

## *Farmacología de Drogas Antiarrítmicas*

Por el Dr. V. V. GATZURA

Las investigaciones en el terreno de la farmacología de las drogas antiarrítmicas fueron estimuladas, en gran medida, por el desarrollo de la cirugía cardíaca y la necesidad de completar el grupo de las drogas antiarrítmicas, que no son numerosas. Hasta el momento presente en la práctica clínica se utilizan tan sólo la quinidina, la procainamida y el cloruro de potasio, y esta circunstancia no puede menos que provocar la insatisfacción de un cardiólogo, tanto más que la utilización de estos preparados no da el efecto deseado. En los últimos 6-8 años se estableció la actividad antiarrítmica de muchas sustancias medicinales con distintos puntos de aplicación de su acción (Fig. 1). Se descubren nuevos grupos de drogas que ejercen una acción antiarrítmica. Se han propuesto y puesto en práctica, nuevos procedimientos metodológicos de estudio sobre la actividad de estas drogas.

Gran importancia revisten las investigaciones de las fases de la excitabilidad del corazón al sincronizar la transmisión de la irritación con el diente del ECG 19 (Fig. 2). El estudio sobre la actividad batmotrópica de las sustancias medicinales con ayuda de esta metodología en los experimentos sistemáticamente rea-

lizados en animales intactos, y con la patología experimental, permite obtener datos objetivos sobre la dinámica de la excitabilidad del miocardio. La metódica de la investigación de las modificaciones en las fases de excitabilidad cardíaca conjuntamente con las influencias medicinales será, sin duda, una etapa importante en el desarrollo ulterior de las investigaciones en la farmacología de las drogas antiarrítmicas.

Al estudiar la acción de las sustancias medicinales sobre la excitabilidad del miocardio, desempeñan un papel importante en la investigación de los caracteres de la acción de los preparados antiarrítmicos, los aspectos farmacoterapéuticos. Con este fin se emplean actualmente distintos métodos en la modelación de la patología de la actividad rítmica del corazón: 1) las arritmias provocadas por la irritación eléctrica del corazón;<sup>8</sup> 2) las arritmias que son provocadas por las drogas farmacológicas (acetilcolina<sup>51/56</sup>, aconitina<sup>8/ B' > 77 > 79'</sup>, cloruro de calcio,<sup>91</sup> cloroformo, ciclopropano y otros narcóticos,<sup>81</sup> adrenalina,<sup>51</sup> glicósidos cardíacos,<sup>67</sup> prednisolona<sup>73</sup> y otras sustancias; 3) las arritmias provocadas por la ligadura de las arterias coronarias o por afecciones locales del miocardio<sup>10'</sup> <sup>68</sup>; 4) las arritmias de origen reflejo<sup>18'</sup> <sup>59</sup>; 5) las arritmias del origen central<sup>2-</sup> <sup>65</sup>; 6) la arritmia en la hipotermia artificial.

---

3 Profesor Doctor en Ciencias Médicas Instituto de la Medicina, Kursk, URSS. CNIC, Farmacología, Habana, Cuba.

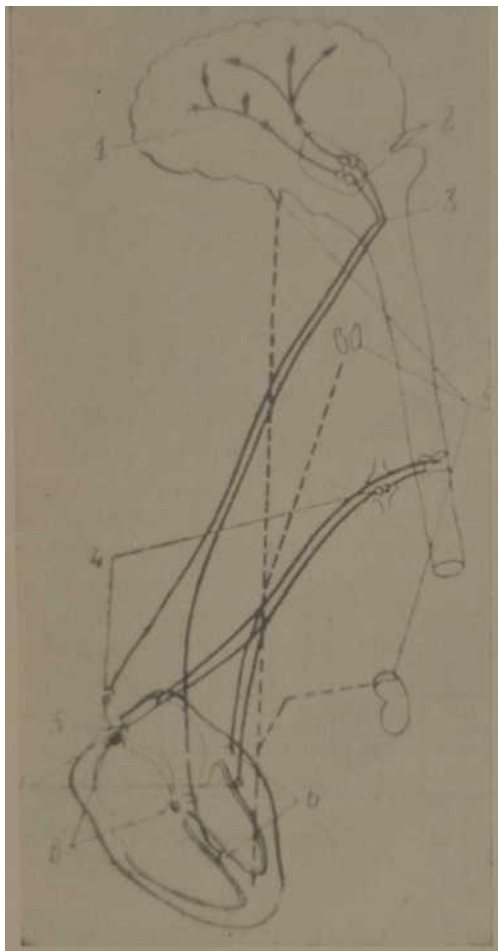


Fig. 1.—Sitios de acción de las drogas anti-arrítmicas.

- 1— regulación cortical de la actividad rítmica del corazón.
- 2— Impulso aferente y eferente a nivel de los ganglios corticales.
- 3— núcleos de los nervios vagóles.
- 4— ganglios de los nervios vagóles eferentes.
- 5— sistemas colinérgicos del corazón.
- 6— formaciones receptoras del corazón.
- 7— sistemas adrenergicos del corazón.
- 8— influencia directa sobre la excitabilidad de las estructuras del corazón
- 9— regulación hormonal y otros tipos de regulación de la excitabilidad del corazón.

Los resultados de los trabajos más importantes de los últimos años, dedicados al estudio sobre la actividad antiarrítmica de nuevas sustancias medicinales, se presentan en el cuadro I.

#### *Actividad antiarrítmica de drogas neuropléjicos*

Un grupo de alcaloides de la *rautwolfia* ejerce una notable acción antiarrítmica. El mecanismo de la influencia batmotrópica negativa de estos alcaloides es muy complejo. Está determinado, por una parte, por la acción directa de las preparaciones

sobre la excitabilidad del miocardio y, por otra parte, por la eliminación o debilitamiento de influencias patológicas reflejas sobre el corazón, que se desarrollan según el tipo de reflejos cardiocardiales con la irritación eléctrica del miocardio o su isquemia aguda.<sup>61</sup> Los datos experimentales sobre la perspectiva de la utilización de la serpentina y de los alcaloides de la ajmalina se comprobaron en la práctica clínica.<sup>70</sup>

El estudio sobre la actividad antiarrítmica de los derivados fenotiacínicos mostró su gran eficacia en las distintas formas de arritmias. El más

