

Caracteres de la acción de los glicosidos cardíacos en las condiciones de la Farmacoterapia combinada

GATZURA V. V.

Laboratorio de Farmacología, CNIC, Habana

Recibido en: Marzo 1971

RESUMEN. En el artículo es presentado el boletín de los materiales experimentales del autor y sus colaboradores sobre la investigación de la toxicidad y las particularidades cardiológicas de la Estrofantina en las condiciones de la farmacoterapéutica combinada de la insuficiencia cardíaca. Son descritos los cambios de la toxicidad y la influencia específica de la Estrofantina, sobre el sistema cardiovascular bajo la acción de las drogas neurotrópicas, coronario-dilatadoras, glucocorticoides y algunas otras sustancias.

ABSTRACT. A presentation is made of the experimental materials used by the author and collaborators to investigate the toxicity and cardiologic effects of strophanthine under the conditions of combined therapeutics in cardiac insufficiency. Changes in and strophanthine's specific influence on the cardiovascular system under the action of neurotropical drugs, coronary dilators glucocorticoids and certain other substances are described.

Los datos citados pueden tener el interés para entender la forma del efecto combinado de los preparados y para racionalizar la táctica del tratamiento por los glicósidos.

La Farmacoterapia de la insuficiencia cardiovascular crónica y sobre todo de la insuficiencia aguda en la mayoría abrumadora de los casos es compleja. En particular, durante la insuficiencia cardíaca aguda en caso de infarto del miocardio se administran junto con la estrofantina u otros glicósidos cardíacos, los analgésicos, los estimulantes del centro vasomotor (caféina, corazol, alcanfor), la Atropina, las Aminas simpatomiméticas (neosinefrina, noradrenalina), los anti-coagulantes y una serie de otros drogas.

La administración combinada de glicósidos con dichas drogas lleva a una situación complicada e insuficientemente estudiada de interrelación, la que cambia de modo considerable su toxicidad y la acción cardiotónica de los glicósidos. Sin embargo, hasta ahora las recomendaciones acerca de la administración de Estrofantina se dan sin tomar en consideración los caracteres de la acción de los glicósidos cardíacos en las condiciones de la terapéutica combinada. A este respecto constituye una sola excepción la monografía de B. E. Votchal "Ensayos de la Farma-

coterapia Clínica (1965), en la que se analizan algunos aspectos de la interrelación entre glicósidos cardíacos y los corticosteroides, la Atropina, el Citrato de Sodio y los Iones de Potasio. Así pues, es muy probable que la falta de datos sobre la especificidad de la acción de los glicósidos cardíacos en la terapéutica combinada sea una de las causas de los fracasos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Por ello mismo, la investigación de la influencia de drogas en la terapia combinada sobre la toxicidad y la acción cardiotónica específica de los glicósidos cardíacos, es un problema de gran actualidad. La influencia de drogas de la terapia combinada sobre la toxicidad y el efecto cardiotónico de la Estrofantina, puede tener diferentes y con frecuencia muy complicados caracteres. Las formas principales de interrelación del efecto combinado, se les puede presentar como las formas más frecuentes de isobolas.

En las condiciones de la terapia combinada de la insuficiencia cardíaca con los glicósidos cardíacos, pueden producirse prácticamente todas las formas de interrelaciones presentadas en esta ilustración clásica, si analizamos los resultados de la interacción según el test de la toxicidad (desde la potenciación y el sinergismo, hasta el antagonismo absoluto).

Es bien claro que junto a las alteraciones de carácter cuantitativo pueden aparecer nuevas (manifestaciones de) particularidades de la acción de los glicósidos cardíacos en las condiciones de la terapia combinada.

Las etapas más esenciales del estudio de la especificidad de las reacciones a la Estrofantina en las condiciones de la administración con junta con otros preparados son las siguientes:

1. Estudio sobre las modificaciones de la toxicidad y la actividad biológica en tests LD_{50} (en ratones) y UAG (en experimentos con gatos).
2. Estudio sobre la influencia batmotrópica de la Estrofantina (según los datos de la determinación del umbral de excitabilidad y el período refractario del miocardio).
3. Influencia de los preparados sobre el efecto cardiotónico de la Estrofantina según los datos de experimentos crónicos en perros intactos y animales con infarto de miocardio experimental (según los datos del registro de la presión arterial, el pulso y el ECG), y resultados de observaciones clínicas.
4. Análisis del mecanismo de interrelación entre Estrofantina y el preparado en estudio (Véase la tabla I).

