schatmann, 1959; Kostowski, 1967; Bouyard y Klein, 1963 y Lefer, 1966*) han puesto en evidencia un antagonismo entre estos dos grupos farmacológicos.

El presente trabajo tiene como objetivo iniciar un estudio de la interrelación glucocorticoides-digitálicos, con vistas a poder sacar conclusiones prácticas susceptibles de tenerse presente en el manejo clínico de los casos donde se presente la necesidad de asociación de estos medicamentos.

## MATERIALES Y METODOS

### *Toxicidad general en ratones.*

- a) Se tomaron seis grupos de ratones machos con un peso entre 18-22 g y se determinó la dosis letal media (DL50) y la dosis letal cero (DL0) del succinato de hidrocortisona, con el objeto de escoger la dosis adecuada a utilizar en combinación con la estrofantina.
- b) Se tomaron seis grupos de ratones de 19-21 g y se inyectaron por vía intraperitoneal con dosis de 0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5 y 5.5 mg/kg de estrofantina K.
- c) *Experimento agudo.* Se inyectaron 42 ratones con un peso entre 19-21 g con una dosis de 325 mg/kg de hidrocortisona (50% de DL0). A las 3 horas se comenzó la inyección de estrofantina K por vía intraperitoneal con la siguiente dosificación en mg/kg: 0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 5.5 y 6.5 por grupo.

d) *Experimento subagudo.* Se utilizaron 30 ratones con un peso entre 19-21 g, a los cuales se les administró durante 5 días una dosis de 65 mg/kg (10% DL0) de hidrocortisona hasta alcanzar un acumulado de 325 mg/kg (50% de DL0). Al sexto día se administró estrofantina K en la misma forma que en el experimento agudo.

Los resultados experimentales fueron evaluados por el método de Litchfield y Wilcoxon (1949).

*Estudio electrocardiográfico en perros.* Se utilizaron cuatro perros de sexo y raza diferentes, los cuales fueron sometidos durante varias semanas a un entrenamiento con el objetivo de adaptarlos a las condiciones experimentales. Los mismos fueron colocados sobre una mesa en posición ambulatoria, suspendidos por cuatro anillas de goma que pendían de un soporte de madera situado 3-5 pulgadas por encima del dorso de los animales y en la misma dirección de éste.

Para el registro electrocardiográfico se utilizaron electrodos de plato, fijados a las extremidades y al tórax por bandas elásticas y afeitando las zonas correspondientes. Entre los electrodos y la piel se colocó una fina capa de algodón embebido en solución saturada de cloruro de sodio. Se utilizó un electrocardiógrafo Hitachi, de uso clínico, registrándose las tres derivaciones estándares y la quinta pre-cordial.

Se administró a cada animal tres dosis de 0.007 mg/kg (0.05 CU/kg) de estrofantina K, por vía endovenosa, con un intervalo de 3 días entre cada una, registrándose el electrocardiograma antes, 10, 30 y 60 minutos después de cada inyección. Después de estos experimentos se descansó cinco días, al cabo de los cuales se comenzó una segunda serie experimental: se inyectó a cada animal 3 mg/kg diarios de hidrocortisona por vía endovenosa, durante seis días. Se tomó el electrocardiograma antes y después de la inyección de hidrocortisona el primero y el cuarto día de tratamiento. En el segundo y séptimo día se realizaron los experimentos con estrofantina en la misma forma que en la primera serie.

*Estudio de contractilidad en corazón aislado de curiel.* (Langendorff, 1895).

Se utilizaron 16 curieles machos de 450-500 g de peso, dividiéndolos en dos grupos. Un grupo de 8 animales fue tratado con 10 mg/kg de hidrocortisona, dosis considerada pretóxica (Gatzura, 1969) 24 horas antes

del experimento. Los curieles se mataron de un golpe en la cabeza y se desangraron por el cuello. El corazón extraído se sumergió rápidamente en solución Krebs conteniendo en g/ml: ClNa, 6.8; ClK, 0.35;  $\text{SO}_4\text{Mg}7 \text{H}_2\text{O}$ , 0.14  $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ . 0.16; glucosa, 2;  $\text{CO}_3\text{HNa}$ , 2.1 y  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ , 0.1. Se realizó el lavado de los vasos sanguíneos a través de la aorta. Después de colocar el corazón en el sistema de perfusión se conectó a una palanca isométrica (amplificación  $\times 10$ ) para el registro de las contracciones en papel ahumado.

