

VALORACION CLINICA DE LA ACTIVIDAD DE LA ESTROFANTINA POR VIA PERLINGUAL*

por el doctor
BERNARDO B. LOZADA

INTRODUCCIÓN

La necesidad clínica de usar digitálicos de diferentes propiedades que la digital purpúrea, ha llevado al uso frecuente de otros productos.

De entre esas necesidades, se destaca la de tener que manejar un cuerpo de acción rápida y eliminación también rápida, propiedades ambas que no tiene la digital purpúrea.

En ese sentido, en Francia y Alemania se ha popularizado el uso de la ouabaína y la estrofantina inyectables, mientras que en Inglaterra y EE. UU. se ha preferido la digital lanata, y en especial su glucósido C (cedilanid y digoxina).

Las conocidas ventajas de la estrofantina, no sólo por su rápido efecto, sino por su eliminación casi completa en menos de 24 horas, permitiendo repetir cada día la dosis más adecuada, han hecho de ella uno de los digitálicos más populares para la medicación cardiotónica de urgencia. En algunos casos, sus bondades terapéuticas son tan grandes, que su uso crónico puede ser de resultados superiores a los obtenidos con otros digitálicos por boca. Sin embargo, aún en estos casos, el hecho de que deba ser administrado por vía endovenosa, puede presentar dificultades técnicas insuperables o por lo menos que hagan esta vía impracticable. Para tratar de obviar esta dificultad, se han propuesto otras vías. De entre ellas, hasta ahora sólo la vía rectal se ha mostrado efectiva, habiendo fracasado la vía oral, o la parenteral que no sea endovenosa.

Recientemente, se han puesto en venta en Alemania comprimidos de 3 mgrs. de estrofantina cristalizada, con la indicación de ser usados por vía oral perlingual, ya que se reconoce la ineffectividad de la vía gástrica. Sin embargo, los resultados clínicos que presenta Kern no son muy convincentes respecto a la acción digitálica, ni menos a su medida.

* Centro de Investigaciones Cardiológicas "Fundación Virginio F. Grego".

Dada la utilidad de este medicamento, y el interés que existe por usar otra vía que la endovenosa en los casos de medicación crónica, o donde la falta de venas subcutáneas adecuadas lo haga muy difícil, hemos decidido efectuar un estudio comparativo entre la estrofantina endovenosa y perlingual y la digital total, con el propósito de determinar la acción digitalica por esta nueva vía que se propone con tanto entusiasmo.

MATERIAL Y TÉCNICA

Para nuestros propósitos utilizamos: a) Strophoral de Boeringer en comprimidos de 3 mgrs. c/u. b) Estrofosid Sandoz en ampollas de 0.25 mgrs. para uso endovenoso y c) Digital total Lederle en comprimidos de 0.10 grs. equivalente a 1 u. g. cada uno.

La valoración de la actividad del Estrofanto por vía perlingual se hizo estudiando la acción bradicardizante de este cuerpo digitalico sobre corazones con fibrilación auricular, tal como propusieron Gold, Kwit y Mc Cattell en 1940. y que recientemente fuera usado entre nosotros por Arrillaga y De Soldati (1946) para la digital.

Para ello utilizamos 3 enfermos con fibrilación auricular crónica, todos ellos portadores de una cardiopatía reumática mitral.

El estudio se llevó a cabo siguiendo la evolución de la frecuencia cardíaca durante un horario preestablecido en el día: de 8 a 12 horas, cada 30 minutos; de 12 a 24 horas, cada 3 horas. Desde la 0 hasta las 8 horas no se controló la frecuencia.

El medicamento en estudio fué administrado por vía perlingual, y teniendo siempre especial cuidado en evitar que la enferma tragara durante 15 minutos. La hora de administración fué siempre a las 8, una vez verificada la frecuencia cardíaca previa.