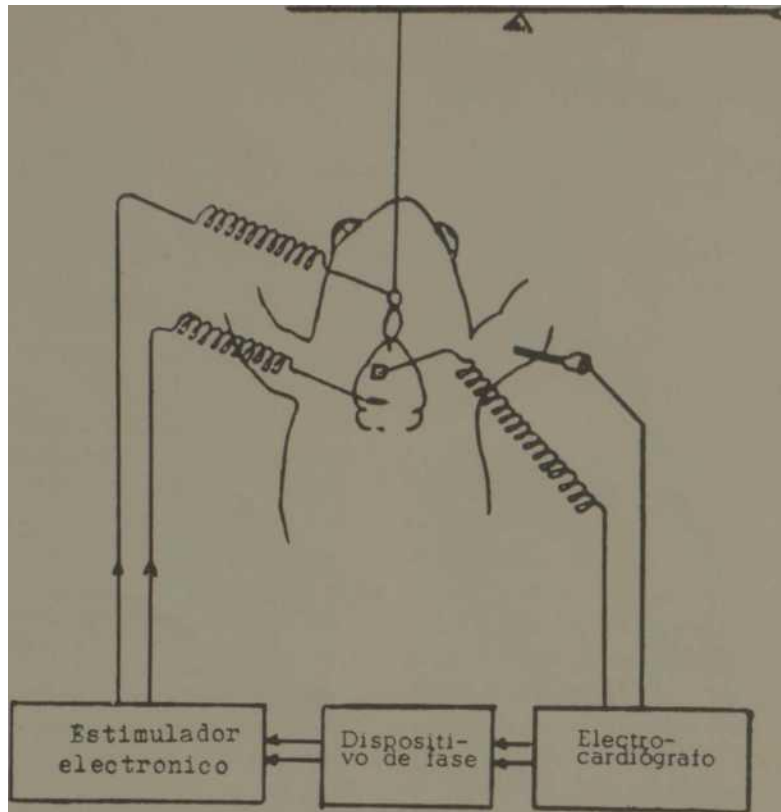


Fig. 2.A.—Esquema del equipo para estudiar el umbral de la excitabilidad del corazón.

**P**



Fig. 2-B. Posición del electrodo en el corazón del conejo.

CUADRO I  
ACTIVIDAD ANTIARRITMICA DE ALGUNAS DROGAS NEUROTROPICAS

N	Denominación de la preparación	Dosis o concentración	Objeto y metódica del estudio	Efecto	Bibliografía
			—Drogas neuroplégicas—		
1	Serpajmalina	4 mg/Kg	Corazón aislado de conejo.	Eliminación de la fibrilación	62
2	Alcaloides de Aimalina	25-100 mkg/Kg	Corazón de perro. Fibrilación provocada por la irritación eléctrica.	" "	
3	Serpentina	200 mkg/Kg		" "	76
4	Ajmalina	50 mg/Kg	Observaciones clínicas.	Eliminación de la extrasistolia ventricular.	
5	"	5-8 mg/Kg	Perros. Ligadura de la rama anterior descendente.	Disminución de la extrasistolia ventricular.	61
6	"	1.5-5 mg/Kg	Perros.	Eliminación de las arritmias auriculares y ventriculares.	15
7	Serpentina	3-8 mg/Kg	Perros. Ligadura de la rama descendente anterior.	Recuperación del ritmo sinusal en 5 casos de los 8. Disminución de extrasistolia ventricular.	61
8	Aminasina	5-15 mg/Kg	Perros. Ligadura de la rama descendente.	Disminución de la cantidad de extrasístole en el 70-100%.	33
9	"	2-3 mg/Kg	a. Arritmia por aconitina. b. Arritmia provocada por la irritación. c. Arritmia provocada por el cloruro de calcio.	a. Disminución de la arritmia. b. " " c. Prevención de la arritmia	9
10	Mepasina	5 mg/Kg	a. Arritmia por aconitina. b. Arritmia provocada por la irritación eléctrica. c. Arritmia provocada por el cloruro de calcio.	a. Prevención de la arritmia b. Disminución considerable de la arritmia. c. Disminución de la arritmia.	9

N	Denominación de la preparación	Dosis o concentración	Objeto y metodología del estudio	Efecto	Bibliografía
11	Cloracisina	5 mg/Kg		a. Prevención de la arritmia b. " " " c. Efecto no se observa.	
12	Cloracisina	5-10 mg/Kg	a. Aurículas aisladas de conejo. b. Perros. Ligadura de la rama descendente.	a. Disminución de labilidad. b. Eliminación de extrasistolia (la acción más duradera y fuerte que la de quinidina)	26
13	Mianesina	60-110 mg/Kg	Fibrilación provocada por la acetileolina o la irritación eléctrica.	Eliminación de fibrilación	52
14	Ortometilcilisina	1-5 mg/Kg	a. Perros. Arritmias en aurículas provocadas por la corriente eléctrica. b. Perros. Arritmia ventricular provocada por ouabaina y digital.	a. Es más eficaz que la quinidina, la procainamida y la benadrilina. b. Eliminación solamente de extrasistolias de origen nodal.	47
15	Amotrifeno, es decir, miordil (clorhidrato) 3-dietilamina 2,3 (4-metiloxifenil) de propano		Aurículas aisladas de conejo.	Es más eficaz que la quinidina (en 3.5-4 veces) y la procainamida en 8 veces.	49
16	Amotrifeno	a. 2-16 mg/Kg b. 2-18 mg/Kg	a. Perros. Determinación de labilidad del corazón. b. Perros. Arritmia provocada por los glicósidos cardíacos.	a. Prolongación del período refractario del corazón. b. Recuperación del ritmo sinusal.	43
—Drogas colinolíticas—					
17	Atropina	a. $10^{-2}$ - $10^{-6}$ b. 5-10 mg/Kg	a. Aurículas aisladas de conejo. b. Arritmia por aconitina.	a. Disminución de la labilidad. b. Prevención de la arritmia.	37
18	Hexonio	a. $10^{-4}$ - $10^{-6}$ b. 0.05-5mg/Kg		a. Efecto no se observa. b. Prevención de arritmia.	
19	TEA	a. $10^{-4}$ - $10^{-6}$ b. 0.05-5mg/Kg		a. Efecto no se observa. b. Prevención de arritmia.	

N	Denominación de la preparación	Dosis o concentración	Objeto y metodología del estudio	Efecto	Bibliografía
20	Atropina		Fibrilación de las aurículas del perro provocada por la acetilcolina o la irritación eléctrica.	Disminución de la duración de la fibrilación.	33
21	TEA			El mismo efecto.	
22	Atropina	0.05 mg/Kg	Perros. Ligadura de la rama descendente.	Disminución o eliminación de la extrasístolia.	11
23	Espasmolitina		Fibrilación de los ventrículos: a. con ligadura. b. quitando la ligadura de la rama anterior descendente.	a. Disminución de fibrilación en un 7% b. " " " " " 2%	72
24	Pentamina			a. " " " " " 13% b. " " " " " 19%	
25	Espasmolitina		Aurículas aisladas de conejo.	0.5 actividad en comparación 2.0 con la quinidina (en cantidades 7.4 equimoleculares)	46
26	Benzacina				
27	$(C_6H_5)_2C(OH) \begin{matrix} (CH_3)_2CH \\ COOCH_2CN_2N \\ (CH_3)_2CH \end{matrix}$				
28	Dactil (cloruro de piperidolato)	0.3-0.6 mg/Kg	Perros. Arritmia con la hipotermia.	Eliminación brusca de fibrilaciones de los ventrículos en las operaciones en el corazón.	35
29	Esparteína	10 mg/Kg	Enfermos. Vibración de los ventrículos durante las operaciones en el corazón.	Eliminación de vibraciones en 3 casos de los 6.	48