Cada corazón fue perfundido alternando solución Krebs normal y Krebs con estrofantina a una concentración de  $5 \times 10^{-7}$  g/ml. El cambio de solución se realizó cada 10 minutos comenzando por la solución normal hasta completar una hora de experimento. La temperatura de la solución fue de 37.50C y la presión de perfusión de 55 mmHg. En cada experimento se realizaron tres comparaciones entre Krebs normal y Krebs con estrofantina, a los 15, 35 y 55 minutos. Se midió el porcentaje de incremento en la amplitud de las contracciones producido por estrofantina tomando como 100% la contracción normal.

## RESULTADOS

La toxicidad general del hemisuccinato de hidrocortisona se muestra en la Tabla I.

TABLA I

*Toxicidad general del hemisuccinato de hidrocortisona*

DL	mg/kg
0	550
16	760
50	820
84	880

La Tabla II y la Fig. 1 muestran los resultados de los experimentos de toxicidad de la estrofantina, sola y en combinación con hidrocortisona.



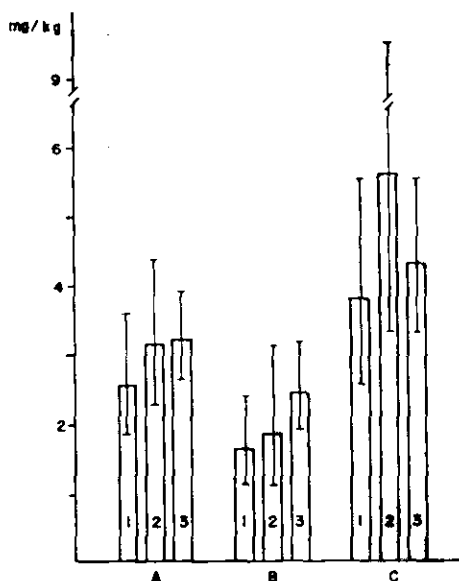


Fig. 1. Influencia de la hidrocortisona sobre la toxicidad general de la estrofantina K: DL<sub>50</sub> (A), DL<sub>16</sub> (B), DL<sub>81</sub> (C); Control (1), experimento agudo (2) y experimento sub-agudo (3). Para B3  $p < 0.05$ .

Se observa una tendencia hacia una disminución en la toxicidad que sólo es significativa para la DL<sub>16</sub> del experimento subagudo.

En el estudio electrocardiográfico en perros el tratamiento crónico con hidrocortisona no introdujo cambios apreciables en la forma del electrocardiograma, no observándose manifestaciones de toxicidad por parte de la estrofantina (Fig. 2). En algunos experimentos se observó una inversión de la onda T no relacionada con la inyección previa de hidrocortisona o estrofantina.

En los experimentos realizados en corazón aislado no se encontraron diferencias significativas en el incremento en la contractilidad por estrofantina entre el grupo control y el tratado con hidrocortisona. Se observaron errores estandares muy elevados.

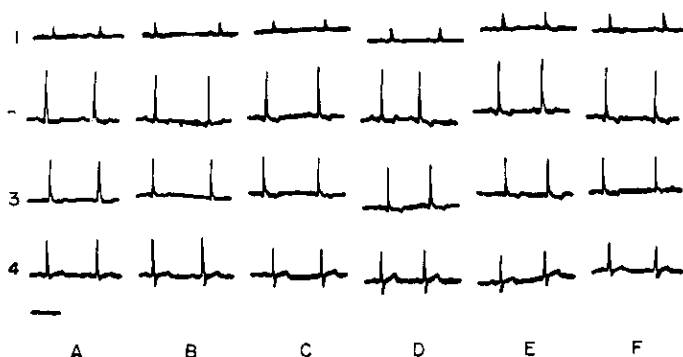


Fig. 2. Electrocardiogramas de un perro. Derivaciones estándares I (1), II (2), III (3) y V pre-cordial (4). Antes y después de estrofantina (A y B); antes y después de hidrocortisona (C y D); antes y después de la última dosis de estrofantina al 7mo. día (E y F).

## DISCUSION

La disminución de la toxicidad general de la estrofantina en ratones, observada en la experiencia subaguda, sugiere la posibilidad de obtener una mayor protección contra los efectos tóxicos del cardiotónico en los casos de tratamientos prolongados con hidrocortisona. Selye y cols., (1969) estudiando la influencia de 25 esteroides adrenales sobre la toxicidad de la digitoxina en ratas no observaron variaciones significativas en el caso de la hidrocortisona.