Cuando se utilizaron Estrofosid, o Digital total, se hicieron los mismos controles, a las horas mencionadas. De la misma manera se procedió cuando se trataba de días en blanco, es decir sin medicación, que iban a servir de testigos para la valoración de la actividad de los digitalices ensayados.

RESULTADOS OBTENIDOS

Los resultados pueden verse en los cuadros adjuntos. En total se realizaron con Strophoral: 1) 1 ensayo con 3 mgrs. diarios, 2) 6 ensayos con 9 mgrs. diarios, 3) 8 ensayos con 15 mgrs. diarios. Con Estrofosid se efectuaron 4 ensayos, y, por último, con Digital 3 ensayos, con los cuales se terminaba la observación.

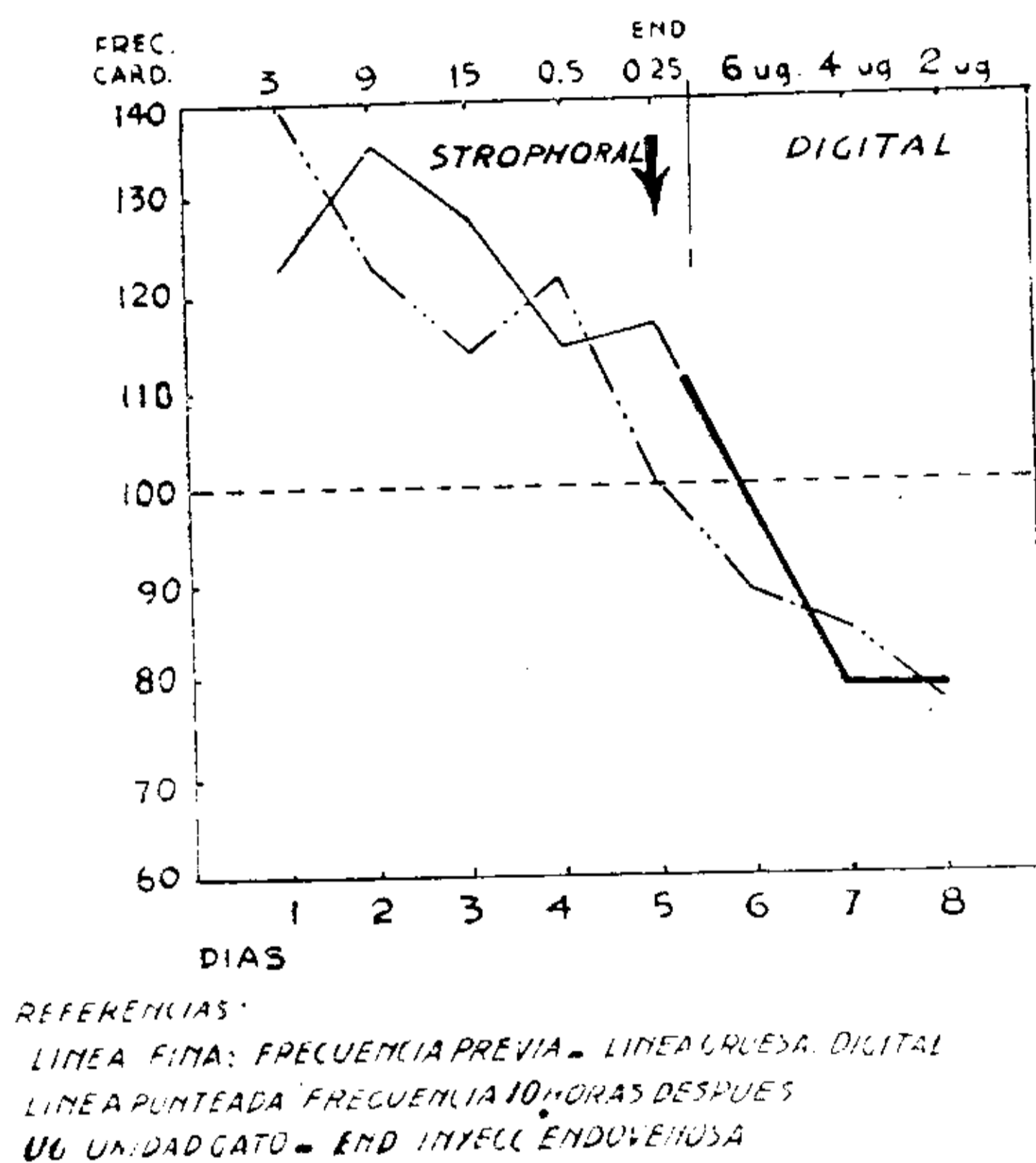
En el caso N^o 1 (ver Fig. 1), la frecuencia cardíaca previa osciló entre 122 y 135 en 3 días sucesivos en que se administró Strophoral a las dosis de 3, 9 y 15 mgrs., respectivamente. Dicha