N	Denominación de la preparación	Dosis o concentración	Objeto y metódica del estudio	Efecto	Bibliografía
—Drogas adrenalíticas—					
30	Dihidroergotoxina	10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-6</sup> 0.5-5 mg/Kg	a. Aurículas aisladas de conejo. b. Arritmia por aconitina.	Disminución de la labilidad. Efecto no se observa.	23
31	"	0.01 mg/Kg	Perros. Ligadura de la rama descendente.	" " " "	13
32	"	4.10 <sup>-7</sup> , 2.10 <sup>-7</sup>	Aurículas del corazón aislado de gato.	Disminución de la labilidad con un alto nivel inicial, el aumento con un bajo nivel inicial.	14
33	Guanetidina	1 mg/Kg	Perros. Ligadura de la rama anterior descendente.	Disminución de la arritmia en 15 de los 20 experimentos.	28
34	Guanetidina	10 <sup>-6</sup>	Aurículas del corazón aislado de gato.	Disminución de la labilidad con el alto nivel inicial, aumento con un bajo nivel inicial.	7
35	Dibencilina		Perros. a. Arritma con la ligadura de la rama descendente. b. Arritmia por aconitina.	a. Disminución de la taquicardia ventricular. b. Disminución brusca de la arritmia.	55
36	Regitina			a. El mismo efecto. b. " " "	
37	"		Fibrilación de ventrículos: a. Con la ligadura de la rama descendente. b. Quitando la ligadura.	a. Aceleración en un 6%. b. Disminución en un 34%.	72
38	Fentolamina	4 mg/Kg	Corazón de rana <i>in situ</i> .	Subida del umbral en un 539%	31
		10 <sup>-6</sup>	Corazón aislado de rana.	Subida del umbral en un 593%	
		5 mg/Kg	Experimento crónico en conejo.	Subida del umbral en un 580%	

N	Denominación de la preparación	Dosis o concentración	Objeto y metódica del estudio	Efecto	Bibliografía
39	Ornid	4 mg/Kg 10 <sup>-6</sup> 5 mg/Kg	Corazón de rana <i>in situ</i> . Corazón aislado de rana. Experimento permanente en conejos.	Subida del umbral en un 306% Subida del umbral en un 421% Subida del umbral en un 398%	31
40	Apresina			a) Aceleración en un 11% b) Disminución en un 27%	
41	Priscool			c) Aceleración en un 49% d) Disminución en un 38%	
			—Sustancias anestésicas— —locales—		
42	Pascaina	10 mg/Kg	a. Arritmia del corazón de rana que se provoca por la corriente eléctrica. b. Arritmia por aconitina en ratas.	a. Prevención de arritmia. b. Efecto no se observa.	26
43	Procainamida	800 mg/Kg		a. Prevención de arritmia. b. Disminución de arritmia.	
44	Oxinovocainbenzoato				
45	Oxilupicaina clorhidrato	20 mg/Kg		a. Disminución considerable de arritmia. b. Disminución en un 13%	
46	Procaina		Fibrilación de los ventrículos:		72
47	Xilocaina		a. Con la ligadura de rama descendente. b. Quitando la ligadura.	a. Aceleración en un 7% b. Disminución en un 21%	
48	Cocaina		Aurículas aisladas de conejo.	Actividad en comparación con la quinidina.	46
49	Dicaina			5.6           "           " 11.5          "           "	
50	Fenacaina			4.2           "           "	



grande interés de todas estas preparaciones está representado por las sustancias que ejercen una influencia hipotensora débil, pues en el caso del efecto depresor brusco se excluye o se dificulta mucho la posibilidad de su utilización en la práctica cardiológica.

La cloracisina pone también cualidades positivas en este aspecto, como la demuestran las investigaciones experimentales <sup>9'2B'</sup> Esta preparación ejerce acción directa depresora sobre la excitabilidad del miocardio. Es más eficaz que la quinidina en el caso de la alteración del ritmo por insuficiencia coronaria, lo que es, por lo visto, una consecuencia de su acción coronariodilatadora y neurotrópica.

Junto con estas propiedades de la cloracisina, merece atención el hecho de la falta total del efecto en las arritmias provocadas por el cloruro de calcio, lo que puede relacionarse con la débil acción adrenolítica de la preparación en comparación con la aminosina. Esta circunstancia tiene una cierta importancia en la elaboración de indicaciones para la utilización de la cloracisina en la práctica clínica.

Comportan cierto interés los datos sobre la acción antiarrítmica y algunos otros preparados del tipo de acción *neuropléjica*. Sin embargo, el espectro amplio de su influencia y lo considerable que son los efectos secundarios provocan la reserva, bien justificada, de los cardiólogos en lo que respecta al tratamiento de las arritmias que se acompañan por notable insuficiencia del sistema cardiovascular. La alteración del complejo formado por reacciones compensadoras adaptativas puede provocar, utilizando drogas antiarrítmicas del tipo neuropléjico de acción, alteraciones serias del estado funcional del sistema cardiovascular.

Debido a esta circunstancia, el empleo de drogas neuropléjicas en la clínica, debe llevarse a cabo tomando en consideración la influencia polifacética de este grupo de drogas sobre el organismo, lo que requiere un estudio detallado del mecanismo de su acción antiarrítmica y el análisis profundo de las posibilidades de la utilización de este efecto en la práctica clínica.

#### *Acción antiarrítmica de las drogas colinolíticas*

Entre las preparaciones que influyen sobre los sistemas colinorreactivos, se granjearon la mayor estimación la atropina y los derivados del ácido defínico. Las sustancias gangliobloqueadoras, en virtud de su acción hipotensora brusca, pueden representar interés tan sólo en los casos de una gran diferencia entre dosis antiarrítmica y dosis que provocan la acción gangliobloqueadora completa.

La influencia antiarrítmica de la atropina se estimó hasta hace poco tan sólo como la consecuencia de la eliminación de la acción central depresora del nervio vago sobre el automatismo del nódulo sinusal. Los datos sobre la influencia de la atropina en la magnitud del período *refractario* de las aurículas aisladas de conejo descubren un aspecto nuevo de la acción de este preparado sobre la excitabilidad cardíaca.