En el estudio electrocardiográfico en perros se utilizaron dosis terapéuticas de hidrocortisona y estrofantina. El hecho de que en nuestros experimentos no hayan aparecido manifestaciones tóxicas de la estrofantina no hizo posible poner en evidencia un efecto de la hidrocortisona en el sentido de disminución de la toxicidad el cardiotónico, para lo cual hubiéramos tenido que utilizar dosis mayores de éste. Sin embargo, creemos que es de interés el hecho de que en presencia de un tratamiento crónico con hidrocortisona, aunque haya sido con dosis terapéuticas, no hayan aparecido los signos electrocardiográficos de toxicidad digitálica tras la administración de dosis terapéuticas del cardiotónico.

Los errores estándares elevados observados en los experimentos realizados en corazón aislado hacen restar confiabilidad al resultado obtenido. En nuestras condiciones experimentales de registro, teniendo en cuenta además que los controles son externos, no nos parece que el corazón perfundido haya sido una buena elección para el estudio de actividad cardiotónica. Algunos autores le han señalado efectos inotrópicos a los corticoesteroides (Lefer y Sayers, 1965; Ballard y cols., 1960) por lo que podría esperarse una potenciación del efecto cardiotónico de la estrofantina si ambos medicamentos fuesen perfundidos simultáneamente, lo cual a la vez permitiría la realización de controles internos. Un aumento en la actividad cardiotónica de la estrofantina a la vez que un disminución en su toxicidad, como producto de la administración simultánea de hidrocortisona, justificaría la asociación de ambos medicamentos en casos en que se presente esta alternativa.

#### REFERENCIAS

- ANÓNIMO. Normas de Medicina Interna: Editorial Científico-Técnica. La Habana, 1976.
- BALLARD K., LEFER A. AND SAYERS G. Effect of aldosterone and of plasma extracts on a rat heart lung preparation. *Am. J. Physiol.* 199, 221, 1960.
- BOUYARD P. AND KLEIN M. Muscular action of ouabain in the rat treated with 9  $\alpha$ -fluors-16- $\beta$ -methylhydrocortisone-CR, *Soc. Biol. (Paris)* 158, 342, 1963.
- DIETZMAN R. H. AND LILLEHIEL R. C. The treatment of cardiogenic shock. V- The use of corticosteroids in the treatment of cardiogenic shock. *Am. Heart. J.* 75, 274, 1968.
- GATZURA V. V. Comunicación personal, 1969.
- HUDSON R. E. B. Cardiovascular Pathology. Edward Arnold (Publishers) LTD, London, Vol. 3, 1970.
- KOSTOWSKI W. The action of hydrocortisone, deoxy-corticosterone and g-strophanthin on the motor endplate and striated muscle. *Diss. Pharm. Pharmacol.* 19, 487, 1967.
- KUNZ H. A. AND WLBRANT W. Antagonistische wirkungen zwischen Herzglykosiden und Steroiden and die Kaliumabgabe des Herzmuskels. *Helv. Physiol. Pharmacol. Actas*, 21, 83, 1963.
- LANGENDORFF O. *Pflüg arch. Ges. Physiol.* 61, 333, 1895. Tomado de Técnicas de Farmacología Experimental, ed. Ciencia y Técnica, La Habana, 1972.

- LEFER A.M. Corticosteroids antagonism of the positive inotropic effect of ouabain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 151, 294, 1966.
- LEFER A.M. AND SAYERS G. Antagonism of the inotropic action of ouabain by aldosterone. *Am. J. Physiol.* 208, 649, 1965.
- LITCHFIELD J.T. AND WILCOXON F.W. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96, 99, 1949.
- MARTERS N.T., HAROLD B.N., HALL G.D., JACKSON D.R., MULLEN C.D., DAUGHTERY K.H. AND ROBICSEK F. Beneficial metabolic effects of methylprednisolone sodium succinate in acute myocardial ischemia. *The Am. J. Cardiology*, 37, 557, 1976.
- SCHATZMANN H.J. Kompetitiver antagonismus zwischen g-strophanthin und Corticosteron an isolierten streifen von Rattenaorten. *Experientia (Basel)* 15, 73, 1959.
- SELYE H., TELINEK J. AND KRAJNY M. Prevention of digitoxin poisoning by various steroids. *J. Pharmac. Sci.* 58, 1055, 1969.
- USCHIDA A.M. Factors influencing the action of cardiac glycoside on isolated embrionic chick heart. 1. Effect of serum and cortisol on the action of cardiac glycosides. *J. Pharm. Soc. Jap.* 84, 596, 1964.