ESTROFANTINA POR VÍA PERLINGUAL

frecuencia no sufrió mayores variantes en cada uno de los días, registrándose solamente una mayor amplitud en las cifras máximas y mínimas (110 y 150).

En el 4º día se administró estrofantina 0,5 mgrs. por vía rectal (Kombetin), obteniéndose cifras entre 122 y 114 durante todo el día de observación.

En el 5º día se administró Estrofosid 0,25 mgrs. por vía endovenosa; con una frecuencia cardíaca previa de 117 por minuto; en el curso del día se anotaron las siguientes frecuencias: una vez



(Figura 1). Caso N° 1. — Mujer, de 30 años, con doble lesión mitral; fibrilación auricular a los 20 años. Ha tomado digital en forma crónica desde esa edad, manteniendo una frecuencia cardíaca entre 60 y 75 por minuto. Hace 15 días que no toma digital.

En las horizontales se inscribe el número de días transcurridos en observación, que en este caso se elevan a 8. En las verticales, la frecuencia ventricular medida por auscultación del corazón.

En línea de puntos, el lugar que en el gráfico corresponde a una frecuencia de 100 por minuto.

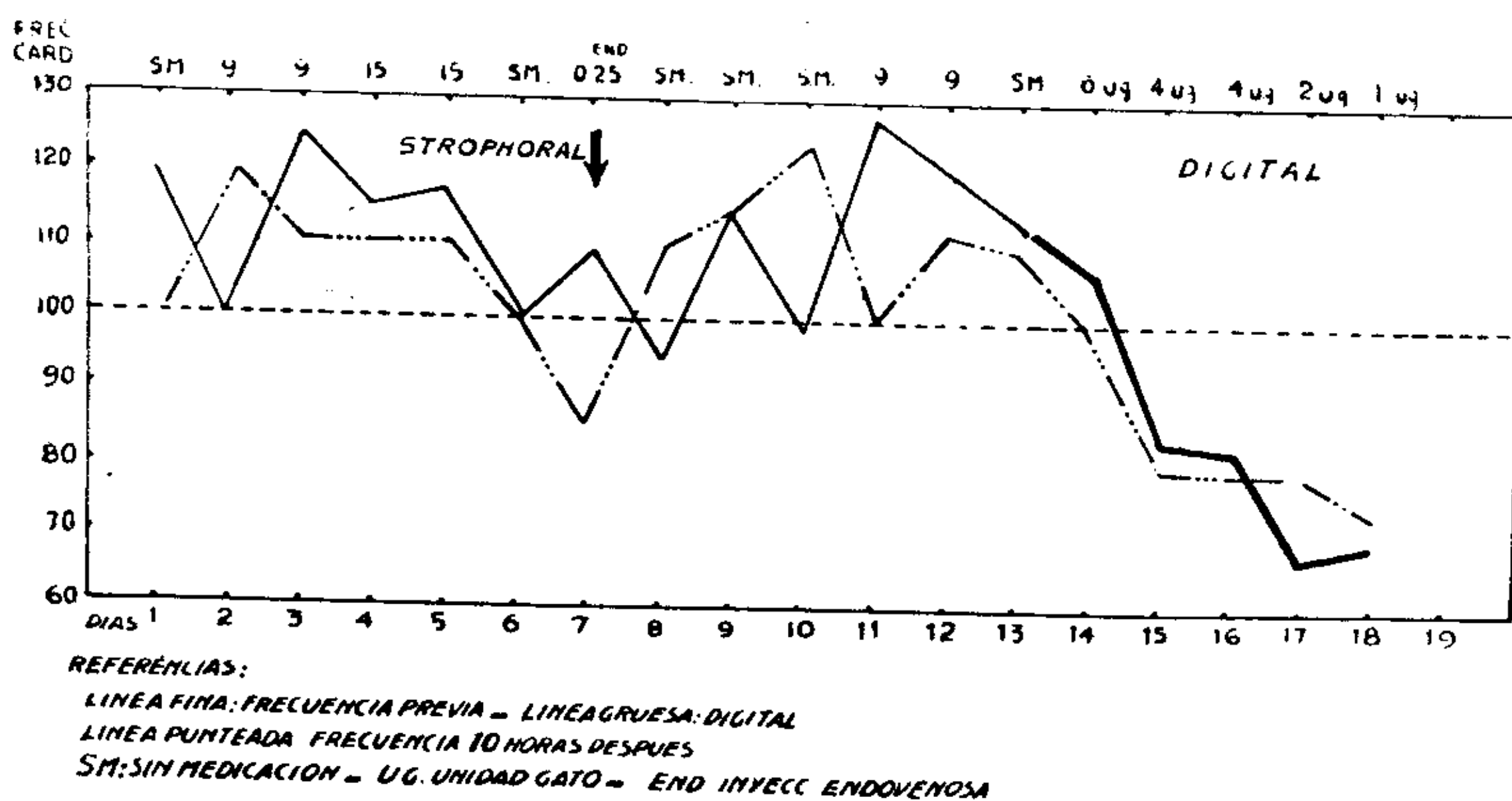
Puede observarse que la frecuencia no desciende de 144 durante los 3 días primeros en que fué medicada con Strophoral, sea tomado antes de la ingestión o a las 10 hs. de la misma. En cambio, hay un ligero descenso de frecuencia con Estrofantina 0.5 (Kombetin vía rectal) más marcado con 0.25 mgrs. en endovenosa (días 4º y 5º). Lo mismo sucede con digital total (días 6º, 7º y 8º).