Los experimentos realizados al estudiar la acción batmotrópica de la atropina en el perro con infarto miocárdico provocado experimentalmente<sup>141'12'</sup> demostraron que la exclusión de las estructuras M-colinorreactivas del corazón ejerce un efecto antiarrítmico constante solamente al 2"-3-días después de ligada la rama anterior descendente de la arteria coronaria izquierda, es decir, en el período en que, en calidad de

factor principal del mecanismo del desarrollo de la arritmia, se presentan las influencias cardiocardiales, las que se realizan a través de los nervios vagales. En las primeras 24 horas después de ligadas las arterias coronarias, es probable que la arritmia esté relacionada con las alteraciones de la excitabilidad del miocardio, principalmente de génesis intracardial. En este período la atropinización es poco eficaz. Es de interés lo que, en las condiciones del experimento agudo, la exclusión de nervios vagales por la atropina puede, cuando no se observa la arritmia, provocar la eMrasistolia ventricular.<sup>12</sup> En la serie de los derivados del ácido difenilacético estudiando su actividad antiarrítmica se estableció una relación estrecha entre la estructura de estas combinaciones y la intensidad de su actividad antiarrítmica.<sup>37</sup> Así, al introducir en la molécula de benzacina dos radicales de isopropilo en vez de grupos de metilo en el nitrógeno, la combinación nueva llega a ser 12.5 veces más activa que la espasmolítina, y 3.7 veces más que la benzacina.<sup>46</sup> Las regularidades descubiertas en la correlación entre la estructura y la acción señalan a la gran perspectiva para búsquedas ulteriores de drogas antiarrítmicas entre los preparados de este grupo.

#### *Acción antiarrítmica de las drogas adrenolíticas*

La premisa para el estudio sobre la actividad antiarrítmica de las drogas adrenolíticas estuvo constituida por las ideas sobre la acción batmotrópica positiva de las catecolaminas, así como los datos<sup>55'</sup> (37'<sup>74'</sup>) sobre la secreción de adrenalina y noradrenalina en el caso del infarto de miocardio y algunos otros estados patológicos, a los que se

concede un papel importante en el desarrollo de las arritmias. A favor de las ideas dadas arriba testimoniaron los datos obtenidos anteriormente sobre la prevención eficaz de la fibrilación ventricular en el caso de la isquemia aguda del miocardio, que fue realizada mediante un bloqueo de los ganglios simpáticos por la novocaína<sup>30' 70'</sup>

Los datos del estudio sobre la acción antiarrítmica de la dihidroergotoxina testimonian que esté preparado solamente en concentraciones relativamente altas ( $10^{-5}$  a  $10^{-6}$ ),<sup>23</sup> provoca alguna baja de labilidad en las aurículas del conejo. En concentraciones más bajas ( $4 \cdot 10^{-7}$  a  $2 \cdot 10^{-7}$ ) se observó la acción amfotérica de la preparación —con el alto nivel inicial de la labilidad de las aurículas del corazón aislado del gato, su excitabilidad disminuía, con el bajo nivel se elevaba.<sup>14</sup> Resultados análogos fueron obtenidos estudiando la guanetidina.<sup>7</sup>

Como se deduce de los datos presentados en el cuadro, la dihidroergotoxina no da el efecto marcado reproduciendo arritmias en el experimento. Información de Harris et al, acerca de la actividad antiarrítmica de la regitina en el caso de ligar la rama anterior descendente de la arteria coronaria izquierda en perros está en contradicción con los resultados del trabajo detallado de Parrish et al.,<sup>72</sup> que señalan la poca eficacia de la regitina como medio para evitar la fibrilación ventricular ligando la rama descendente. Es interesante señalar que la aregitina, la apresina y el priscol, siendo preparados poco eficaces en el caso de la fibrilación provocada por la ligadura de la rama anterior descendente, deprimen las fibrilaciones que se desarrollan cuando se quita la ligadura de la rama descendente.

En lo que se refiere a la guanetidina, los datos experimentales obtenidos en los

experimentos realizados en los perros con infarto de miocardio provocado experimentalmente señalan su marcada influencia antiarrítmica sobre la fase de baja de la tensión arterial.<sup>28</sup> Esta particularidad de la acción del preparado puede resultar muy valiosa para la clínica en los casos de alteraciones de la actividad rítmica del corazón, que se desarrollan en el fondo de la hipertensión arterial.

#### *Acción antiarrítmica de los anestésicos locales*

En el proceso de buscar los sustitutos de la quinidina, Dawes<sup>40</sup> estableció que las combinaciones que incluyen el grupo aromático relacionado con la agrupación principal por medio de grupos de alcohol o ketón o mediante el vínculo etéreo, ejercen una acción similar a la de quinidina. El grupo activo entre las combinaciones de esta estructura fue el correspondiente a los anestésicos locales. El estudio sucesivo de este grupo de sustancias demostró que entre la fuerza de la acción anestésica local y la acción similar a la de quinidina, existe cierto paralelismo. Sin embargo, hay que hacer notar que a pesar de la alta actividad similar a la de quinidina establecida en los experimentos realizados con aurículas aisladas, los anestésicos locales, según los datos del experimento farmacoterapéutico, resultaron poco efectivos en el caso de la arritmia por aconitia y la fibrilación ventricular provocada por la ligadura de la rama anterior descendente de la arteria coronaria izquierda en los perros.<sup>72</sup> La utilización de anestésicos locales está limitada por la circunstancia de que la alta toxicidad y el carácter de la acción resorbedora de tales sustancias como la dicaína, la cocaína, no permite utilizarlas en

la práctica a pesar de que ejercen un mayor efecto similar al de quinidina.

Las búsquedas de preparaciones poco tóxicas con un espectro de acción más estrecho condujeron a la investigación detallada de la novocainina, que actualmente se considera como el medio más eficaz en el caso de las arritmias ventriculares.<sup>27</sup>

Las investigaciones farmacológicas y la síntesis de nuevas combinaciones a base de anestésicos locales (que contienen flúor y otros) constituyen sin duda una dirección perspectiva de búsquedas de nuevas preparaciones antiarrítmicas eficaces.

#### *Efecto antiarrítmico de sustancias de tipo protoplasmático de acción general*

A este grupo de sustancias pertenecen convencionalmente las preparaciones que ejercen una influencia depresora notable sobre la excitabilidad del miocardio. Esta circunstancia no excluye otros puntos de aplicación de la acción de drogas (tipo quinidina) y testimonian indirectamente sobre el estudio insuficientemente profundo del mecanismo de su acción antiarrítmica.

La síntesis de la cloroquina, un derivado de la 4-aminoquinolina con el radical de dietilaminobutil, próxima a la agrupación principal de los anestésicos locales, provocó la aparición de una serie de trabajos clínicos dedicados al estudio sobre su actividad antiarrítmica<sup>25, 44</sup>. Sin embargo, este preparado, a pesar de su efecto clínico bastante alto, no llamó la atención de los cardiólogos. Lo mismo pasó con la cardioquina (quinidinogalacturonato) que, según los datos de Halpern et al,<sup>53</sup> resultó menos tóxica que la quinidina.