TABLA I

NIVELES PRINCIPALES DE LA INTERRELACION POSIBLE DE ESTROFANTINA EN LAS CONDICIONES DE LA FARMACOTERAPEUTICA COMBINADA

<i>Carácter de la acción de Estrofantina</i>		<i>Efecto biológico</i>	<i>Carácter de la acción de la sustancia administrada conjuntamente</i>
<i>Fases:</i>			
<i>La terapéutica</i>	<i>La tóxico</i>		
		I. Cambios de la observación general	
-	-	Movilidad	
	+	Sialismo	
	+	Vómito	
		Actividad biológica	
		II. Influencia en S.N.C. (efecto sedativo)	
+	++	Tono de la inervación colinérgica de corazón	
+	+ -	Tono de inervación adrenérgica de corazón	
		III. Acción inotrópica	
+	++	Acción cronotrópica	
+	+	Acción cronotrópica	
-	++	Efecto batmotrópico	
-	+	Efecto dromotrópico	
-	-	Dinámica de EKG:	
			a) Duración de P-Q
			b) Duración de Q-T
			c) Estado del segmento S-T
			d) Magnitud de onda T
		IV. Cambios bioquímicos en el corazón	
+	++	Gli:ogenogénesis	
-	+	Movilización de los ácidos grasos	
-	-	Desintegración de proteína	
-	-	Intercambio de ATP, CP, ADP	
+	-	Consumo de oxígeno	
+	++	Contenido de K ⁺ (celular)	
		Contenido de Na ⁺	
		Contenido de los ácidos nucleicos	

CONTINUACION TABLA I

		V. Cambios hemodinámicos
+	-	Volumen de la sangre en circulación
+	-	Volumen de choque
+	++	Influencia en el tono de:
-	+	a) Arterias
-	-	b) Arteriolas
+	-	c) Precapilares
+	-	d) Capilares
-	-	e) Venas
+	-	+Presión Arterial
+	++	Velocidad del reflujo de sangre
+	++	Coagulación de la sangre
+	++	Hiperglicemia
+	++	Permeabilidad de membranas
+	-	Centro vasomotor
+	++	
+	+ -	
+	++	
-	+	
-	-	
+	++	

El análisis de los caracteres de la farmacodinámica de la Estrofantina en cada uno de los niveles posibles de la interrelación, puede ser objeto de un informe especial. Quiero aquí solamente subrayar, que en la primera etapa de la investigación se estudian cambios de parámetros que son reunidos en las partes I, II, III y en la parte V (se denotan con el índice X). Para revelar el mecanismo de los principales caracteres de la acción de la Estrofantina, se realizan estudios bioquímicos y algunos instrumentales.

Como resultado de las investigaciones de muchos años, los colaboradores de mi cátedra de la Farmacología hasta este momento, han reunido muchos datos experimentales (Véase la tabla II), los cuales aclaran algunos aspectos de este problema.

Los datos sobre la influencia de una serie de sustancias Farmacológicas en la toxicidad y acción cardiotrópica de la Estrofantina, que están presentados en la tabla y algunos materiales publicados, dan ciertas razones para hipótesis previas sobre las particularidades de la acción de Estrofantina, en condiciones de la Farmacoterapia combinada.