Para más detalles ver el texto.

108, 102, 101, 99, 98, 95, 94 y 92; y cuatro veces 100 por minuto, quedando la enferma entre 94 y 92 a partir de las 10 horas de observación.

En el 6º día, y con una frecuencia previa de 100 por minuto, se inició la administración de digital total (6 u.g.). A partir de las 2½ horas ya no se registraron frecuencias superiores a 100, y a las 7 horas era de 85. En los días 7º y 8º se continuó con Digital total a la dosis de 4 y 2 u.g., respectivamente, obteniéndose una frecuencia más o menos estable entre 85 y 70, y sólo en una oportunidad 60 (a las 7 horas del día 8º).

En el caso N° 2 (ver Fig. 2) el estudio se hizo alternando días sin medicación con días en que se hacían tentativas con los digitálicos, llegando a 18 días la observación total.



(Figura 2). Caso N° 2. — Mujer de 38 años, con doble lesión mitral y fibrilación auricular desde hace 1 año. Ha tomado digital irregularmente, y siempre tiene taquicardia al esfuerzo. Antes de digitalizarla correctamente, se la somete a estas pruebas.

En las horizontales se inscribe el número de días de observación, que en este caso se eleva a 18. En las verticales, la frecuencia ventricular, medida por la auscultación de corazón. En línea de puntos, el lugar que en el gráfico corresponde a una frecuencia de 100 por minuto.