Son muy interesantes los datos acerca de la acción antiarrítmica del hidroxidion (a),<sup>34</sup> el

que en los experimentos con perros y simios eliminaba las vibraciones de las aurículas y contribuía a la normalización del ritmo en el caso de la taquicardia ventricular. El hidroxidión es la primera droga narcótica, similar por su estructura a los agentes biológicos naturales. A pesar de la similitud con los corlicosteioides, el hidroxidión (viadril) no ejerce acción estrógena ni andrógena. Los anestesiólogos observaron la ausencia constante de alteraciones en la actividad rítmica del corazón incluso utilizando grandes dosis de la preparación.<sup>80</sup> Los trabajos señalados arriba, así como los datos acerca de la actividad antiarrítmica de los electrólitos<sup>82</sup> y algunos espasmolíticos de la serie de la isocolina (paveril)<sup>71</sup> testimonian sobre la utilidad de búsquedas ulteriores de drogas, que disminuyan directamente la excitabilidad del miocardio.

Las preparaciones de este tipo de acción son insustituibles en la terapéutica de las arritmias ventriculares, cuando al factor principal de su desarrollo es la génesis local del impulso ectópico.

#### *Acción antiarrítmica de los metabolitos*

Está muy difundida la opinión de que en la base de la alteración de la excitabilidad del miocardio están las modificaciones del metabolismo en la zona de focos de excitación ectópica; por ello parecen lógicos, aunque un poco tardíos los intentos de la terapéutica patogenética de las alteraciones de la actividad rítmica del corazón por las preparaciones que son productos del metabolismo del músculo cardíaco.

Los que más llamaron la atención fueron los metabolitos de intercambio de hidratos de carbono.

Estudiando la actividad antiarrítmica del TFA con la ligadura de la rama descendente de la arteria coronaria izquierda en perros, el efecto positivo visible no fue revelado<sup>29'</sup><sup>72</sup>; sin embargo, el producto primario de la fosforólisis del glicógeno-glucoso-l-monosfósforo-éter (éter de Kori) según los datos clínicos, resultó eficaz en algunas formas de arritmias. Los datos clínicos testimonian también sobre la actividad antiarrítmica de la coarboxilasa.<sup>38</sup> Este fermento contribuye a la baja de la cantidad excesiva del ácido pirogalactoso en la sangre, la que se observa en el caso de las arritmias que se desarrollan en la cardioesclerosis y la insuficiencia cardíaca. La particularidad valiosa de esta preparación es la ausencia de la acción negativa sobre el trabajo del corazón, lo que permite utilizarlo en el caso de la descomposición grave del sistema cardiovascular.<sup>1</sup>

Según los datos de V. Levaniuk,<sup>71</sup> el lactato de sodio posee cierta actividad antiarrítmica. La influencia positiva de esta preparación en el caso de las arritmias por insuficiencia coronaria se relaciona principalmente con su acción coronariodilatadora; se puede suponer que el efecto negativo del ácido pirogalactoso, que no se desagrega activamente, está relacionado con la baja relativa de la cantidad del ácido láctico, que es el regulador humoral del tono de los vasos.

El establecimiento de alteraciones de la actividad fermentativa de la transaminasa, en el caso del infarto de miocardio, estimuló el estudio sobre la acción curativa de los aminoácidos que toman parte en los procesos de reanimación. Hay alguna información sobre la influencia positiva de las sales del ácido esparagínico<sup>\*50/69</sup> y la guanidina<sup>70</sup> en el curso del tratamiento de infarto de miocardio. Los datos experimenta

les testimonian también sobre cierta actividad antiarrítmica del ácido *glutámico*.<sup>21</sup> Las observaciones dadas arriba, así como los resultados del estudio sobre la acción de la *arginina* en la labilidad de las aurículas del corazón aislado del gato,<sup>2</sup> no revelaron la notable acción batmotrópica negativa de los aminoácidos. La ausencia del efecto se puede relacionar con que la metodología de las investigaciones en la mayoría de los casos excluía la posibilidad de la manifestación de la acción curativa de los aminoácidos, pues su influencia positiva podría ser revelada tan sólo en el período de alteración de los procesos de reanimación de los aminoácidos en la zona de la isquemia del miocardio.

*Acción antiarrítmica de los inhibidores de mono am oxidasa y las preparaciones hormonales*

La utilización exitosa de los inhibidores de la monoaminooxidasa en la insuficiencia cardíaca originó el estudio sobre la actividad antiarrítmica de estas combinaciones.<sup>31'</sup>

Es interesante hacer notar que la acción antiarrítmica de estas combinaciones revelada en los experimentos no tiene paralelismo con su acción depresora sobre la monoaminooxidasa.<sup>21</sup> Así pues, el mecanismo de la acción antiarrítmica no puede estar relacionado directamente con la influencia específica de los inhibidores de la monoaminooxidasa. Por otra parte, existe la opinión que relaciona la influencia positiva de los inhibidores de la monoaminooxidasa, en el caso del infarto de miocardio, solamente con la depresión de la actividad de la monoaminooxidasa. Para aclarar la esencia del efecto antiarrítmico de los inhibidores de la monoaminooxidasa se cree útil la investigación de la acción directa

de las combinaciones de este tipo sobre la labilidad de miocardio.

Gran interés despertó últimamente la información de una serie de investigadores<sup>42' 7' 83</sup> acerca de la notable acción antiarrítmica de la ocitoxina. Estas investigaciones y datos sobre la acción batmotrópica de la DOCA y el esteroide sintético espirolactona<sup>40</sup> son, por lo visto, el comienzo de una serie de grandes trabajos dedicados al estudio de la acción antiarrítmica de las preparaciones hormonales y otras drogas que regulan el metabolismo de corazón. Se puede suponer que la DOCA, que provoca el déficit de potasio en el organismo, resultará poco útil para la clínica en calidad de droga antiarrítmica; sin embargo, la espirolactona, desde este punto de vista, presenta un buen futuro, pues junto con la prolongación del período refractario de las aurículas del corazón, la preparación contribuye a la acumulación del potasio en el organismo. Esta particularidad de la acción de la espirolactona se considera muy útil en el aspecto clínico.

*Acción batmotrópica de algunas drogas farmacológicas que se utilizan en la terapéutica del infarto agudo del miocardio*

Evaluando el efecto batmotrópico de las preparaciones enumeradas más arriba desde el punto de vista de su posible acción colateral sobre la actividad rítmica del corazón, hay que subrayar las diferencias esenciales en el mecanismo de la realización de su influencia.

Debido a que la forma principal de las observaciones en nuestros experimentos fue la extrasístolia ventricular y la taquisístolia, a continuación se presentan esquemáticamente los facto-

res patogenéticos principales que determinan el desarrollo de estas arritmias (véase la figura 3).

