

CENTRO DE

INFORMACION DE
DROGAS Y DE

Boletín

INTOXICACIONES



Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña * Facultad de Ciencias de la Salud * Escuela de Farmacia * Sto. Dgo., R. D.

OCTUBRE-DICIEMBRE 1978
VOLUMEN 3 No.4

Dra. Socorro Perrotta de Vásquez
Coordinadora-Directora del CIDI.

MECANISMO DE ACCION DE LOS CARDIOTONICOS

Dr. Manuel Litter

Profesor titular de Farmacología de la Facultad de Medicina y Director del
Curso Superior de Médicos Farmacólogos de la Universidad de Buenos Aires.

I. INTRODUCCION

Antes de entrar en materia, se dará el concepto de cardiotónicos y sus principales acciones cardíacas.

A) **LOS CARDIOTONICOS.** De acuerdo con nuestro concepto (17, 18, 19) aceptado en la actualidad (9, 10, 20,23,25,30), los cardiotónicos son drogas capaces de aumentar la fuerza de contracción o inotropismo del músculo cardíaco y la eficiencia mecánica o tono del mismo. Entendiéndose por *tono cardíaco* o *eficiencia mecánica* (32) la relación energía mecánica (trabajo útil) /energía total (consumo de oxígeno), que es aumentada por dichas drogas en los casos de insuficiencia cardíaca (3,14,28). Ambas propiedades son las fundamentales de dichas drogas, siendo *necesarias* y *suficientes* para considerarlas como *cardiotónicos* (19).

Todos los cardiotónicos empleados en terapéutica son *glucósidos*, por lo que la denominación correcta es

glucósidos cardiotónicos o digitálicos (19), siendo los principales la *digitoxina*, *digoxina*, *ouabaína* y *deslanósido* (9,19).

B) **ACCIONES CARDIACAS PRINCIPALES.** Son las que siguen (10,19,20,23).

1) **Contractilidad:** Es aumentada por los glucósidos, *acción inotrópica positiva*, primera propiedad fundamental, que explica sus efectos beneficiosos en la *insuficiencia cardíaca congestiva*. Aumenta así el *volumen minuto cardíaco*, como también la velocidad de la contracción sistólica dp/dt (23) o dT/dt .

2) **Automatismo:** Los glucósidos cardiotónicos *disminuyen* la *frecuencia* del corazón en caso de insuficiencia cardíaca como *acción cronotrópica negativa* indirecta, en parte de origen vagal; de todos modos, con *dosis terapéuticas*, dichas drogas *deprimen* el automatismo del *nódulo sinoauricular* y del *nódulo auriculoventricular* (12), *acción*

cronotrópica negativa, también en parte de origen vagal. Pero a dosis elevadas, *tóxicas*, el automatismo *aumenta* sobre todo en los tejidos *automáticos* que forman los *marcapasos latentes*, a nivel de las aurículas, nódulo auriculoventricular y sistema His-Purkinje (24) *acción cronotrópica positiva* a dichas dosis tóxicas, responsable de las *arritmias* digitálicas.

3) **Conductibilidad:** Es *disminuida* en el sistema de conducción sobre todo en el *nódulo auriculoventricular* y también en el sistema de His-Purkinje (12), *acción dromotrópica negativa*, de acción vagal y directa, responsable de la acción beneficiosa de los glucósidos

INDICE

Mecanismo de Acción de los Cardiotónicos	1-2-3-4
Nota de Interés	4
Mensaje Pascual	4

cardiotónicos en la fibrilación auricular —disminución de la frecuencia ventricular—, y de los bloqueos auriculoventriculares tóxicos. El *período refractario efectivo* es *alargado* en el *nódulo auriculoventricular* por acción vagal y directa, y *acortado* en el miocardio auricular y ventricular (12).

4) *Excitabilidad*: Es aumentada a nivel de los tejidos automáticos y en el miocardio contráctil, sobre todo ventricular (12), *acción batmotrópica positiva*, que contribuye en la génesis de las arritmias digitálicas.

5) *Tono cardíaco*: De acuerdo con lo establecido, los glucósidos digitálicos aumentan la *eficiencia mecánica* del corazón o *tono cardíaco* y de ahí deriva el nombre de *cardiotónicos* (4). El *volumen* del corazón insuficiente disminuye (8, 27), lo que implica una disminución del consumo de oxígeno y aumento de su eficiencia mecánica (3). En cuanto a las *curvas de función ventricular* de Starling, que relacionan volumen diastólico o longitud inicial de las fibras miocárdicas con el trabajo cardíaco, muestran depresión en la insuficiencia cardíaca, y la curva se desvía *hacia arriba y a la izquierda*, pudiendo aún normalizarse (26) por acción de los glucósidos cardiotónicos.