Puede observarse como la frecuencia previa y a las 10 horas de la ingestión, se mantiene siempre por arriba de 100, con la sola excepción del día 7º en que se hace Estrofosid endovenoso y desciende a 85 por minuto a las 10 horas. Recién en el día 15º, después de ingerir 6 u.g. de digital total el día anterior, se inicia el descenso hacia una bradicardia que se mantiene en los días subsiguientes.

Para más detalles ver el texto.

En el primer día, sin medicación, las frecuencias oscilaron entre 130 y 95.

En los días 2º y 3º se usaron 9 mgrs. de Strophoral perlingual cada vez, las frecuencias oscilaron entre 140 y 96, registrándose en la mayor parte de los controles cifras superiores a 110.

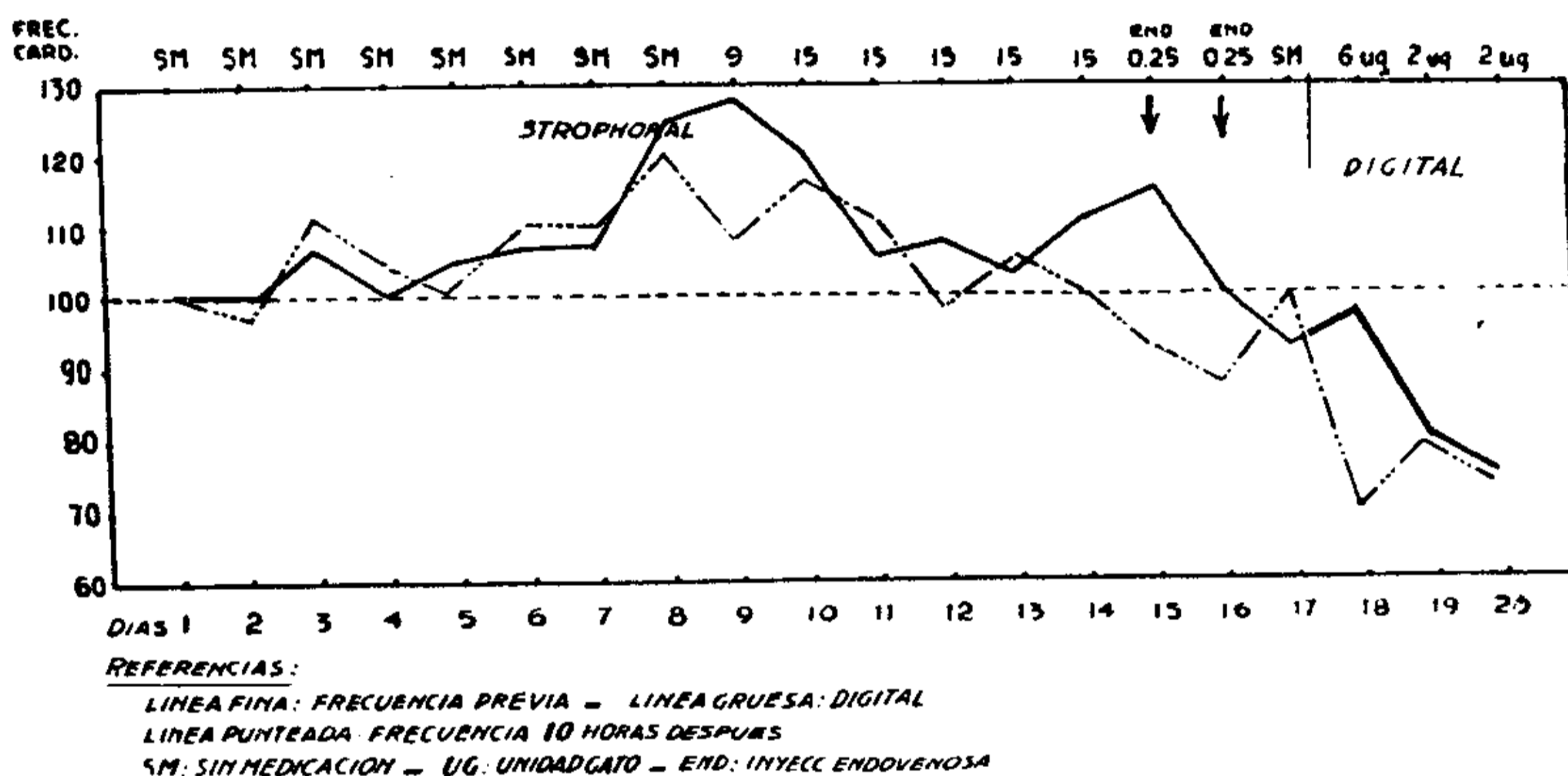
En los días 4º y 5º se aumentó a 15 mgrs. diarios la cantidad de Strophoral; las frecuencias oscilaron entre 127 y 106.