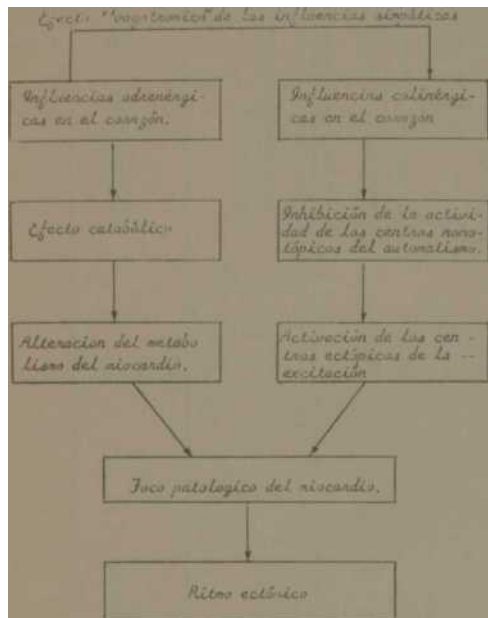


Fig. 3. — Factores patogenéticos principales que determinan el desarrollo de las alteraciones de la excitación de los ventrículos.

Una condición del desarrollo, o la causa directa de la extrasistolia, es la heterogeneidad de las estructuras del miocardio o, como lo determinan los clínicos, la presencia del foco patológico en el miocardio. Los factores, que redoblan la heterogeneidad, contribuyen al desarrollo de las arritmias, lo que es el resultado del acercamiento entre el potencial de la tranquilidad de la célula del foco del impulso ectópico y su umbral de potencial (Goffman, Kreinfeld, 1962).

El análisis del material experimental demuestra que juega un papel muy

esencial en el desarrollo del efecto batmotrópico el tipo colinolítico de la influencia de las sustancias farmacológicas sobre la actividad de los centros noinotópicos del automatismo. En particular, la atropina posee una acción notablemente antiarrítmica en el caso del infarto agudo en perros y disminuye de un modo brusco el efecto arrítmico de la adrenalina (véase el cuadro). La inyección de mesatona, que tiene la fase débilmente marcada de la acción 'vagus" en comparación con otras catecolaminas, se acompaña también por el desarrollo menos constante de la extrasistolia. Con la presencia del efecto vagotrópico está relacionado el aumento de las arritmias en el caso de la isquemia aguda del miocardio y bajo la influencia de la dietifena (véase el cuadro).

Así pues, este rasgo de la farmacodinamia de las preparaciones señala la posibilidad de redoblamiento de las alteraciones del ritmo, lo que debe tomarse en consideración en la práctica clínica de cardiólogo.

Las investigaciones sobre la influencia de la estrofantina en el umbral de la excitabilidad del miocardio reveló las dos fases de la acción del glicósido: elevación del umbral con la influencia de dosis pequeñas, y la baja al administrar las dosis tóxicas.

Esta regularidad de la acción de la estrofantina sobre la excitabilidad del corazón se comprueba por los datos acerca de la dinámica del potasio intracelular en el curso de tratamiento por e6te glicósido y los resultados de las observaciones sobre los animales con infarto de miocardio experimental. Hay que subrayar que los datos analíticos sobre la influencia de las sustancias farmacológicas en el umbral de la excitabilidad del miocardio permiten reve-

CUADRO II

INFLUENCIA DE ALGUNAS DROGAS FARMACOLOGICAS QUE SE UTILIZAN EN LA ITABILIDAD DEL CORAZON  
AGUDO DEL MIOCARDIO SOBRE LA EXC TERAPEUTICA DEL INFARTO

Preparacion	No. de exper.	Dosis en mg/kg o concentrac.	Objeto de la investigaci3n	EFECTOS		Autor
				Cambios en el umbral de la excitabilidad en el % del valor inicial	Influencia sobre el ritmo	
Estrofantina.	12	1.0	Coraz3n de rana in situ	- 61.4		4
	12	0.4	" " " " "	+ 40.5		
	9	0.2	" " " " "	+ 36.8		
Erisimina	6	0.013	Perro. Isquemia aguda del miocardio		Arritmia en 3 exper.	12
Gomfotina	13	0.009	" " " " "		Arritmia en 5 exper.	
		0.013	" " " " "		Arritmia en 4 exper.	
					Disminuci3n de arritmias en 2 experimentos	
Cimarina	6	0.016	" " " " "		No se observan cambios	
Adrenalina	12	0.02	Perros. Isquemia aguda del miocardio (en el fondo de la atropiniazaci3n)		Arritmia en 1 exper.	22
	15	0.004	Perro. Isquemia aguda del miocardio		Arritmia en 15 exper.	
Noradrenalina	12	0.004	" " " " "		Arritmia en 12 exper.	
Mesatona	16	0.08	" " " " "		Arritmia en 8 exper.	
Atropina	13	0.05	Perro. Infarto agudo		Disminuci3n de arritmias en 2 experimentos	11
Corazol	7	20.0	Coraz3n de rana in situ	- 22.7		4
	14	40.0	Coraz3n de rana in situ	- 46.7		
	8	10.4	Coraz3n aislado de rana	- 24.3		
	7	5.0	Perros. Infarto cr3nico del miocardio		Arritmia en 1 exper.	

Preparacion	No. de exper.	Dosis en mg/kg o concentrac.	Objeto de la investigación	EFECTOS		Autor
				Cambios en el umbral de la excitabilidad en el % del valor inicial	Influencia sobre el ritmo	
Eufilina	10	100.0	Corazón de rana in situ	+ 45.0		20
	15	200.0	" " " " "	+ 80.0		
Dietifena	17	10.0	" " " " "	- 20.0		
	10	50.0	" " " " "	+1920.0		
	12	10.0	Perros, Isquemia aguda del miocardio		Aumento de arritmias	
Papaverina		20.0	" " " " "		Aumento de arritmias	22
Cloracisina		5.0	" " " " "		Disminución de arritmias	
		10.0	" " " " "			
Diprasina		5.0	Corazón de rana in situ	+ 40.0		5
		10.0	" " " " "	+ 80.0		
Dimedrol		5.0	" " " " "	+ 10.0		
		10.0	" " " " "	+ 60.0		
		25.0	" " " " "	+ 106.0		



lar la acción directa de las preparaciones en el aparato nervioso muscular del corazón, lo que es muy importante para la comprensión de la estructura de su acción compleja y polifacética en la actividad rítmica del miocardio.

En particular, es interesante señalar que la acción matmotrónica de la estrofantina, el corazol y las drogas antihistamínicas está determinada, en gran medida, por la influencia directa de las preparaciones sobre la estructura del corazón. Dado el poco espacio de que disponemos, la presente información no permite analizar detalladamente todos los datos experimentales presentados en el cuadro, pero hay que reconocer que las alteraciones bastante esenciales de la excitabilidad del corazón provocadas por los preparados estudiados, merecen la mayor atención.