TABLA II
 INFLUENCIAS DE ALGUNAS DROGAS SOBRE LA TOXICIDAD
 Y LA ACCION CARDIOTONICA DE LA *ESTROFANTINA*

Preparación	Dosis en mg/kg	Objeto de la Investigación	La dosis promedio mortal de la Estrofantina en el % de la magnitud inicial	Autor	Dosis en mg/kg	Objeto de la Investigación	Efecto cardiotónico	Autor
1	2	3	4	5	6	7	8	9
REMEDIOS ADRENERGETICOS								
Adrenalina	2.5	Ratones	48.0	3				
Noradrenalina	10.0	Ratones	45.0	3				
Neosinefrina	250.0	Ratones	27.5	3				
Guanetidina	20.0	Ratones	160.9	7				
Bretilium	5.0	Ratones	99.1	8	20.0	Ratas	Sin cambios	8
Regitina	14.0	Ratones	85.7	8	20.0	Ratas	Sin cambios	8
Dihidroergotoxina	12.5	Ratones	150.0	3				
REMEDIOS COLINERGETICOS								
Carbocolina	2.5	Ratones	110.0	3				
Atropina	264.0	Ratones	266.5	3				
Hexonio	125.0	Ratones	274.5	3				
ANALEPTICOS								
Pentametilentetrazol	50.0	Ratones	113.7	1	5.0	Perros	Refuerzo	1
	70.0	Ratones	106.1	1				
	5.0	Gatos	109.5	1				
	20.0	Gatos	120.6	1				
Cafeína	400.0	Gatos	72.8	4	8.0	Conejos	Refuerzo	
					18.0	Conejos	Relajación	2
					12.5	Perros	Refuerzo	2

DROGAS ADRENERGICAS

Como se puede deducir de los datos presentados en la Tabla, las dosis subtóxicas de Adrenalina, Noradrenalina y Neosinefrina aumentaba la toxicidad de Estrofantina en más de dos veces. El aumento de la acción tóxica de Estrofantina, bajo la influencia de Catecolamina está determinado principalmente por su influencia catabólica directa sobre la bio-energética del miocardio, lo que se comprueba por la disminución de la toxicidad de Estrofantina en el fondo de la acción de los Adrenobloqueadores (*Gorodinskaya, 1965*).

Probablemente en los cambios de la toxicidad cierto rol desempeña la influencia central de Catecolaminas sobre la inervación eferente del corazón.

La última hipótesis la comprueba indirectamente la disminución de la toxicidad administrando drogas adrenonegativas y colinolíticos (Atropina, Hexonio).

Las sustancias adrenonegativas disminuían la acción de Estrofantina.

La administración conjunta de Estrofantina con Ornid y Fentolamina, según los datos de la Electrocardiografía, no provocan cambios esenciales en la actividad cardíaca.

Los resultados de estas observaciones evidencian que al administrar Estrofantina es necesario contar con la posibilidad de que las drogas adrenonegativas disminuyan la acción cardiotónica del glicósido.

DROGAS COLINOLITICAS

Disminuyen considerablemente la toxicidad de Estrofantina y prácticamente no influyen en su efecto batmotrópico. La disminución de la acción de los glicósidos cardíacos, en particular al administrar los gangliobloqueadores se relaciona con la disminución de la intensidad de la desintegración del glicógeno del miocardio, en el proceso de la acción de dosis tóxicas de los glicósidos.

La presencia del sinergismo en el uso combinado de los glicósidos con Fisostigmina (*Kasarova, 1944; Kirichenko y col., 1968*) y otros colinomiméticos, comprueba el efecto parecido al de la Colina de la influencia de los glicósidos sobre el metabolismo del miocardio.

ANALEPTICOS

Corazol, de acuerdo con los datos presentados en la tabla, disminuye un poco la toxicidad y la actividad biológica de la Estrofantina al inyectar incluso las dosis tóxicas del preparado. Solamente administrando grandes dosis de cafeína, se nota cierta disminución de la tolerancia de gatos respecto a estrofantina. Estudiando la influencia de Corazol (5 mg./Kg.) sobre el efecto cardiotónico de la Estrofantina, en los experimentos con los perros, se observó el aumento de la acción específica de la Estrofantina. Es interesante señalar que aumentando la dosis de cafeína el efecto cardiotónico de ésta disminuye. Sin entrar en la discusión sobre el mecanismo de interrelación de estos preparados, el que fue estudiado en una serie de trabajos realizados en nuestro laboratorio (*Butseva, 1967; Gatzura y col., 1956*). Hay que subrayar que los caracteres establecidos de la acción de Estrofantina merecen el más serio análisis clínico.