ESTROFANTINA POR VÍA PERLINGUAL

En el 6º día, sin medicación, las cifras extremas fueron de 95 y 110.

En el 7º día se inyectó Estrofosid endóvenoso 0,25 mgrs. La frecuencia previa fué de 110, a la 1½ hora de 95, a las 3 horas de 96 y a las 16 horas 80. En las horas intermedias se tomaron variantes entre 100 y 80.

En los días 8º, 9º y 10º se efectuaron controles sin medicación, notándose un paulatino retorno de la taquiarritmia, que estuvo alrededor de 95 durante el primero, para ascender en el segundo y el tercero hasta cifras máximas de 130, similares a las observadas en los 6 primeros días (días de control).



(Figura 3). Caso N° 3. — Mujer de 38 años, con una doble lesión mitral y fibrilación auricular desde hace 2 años. Ha tomado digital irregularmente y siempre taquiarritmia al esfuerzo. Antes de digitalizarla correctamente, se la somete a estas pruebas.

En las horizontales, se inscribe el número de días de observación, que en este caso llega a 20. En las verticales, la frecuencia ventricular, medida por auscultación cardíaca. En línea de puntos el lugar que en el gráfico corresponde a una frecuencia de 100 por minuto.

Puede observarse como, tanto en los días sin medicación como en los que se dió Strophoral, la frecuencia se mantuvo por arriba de 100. Recién en el día 15º, al hacer Estrofosid endovenoso, cede la taquiarritmia; esta bradiarritmia es mantenida por la digitalización adecuada (días 18º, 19º y 20º).

En los días 11º y 12º se efectuaron dos nuevos ensayos con Strophoral 9 mgrs. perlingual, sin que se obtuviera ningún descenso por debajo de 94 y con cifras máximas de hasta 130 por minuto.

Luego del 13º día, dedicado a control sin medicación, y que por su parte no mostró variantes, se inició la digitalización con digital total en el 14º en dosis de 6 u.g. por vía oral. Habiendo partido de una frecuencia previa de 107, ya no se sobrepasaron los

100 latidos a partir de las 3 horas, y la cifra menor fué de 84 ese día. En los días 15º, 16º, 17º y 18º se administraron 4, 4, 2 y u.g., respectivamente, obteniéndose permanentemente cifras de frecuencia cardíaca entre 70 y 80 por minuto.

En el caso N° 3 (ver Fig. 3) la observación duró dos días, alternándose también días sin medicación con ensayos de los digitálicos en estudio.

Desde el 1º al 8º día la enferma fué observada sin medicación, para asegurarnos que la Digital que había tomado en forma crónica estaba completamente eliminada. La frecuencia cardíaca que en los dos primeros días osciló entre 90 y 100 por minuto, fué aumentando progresivamente, hasta registrarse en el 8º cifras máximas de 140, y mínimas de 116, con controles habituales de 120 o superiores.