No hay duda que las investigaciones sobre la acción matmotrónica, tanto de los preparados bien conocidos ya, como de las más nuevas drogas de la farmacoterapia del infarto agudo del miocardio, son muy importantes para la revelación de sus posibles efectos secundarios, y además para el perfeccionamiento ulterior de la terapéutica de la enfermedad isquémica aguda del corazón.

En conclusión, hay que señalar que no se cree posible, ni siquiera superficialmente, comentar los trabajos dedicados al estudio sobre la actividad antiarrítmica de ciertas preparaciones que pertenecen a los más distintos grupos de las drogas farmacológicas. Sin embargo, no cabe duda de que los datos sobre la acción antiarrítmica de la acetazolamida,<sup>33</sup> el clortiasid,<sup>73</sup> las sales del EDTA, las drogas antihistamínicas,<sup>32</sup> la imisina,<sup>50</sup> las preparaciones antiespasmódicas,<sup>60</sup> el ritmo<sup>39</sup>, B1<sup>75\*</sup> el S-3920<sup>51</sup> 8'' el Su-194, - los metoxiderivados de butilamina,<sup>42</sup> la metozamina<sup>88</sup>

y algunos preparados vegetales<sup>02</sup> representan un interés no solamente teórico, sino también práctico.

#### RESUMEN

Se presentan las investigaciones modernas en el dominio de la búsqueda de las nuevas drogas antiarrítmicas y los datos acerca de los métodos más modernos para estudiar su actividad.

En base del análisis de los datos experimentales propios y de la literatura se trazan las futuras vías para la búsqueda de las drogas para el tratamiento de las alteraciones de la excitabilidad cardíaca.

Se someten a análisis especial los resultados obtenidos en el estudio de la influencia batmotrónica de las formas de las drogas que se utilizan en el tratamiento del infarto agudo del miocardio que pueden tener un interés determinado en la práctica farmacológica.

#### SUMMARY

The modern investigations for the search of new antiarrhythmic drugs and data about the most modern methods to study its activity are presented. On basis of the analysis of the experimental data and the literature, the future ways for the search of the drugs for the treatment of the cardiac excitability are outlined. The results obtained in the study of the batmotropic influence of the forms of the drugs used in the treatment of the acute myocardial infarct are presented, which have some predetermined interest in the pharmacological practice.

#### RESUME

On présente les recherches modernes dans le domaine des nouvelles drogues antiarrhythmiques et les données à l'égard (des méthodes les plus modernes pour étudier sa activité. En base de l'analyse des

données expérimentales et de la littérature, on trace les futures voies pour la recherche des drogues pour le traitement des altérations de l'excitabilité cardiaque. On s'occupe à l'analyse spéciale les résultats obtenus dans l'étude de

l'influence batmotropique des formes des drogues qui sont utilisées dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde et qui peuvent avoir un intérêt déterminé dans la pratique pharmacologique.

#### 11 B1. ICACIONES

1. *Hacúmeno, M. S.*: "Kardiología". 1964 N 5, p. 49.
2. — *Bundúrina, L. A.*: "Tésisy dokl. 5<sup>o</sup> naúchnoy konferéncii Kémerovskogo med. in-ta", Kémerovo, p. 80. 1963.
3. — *Bunák, M. A.*: "Farmacología y Toxicología", N 5, p. 579.
4. — *Bútséva, T. A.*: "Farmacología y Toxicología", V 30, N 1, p. 26. 1967. *Bútséva, T. A.*: Gúbarev, E. A. "Material; 37<sup>o</sup> naúchnoy Sésii KGMI", Kursk, p. 47.
6. — *Butseva, T. A., Schlicub, T. G.*: "Farmacología v Toxicología". V 32, N 3, p. 281. 1969.
7. — *Vanchacova, S. B.*: En el libro "Materialy y dokl. 6-5- naúchnoy konferéncii Kémerovskogo medicínskogo instituta", Kémerovo, N. 1, p. 105. 1964.
8. — *Vdenéeva, S. /.*: "Farmacología y Toxicología". N 5, p. 3. 1955.
9. — *Vijlájev, Y. /.*: Kavérina, N. B. En el libro "Novie dánnie po farmacológii y klinike prosvódnij fenotiasinovogo riada", p. 97. M. 1958.
10. — *Gatsura, V. V.*: Tésisi dokl. 11<sup>o</sup> konferéncii filiála Yuga RSFSR Vsesoyúsnogo ob-va fisiólogov, bioquímicos y farmacólogos". Stavropol, p. 65. 1956.
11. — *Gatsura, V. V.*: "Biulletín exper. biol." N 5, p. 65. 1957.
12. — *Gatsura, V. V.*: Tésisi dokl. 12<sup>o</sup> konferéncii filiála Yuga RSFSR Vsesoyúsnogo ob-va fisiólogov, bioquímicos y farmacólogos", Voronezh, p. 58. 1958.
13. — *Gatsura, V. V.*: En el libro "Materialy 9<sup>o</sup> Vsesoyúsnoy farmacologúicheskoy conférencii" Sverdlovsk, p. 56. 1961.
14. — *Gatsura, V. V., Bandúrina, N. A.*: "Farmacología v Toxicología", N 2, p. 167. 1964.
15. — *Gendenstein, E. I.*: "Biuletén exper. biol." N 4, p. 71. 1961.
16. — *Goffman, B., Freinfiell, .*: "Electrophysiology of Heart". 1962.
17. — *Levaniúk, V. F.*: "Ouróii kompensátorno vosstanovítelnij procéssov y teclmii y is jóde experimentálnogo infarka miocarda" Avtoreferál diss. kaml. Cliernóvtsi. 1963.
18. *Lii shiz, i.*: "Tésisi dokl. 2<sup>o</sup> seso-vusn. konferéncii palofisiólogov". Kiev. p. 222. 1956.
19. *Medelícnovskiv, A. N.*: "Pal. P'isiul", N 5, p. 68. 1963.
20. — *Mesheriákov, A. N.*: En el libro "Materialy 35<sup>o</sup> naúchnoy sesii KGMI", Kursk, p. 68. 1967.
21. *Popova, A. K., Iliuchénok, li. Y., Ser-gievsku, V. S.*: "Farmacología y Toxicología", N 4, p. 454. 1964.
22. — *Sapozhkov, A. V.*: "Farmacología y Toxicología", V 31, N 6, p. 687. 1968.
23. *Sénova, S. /.*: "Véstrnik \MN SSSR", I, p. 59. 1963.
24. — *Sigal, A. M.*: "Ritiny scrdéchnoy déyatcl-nosti y ij «iarushénia", p. 25. M 1958.
25. — *Sumarócov, A. V.*: "Sov. Med.", N 4, p. 131. 1961.
26. — *Ulvánova, O. V.*: "Vestn. AMN SSSR". N 1, p. 64.
27. — *Chernogórovi, I. A.*: "Narushénia ritma sérdtsa", M 1962.
28. — *Chunaeva, E. M.*: En el libro "Materialy y dokl. 6<sup>o</sup> naúchnoy konferéncii Kémerovskogo med. in-ta", Kémerovo, Y 1, p. 153. 1964.
29. — *Chunaeva, E. M.*: En el libro "Materialy 10<sup>o</sup> syezda fisiólogov", V 2, p. 398. M-L. 1964.
30. — *Shajbasián, E. S.*: "Experimentálnie materialy po voprósu o narushénii venichnogo krovoobráchenia v sérdtse". Diss. doct. M-L, 1940.
31. — *Shuab, T. Y.*: "Vliyánie fentolamina y ornida na vosbudimost y socratitelnaya déyatelnost sérdtse" Kami, diss., 1969.
32. — *Angelucos, F.*: Ann. N. Y. Acad. Sci., V 80, p. 351. 1959.
33. — *Arora, li., Sharma, I.*: Iudían J. Med. Res. V. 46, p. 802. 1958.
34. — *Arora, li., Arora, H.*: Ibid, V. 48, p. 595. 1960.
35. — *Arora, li.*: Ann. N. Y. Acad. Sci., V. 107, p. 1152. 1963.
36. — *Basi, D. J.*: Indian Med. Prof. V 6, p. 2694. 1959.