II. POTENCIALES DE TRANSMEMBRANA

A) *ELECTROFISIOLOGIA CARDIACA*. a) *Fibras contráctiles no automáticas*. Si se coloca un microelectrodo dentro de una fibra miocárdica no automática —aurícula, ventrículo y algunas fibras de Purkinje y otra fuera de ella, se registra el *potencial de transmembrana*. En reposo, el interior de la célula es negativo, -90 milivolt (12), *potencial de reposo*, y cuando se estimula la fibra miocárdica se produce el *potencial de acción* que comprende 5 fases (12): a) *fase 0*, en que el potencial de reposo se reduce a un nivel crítico, el potencial *umbral*, unos -70 milivolt (12), a partir del cual se produce una rápida *despolarización*, en que el

interior de la célula se vuelve electropositivo, $+20$ milivolt (7); b) se produce luego la *repolarización*, con su *fase 1*, rápida con ligera caída del potencial; c) *fase 2*, *repolarización lenta* o *meseta*; d) *fase 3*, *repolarización rápida*; e) *fase 4*, diástole, en que se ha recuperado el potencial de reposo.

El *período refractario absoluto* —inexcitabilidad— corresponde a las fases 0,1,2 y primera parte de la fase 3 hasta un potencial de -50 milivolt (33), mientras que la última parte de la fase 3 corresponde al *período refractario relativo*, terminando un poco antes el *período refractario efectivo* —lapso necesario para que el miocardio se restablezca para responder y transmitir una onda propagada—. En el electrograma, el complejo QRS corresponde a la fase 0, el segmento S—T a la fase 2 y la onda T a la fase 3. (8)

Esos cambios de potencial obedecen a *movimientos iónicos* a través de la membrana celular (7,24); existe un transporte activo de sodio hacia fuera de la célula y de potasio hacia adentro, denominado *bomba de sodio*, siendo el resultado una acumulación de *potasio intracelular* y de *sodio extracelular*; el mecanismo de esa bomba obtiene su energía del desdoblamiento de adenosintrifosfato ATP en adenosindifosfato ADP por acción de la enzima adenosintrifosfatasa o *ATPasa dependiente de sodio y potasio* de la membrana (21). El *potencial de reposo*, negativo, se debe a la *impermeabilidad relativa* de la membrana al catión *sodio*, mientras que el catión *potasio* puede salir más fácilmente de la célula siguiendo su gradiente (7), lo que origina dicho potencial negativo en el interior de la célula debido a aniones a los que la membrana celular no es permeable (7). Cuando se produce la activación de la fibra miocárdica, la membrana se vuelve permeable al sodio, que penetra *rápidamente* según su gradiente y el potencial se invierte, *fase 0*, o sea la *despolarización* (7); (pero también en esa fase se produce la *inhibición* de la bomba de sodio de la membrana o sea de la *ATPasa*

dependiente de sodio y potasio (24) que permite dicha entrada de sodio.) A continuación se produce una salida de potasio por aumento de la permeabilidad de la membrana (7) alteración de la enzima arriba señalada, lo que inicia y continúa la repolarización fases 1 y 2, que se acrecienta para provocar la repolarización rápida, fase 3; por su parte la bomba de sodio o sea la actividad de la *ATPasa* dependiente de sodio y potasio expulsa al sodio y hace entrar potasio (21, 24) desde el comienzo de la fase 4 para restablecer el estado iónico inicial.

Debe señalarse ahora que durante la *fase 2* o meseta, se produce una corriente *lenta* de catión *calcio* hacia dentro (15), que es importante en el proceso de *acoplamiento excitación—contracción* (24), como se verá luego; esta entrada de calcio es secundaria a la de sodio (34), como asimismo se estudiará después.

b) *Fibras automáticas*. Aparte de las fibras contráctiles, existen fibras denominadas *automáticas* o *marcapasos* (12), a saber, el *nódulo sinoauricular*, algunas fibras auriculares, *nódulo auriculoventricular* y sistema His—Purkinje. Estas fibras se caracterizan en que una vez alcanzada la repolarización, fase 4, se produce un proceso de *lenta despolarización* espontánea (12), que al alcanzar el *umbral* lleva a la descarga del potencial de acción. Se acepta (7) que la *despolarización diastólica* obedece a una *disminución* de la permeabilidad de la membrana al *potasio*, de manera que predomina la corriente de entrada de sodio, mientras que el mecanismo de la *bomba de sodio*, *ATPasa* dependiente de sodio y potasio, es *inhibido*, lo que provoca entrada de sodio (23), siendo resultante final el citado proceso de *despolarización*.