El 9º día se administraron 9 mgrs. de Strophoral perlingual. La frecuencia previa fué de 127, y las anotaciones posteriores oscilaron entre 142 a las 13 horas, y 105 a las 21½ horas, con cifras habituales entre 115 y 125.

En los días 10º, 11º, 12º, 13º y 14º se administró una dosis diaria de 15 mgrs., obteniéndose en los dos últimos una ligera reducción de la frecuencia cardíaca, la cual osciló entre 116 y 89 con frecuentes registros entre 90 y 95.

En los días 15º y 16º se efectuó Estrofosid endovenoso 0,25 mgrs. cada vez. En ambos, especialmente el último, se obtuvo una bradicardia manifiesta, la cual en varias oportunidades llegó hasta 80 por minuto.

El día 17º no se efectuó medicación alguna, observándose todavía frecuencias bajas, que fueron aumentando paulatinamente con el transcurso de las horas entre 80 y 90 por la mañana, y alrededor de 100 por la noche.

En los días 18º, 19º y 20º se efectuó la digitalización con Digital total, en dosis de 6, 2 y 2 u.g., respectivamente. Partiendo de una frecuencia inicial de 97, se pudo observar un progresivo descenso por debajo de 85, alcanzándose el primer día la cifra mínima de 70, a las 10 horas. En el segundo y el tercer día (días 19º y 20º de la observación total) la frecuencia cardíaca se mantuvo baja (entre 80 y 64) en todo momento.

DISCUSIÓN

En los casos estudiados pudo observarse que la frecuencia cardíaca aumentó, y se mantuvo elevada en ausencia de toda medicación. Esta taquiarritmia permanente tampoco se redujo en forma apreciable durante las horas que siguieron a la introducción de Strophoral por vía perlingual.

Sólo el caso 3 mostró una discreta disminución de frecuencia después de haber transcurrido 4 días administrando dosis tan grandes como 15 mgrs. diarios. Contrastó esta falta de respuesta con la rápida bradicardia obtenida en todas las tentativas en que la estrofantina fué usada por vía endovenosa, en dosis mucho menores (0,25 mgrs. diarios).

La Digital total, al igual que la Estrofantina endovenosa, se mostró también muy activa administrada en dosis de uso corriente, según el método de Eggleston. Estos resultados fueron similares a los ya observados por Gold, Kwit y Cattell en EE. UU., y Arrilaga y De Soldati entre nosotros.

La similar acción bradicardizante de la estrofantina endovenosa y de la digital total venía así a demostrar que los enfermos utilizados eran sensibles a las drogas de acción digitálica.

De acuerdo con lo que antecede, creemos, pues, que la bradicardia obtenida por una inyección endovenosa de estrofantina en estos enfermos portadores de fibrilación auricular con taquiarritmia, estaba relacionada con la absorción de dicha droga a nivel del corazón.

Esto demostraría que la falta de acción bradicardizante del Strophoral se debió a la inexistencia de estrofantina en la sangre, ya fuera por falta de absorción o por destrucción. Dicha falta de acción, pues, no puede ser jamás atribuída a la posibilidad de que se hayan usado enfermos que no responden a la estrofantina.

Creemos, por último, que estos resultados no pueden ser comparados con los de Kern, quien no hace tentativa alguna de valoración clínica de la acción digitálica del Strophoral, sino que se limita a presentar historias clínicas de enfermos mejorados con el uso de dicha droga, en las que predomina la apreciación subjetiva de los mismos. Kern hace notar, sin embargo, que puede también usarse Strophoral para la arritmia completa con taquiarritmia, pero no presenta caso alguno de este tipo, siendo por esta razón imposible establecer comparaciones con los resultados que anteceden.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

De todo lo que antecede se desprende que:

1) En enfermos con fibrilación auricular, portadores de una cardiopatía reumática, se pudo medir la potencia de los cuerpos digitálicos por su acción bradicardizante.