37. —Barloa, P.: "Introduction to the chemical pharmacology".
38. —Benda, V., Doneff, I., Moser, K.: *Cardiología (Basel)*, V. 34, p. 296. 1959.
39. —Brest, A., Straughn, J., Singer, A. et al.: *Am. J. Cardiol.*, V. 5, p. 811. 1960.
40. —triggs, A., et al.: *Am. J. Physiol.* V. 197, 1161. 1959.
41. — Brill, J., Krueger, J., Me Cawley, E.: *Am. J. Cardiol* V. 3, p. 307. 1959.
42. —Brodeur, J., Beanles, A.: *Rev. Cañad. Biol.* V. 22, p. 275. 1963.
43. —Broun, Th., et al.: *Am. Heart J.* V. 61. p. 531. 1961.
44. —Burrel, J., Martínez, A.: *New Engl. J. Med.* V. 258, p. 798. 1958.
45. —Charlier, R.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* V. 102, p. 419. 1955.
46. —Dawes, G.: *Brit. J. Pharmacol.* V 1, p. 90. 1946.
47. —Ellis, C., Sivertsen, L.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* V. 116, p. 17. 1958.
48. —Esperanza, G.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.* V. 28, p. 357. 1958
49. —Farah, A., Birnbaum, L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* V. 127, p. 128. 1959.
50. —Fékete, M. Borsy.: *J. Med. Exp. (Basel).* V. 10, p. 93. 1964.
51. — Green, R. et al.: *Am. J. Cardiol.* V. 5, p. 806. 1960.
52. —Goto, H.: *Tokyo J. Med. Sci.* V. 65, p. 444.
53. —Halpern, A., Sluiftel, X. Schwartz, G.: *Antihist. and Chemoth.* V. 9, p. 97. 1959.
54. —Hara, M., Harberg, F., Hudson, L.: *Arch. Surg.* V. 75, p. 780. 1957.
55. —Harris, A., Bistení, A.: *Am. J. Physiol.* V. 181, p. 559.
56. —Horlick, J., Surtshin, A.: *Am. Heart J.* V. 38, p. 716. 1949.
57. —Jackson, D., White, L., Meyer, J.: *Anti-hist. Med.* V. 5, p. 729. 1955.
58. —Joris, H.: *Acta cardiol. (Brux)*. V. 19, p. 51. 1964.
59. —Laplaine, R., Pautrat, J.: *Arcli. Mal. Coenr.* V. 43, p. 888. 1950.
60. —Leonard, IV.: *Arch. Intern. Med.* V. 101, p. 714. 1959.
61. —Madan, ti. Shumnu, V.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* V. 122, p. 323. 1959.
62. —Madan, B., Arora, R., h apila, K.: *Ibid.* V. 124, p. 201. 1960.
63. —Maling, II., et al.: *Am. J. Cardiol.* V. 5> p. 628. 1960.
64. —Malinow, M., Battle, J., Mulamul, B : *Arch. Int. Pharmacodyn.* V. 99, p. 458. 1954.
65. —Munning, J., Gotten, M.: *Am. J. Physiol.* V. 203, p. 1120. 1962.
66. —Mellon, J.: *Agressologie*, V. 1, p. 443. 1960.
67. —Méndez, R., Méndez, C.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* V. 107, p. 24. 1953.
68. —Meyers, F., Schoolar, J., Overmun, R.: *Circulacion Res.* V. 2, p. 304. 1954.
69. —Michón, P., Larcán, A., Huriet, C., et al.: *Thérapie.* V. 17- p. 947. 1969.
70. —Milch, E., Zinidall, IV., et al.: *Am. Heart J.* V. 50, p. 483. 1955.
71. —Panisset, J., Beaulnes, A.: *Rev. Cañad. Biol.* V. 20, p. 47. 1961.
72. —Parrish, F., et al.: *Am. J. Cardiol.* V. 5, p. 77. 1960.
73. —Pines, Solazar, E., López, T.: *Ann N. Y. Acad. Sci.* V. 71, p. 380. 1958.
74. —Peal, B.: En el libro "Dostizhénia kardiologúii", Moscú, p. 67.
75. —Schallek, IV.: *J. Am. Geriat. Soc.* V. 9, p. 491. 1961.
76. —Scheler, F., Schroder, R., Brahms, O.: *Dtsch. Wschr. Bd.* 85 S. 1536. 1960.
77. —Scherf, D.: *Proc Soc. Exper. Biol. (o. Y.)*. V. 64, p. 233. 1947.
78. —Smith, E., Clark, B. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* V. 128, p. 154. 1960.
79. —Tadasi, T., et al.: *J. Physiol.* V. 11, p. 656. 1961.
80. —Taylor, N., Shearer, IV., M.: *Brit. J. Ana- esth.* V. 28, p. 67. 1956.
- 81>. —Troch, E.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* V. 94, p. 175. 1953
82. —Vassalle, M., Greenspan. K.: *Am. J. Cardiol.* Y. 12, p. 602. 1963.
83. —Varina, D., Melville, K., Silver, M.: *Arcli. Int. Pharmacodyn.* 1963.
84. —IVEber, B., Laborit, II., Jouany, J. et al.: *R. Soc. Biol.* V. 152, p. 431. 1958.
85. —Winbury, M., Papiersni, I.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* V. 108, p. 215. 1956.