Disminución de la toxicidad y actividad biológica de Estrofantina, la nivelación batmotrópica del glicósido, la elevación de la influencia cardiotónica de dosis pequeñas de Estrofantina y aumento de la actividad tóxica de grandes dosis de Estrofantina en normales, y en el caso de Diprasina, Dimedrol, Cortisona, en las dosis sub-tóxicas aumentaban un poco la tolerancia de ratones respecto a Estrofantina. Las dosis activas farmacológicamente, de Diprasina y Dimerol, en los experimentos con conejos no influían considerablemente sobre el efecto cardiotónico de Estrofantina.

Al contrario, la Hialuronidasa aumentaba la toxicidad de Estrofantina de un modo brusco y aumentaba el efecto cardiotrópico del glicósido. La especificidad de la acción de Estrofantina en condiciones de la administración de drogas que influyen en la permeabilidad vascular, dependía en primer lugar de los cambios en la intensidad de la absorción del glicósido, por el músculo cardíaco. Este factor juega un rol importante en la formación del efecto de Estrofantina y debe tomarse en consideración en los tratamientos con los glicósidos cardíacos.

Uno de los problemas importantes del trabajo de este aspecto, es la aprobación clínica de los preparados complejos de Estrofantina con las drogas Analépticas, los coronariodilatadores y otros preparados; la utilidad de la administración de estos preparados está argumentada por nuestras investigaciones y demandada por la práctica.

El estudio clínico sobre el empleo combinado de Estrofantina con preparados coronariodilatadores y sustancias adrenonegativas, que se lleva según nuestras recomendaciones, da resultados positivos.

REFERENCIAS

- BUTSEVA T. A. Sobre la caracterización de la acción combinada del Corazol y la Estrofantina. Tesis, Kurks, 1967.
- DOMBROVSKAYA A. M. Materiales de la 2da. Conferencia de Farmacólogos de la URSS. p. 106, 1965.
- EGOROV A. N., SOCOLOV V. V. Materiales de la 9a. Conferencia Científica p. 142, Kéménovo, 1965.
- GATZURA V. V., NICOLAEV V. I. Boletín de Biología y Medicina Experimental, 42 11, 1956.
- GATZURA V. V., BANDURINA L. A. *Farmacología y Toxicología*, 18, 1, 1965.
- GORODINSKAYA V. G. Materiales de la 2da. Conferencia de los Farmacólogos de la URSS p. 95, Moscú, 1965.
- GUREVICH A. S. Materiales de la 32a. Conferencia Científica p. 49, Kursk, 1968
- KASAROVA M. V. *Farmacología y Toxicología*, 7, 6, 1944
- KIRICHENKO, M. T., BIRUKOVA, A. I.: Materiales de la 9a Conferencia Científica p. 138 Kémérovov, 1965.
- LIEBE, S., OPITZ, K. *Arch. Kinderheilkunde*, 151, 1, 1956.
- LOUBATIERES, A. y COLS. *Compt Rend. Soc. Biol.*, 160, 8-9, 1966/1967.
- MAKUCHENKO, S. V.: Materiales de la 32a. Conferencia Científica p. 49, Kursk, 1968.
- MECHERIANOV, A. N.: Problemas de la cardiología experimental y clínica, Kursk, 1968.
- OGANESIÁN, T. N., LOGUNOVA, G. V.s Materiales de la 32a. Conferencia Científica p. 63, Kursk, 1968.
- SAPOZHKO, A. V.: Problemas de la cardiología experimental y clínica, Kursk, 1968.
- SASYKIN, G. S.: Materiales de informes de la 6a. Conferencia Científica p. 143, Kémérovov, 1964.
- SASYKIN, G. S.: Materiales de informes de la 7ma. Conferencia Científica p. 195, Kémérovov, 1965.
- SASYKIN, G. S.: Problemas de la cardiología experimental y clínica p. 156, Kursk, 1968.
- SCALABRINO R., PASQUARELLO, G. *Med. Internaz.* 63, 11, 1955.
- SHINAKOV, V. G.: Tesis de informes de la 30a. Sesión Científica p. 72. Kursk, 1965.
- ZHELEZNIKOVA, N. E.: Materiales de la 32a. Conferencia Científica p. 30, Kursk, 1968.