2) Como era ya conocido, la digital total se comportó como un preparado muy activo.

3) La estrofantina por vía endovenosa se comportó en forma similar a la digital total en lo que se refiere a la frecuencia ventricular, diferenciándose solamente en la duración de la acción, que fué más breve para el estrofanto (eliminación rápida).

4) La estrofantina por vía perlingual se mostró incapaz de reducir la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular, salvo cuando se usaron dosis tan grandes como 15 mgrs. diarios durante varios días consecutivos (caso 3).

5) Estos resultados no pudieron atribuirse a la droga, ni al método de valoración usado para reconocer su actividad biológica, puesto que la misma substancia, inyectada por vía endovenosa, mostró una franca acción digitálica.

6) De ello debe, pues, deducirse que la ineficacia del Strophoral para producir bradicardia en la fibrilación auricular fué debida a que la vía perlingual no permitió la incorporación de esta substancia al torrente sanguíneo para ser llevada al sitio de acción.

BIBLIOGRAFIA

1. *Arrillaga, F. C., De Soldati L.* — "Rev. Argent. Cardiol.", 1946, 12, 158.
2. *Arrillaga, F. C., De Soldati, L.* — "Rev. Argent. Cardiol.", 1947, 13, 213.
3. *Eggleston, C.* — "Arch. Inter. Med.", 1915, 16, 1.
4. *Gold, H., Kwit, N. T., Cattell, Mc. K.* — "J. Pharm. and Exper. Therap.", 1940, 69, 177.
5. *Kern, B.* — "D. Med. Wochschrft", 1949, 74, 1017.

R E S U M E

Dans des malades avec cardiopathies rhumatiques et fibrillation auriculaire, on fit la comparaison de l'activité des préparés de digitalis purpurea, estrophantine intraveineuse et sous-linguale.

L'estrophantine intraveineuse réduit la fréquence ventriculaire comme la digitale étant seulement différente par son action beaucoup plus brève (élimination rapide).

L'estrophantine donnée par la voie sous-linguale (Strophoral) fut incapable

ESTROFANTINA POR VÍA PERLINGUAL

de réduire la fréquence cardiaque dans la fibrillation auriculaire, sauf quand on utilisa des doses aussi grandes que 15 mgrs. par jour, pendant plusieurs jours consécutifs (cas n^o 8). La même substance injectée par la voie intraveineuse montra une nette action digitalique. On déduit donc que l'inutilité du Strophoral est due à l'absence d'absorption par la voie souslinguale.

S U M M A R Y

In patients with rheumatic heart disease and auricular fibrillation, the activity of digitalis purpurea, intravenous strophantus and sublingual strophantus have been compared.

Intravenous strophantus decreased heart rate as much as digitalis, but its action was shorter in acting. Sublingual strophantus does not lower heart rate except when doses as large as 15 mg were used daily. This lack of action is ascribed to the non-absorption of the drug.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei rheumatischen Herzaffektionen und bei Vorhofsflimmern wurde die Wirkung von Digitalis purpurea als Strophantin intravenös und Strophantin perlingual präparaten verglichen.

Strophantin intravenös verminderte die Kammerfrequenz so wie Digitalis mit dem einzigen Unterschied der weitaus kürzeren Wirksamkeit (Rasche Ausscheidung). Strophantin perlingual (Strophoral) erwies sich als unfähig, die Herzfrequenz bei Vorhofsflimmern herabzusetzen ausser bei Darreichung so grosser Dosen wie 15 mgr. täglich mehrere Tage hintereinander (Fall 8). Dasselbe Mittel zeigte intravenös injiziert ausgesprochene Digitaliswirkung. Daraus folgt, dass die Unwirksamkeit des Strophorals auf den Mangel an Absorption bei perlingualer Anwendung zurückzuführen ist.