B) *ACCION DE LOS GLUCOSIDOS DIGITALICOS*. Los estudios empleando fibras miocárdicas aisladas han demostrado (12) a nivel de las *fibras de Purkinje* y *músculo ventricular* que los glucósidos cardiotónicos provocan una *disminución* de la *duración* del potencial de acción, a expensas de la

fase 2 ó meseta de la repolarización y por lo tanto un *acortamiento* del *período refractario*; cambia la forma de la curva incluyendo la fase 3. En esta forma (24), en el *electrocardiograma*, disminuye el intervalo Q-T por acortamiento del potencial de acción y se altera el segmento S-T y la onda T, que corresponden respectivamente a las fases 2 y 3 de la repolarización. El acortamiento de la fase 2 se debe a un incremento de la permeabilidad de la membrana para el *potasio* (12), con aumento de la salida del mismo, que contrarresta más rápidamente la entrada de sodio producida en la fase O de despolarización; también interviene la *inhibición* de la *bomba* citada (24) que producen los digitálicos.

A nivel de las *fibras de Purkinje* se produce (12) un *aumento progresivo* de la pendiente de *despolarización diastólica* en la fase 4 lo que resulta en un *incremento del automatismo de marcapasos ectópicos* latentes, lo que es el origen principal de las arritmias digitálicas —extrasístolia sobre todo— (24). Eso se debe a una disminución de actividad de la ATPasa dependiente de sodio y potasio, es decir de la bomba de sodio, lo que provoca la *entrada de sodio* (24). Todo eso se observa en fibras aisladas *in vitro* e *in vivo* en el animal intacto (12).

En el *nódulo auriculoventricular* especialmente, la pendiente o velocidad de despolarización en la fase O, dV/dt , disminuye por los glucósidos digitálicos (12) por lo que la despolarización se prolonga; eso trae aparejado una *disminución* de la *conducción* (24) a nivel del citado nódulo, responsable del bloqueo auriculoventricular que producen los glucósidos digitálicos. En cuanto al mecanismo de esta acción, no está aclarado del todo y podría deberse a una disminución de la velocidad de entrada de sodio durante la despolarización (24) en el nódulo auriculoventricular, pero eso no está demostrado.

III. MECANISMO DE ACCION DE

LOS GLUCOSIDOS CARDIOTONICOS.

Hasta el presente no se ha hallado una explicación definitiva del mecanismo íntimo de la acción de las drogas digitálicas sobre el miocardio (19). Sin embargo, existe una serie de datos que han permitido establecer un cuerpo de doctrina, la que está basada en estudios efectuados con el microscopio electrónico, el empleo de glucósidos cardiotónicos marcados con tritio (hidrógeno radioactivo); el de cationes sodio, potasio y calcio radiactivos, estudios radioautográficos, investigaciones *in vitro* con las proteínas contráctiles del músculo cardíaco, aislamiento y ensayo de los sistemas enzimáticos implicados, estudios *in vivo* con métodos de perfusión empleando los citados elementos, cuyos resultados, así como dicha doctrina se exponen a continuación (2, 13, 15, 16, 21, 22, 23, 24, 31).

A) MECANISMO DE LA CONTRACCION CARDIACA. A C O P L A M I E N T O EXCITACION-CONTRACCION. Al producirse la activación o *excitación* de la fibra miocárdica, el catión *sodio* penetra por la membrana celular debido al mecanismo antes señalado —despolarización— y pasa al *sistema longitudinal del retículo sarcoplasmático* lo que es seguido de una salida de potasio. En este momento, fase 2 ó meseta, se produce una entrada del catión *calcio* que lo hace disponible a las proteínas contráctiles del sarcómero, además que la entrada del sodio en el sistema longitudinal desplaza y libera el *calcio* allí almacenado, por competición sodio-calcio (15), que asimismo se pone en contacto con la *actina* y *miosina* y provoca la contracción.

Ahora bien, la activación de las proteínas contráctiles del sarcómero no se realiza directamente por el calcio, sino en forma indirecta (13). Además de la *actina* y *miosina*, proteínas contráctiles, existen dos proteínas *moduladoras*, la *tropomiosina* y *troponina*; durante la diástole, la tropomiosina inhibe la interacción entre la actina y la miosina, mientras que durante el

acoplamiento excitación-contracción, el calcio se combina con la troponina, de manera que desaparece la acción inhibitoria del complejo tropomiosina-troponina sobre las proteínas contráctiles. Al desaparecer dicha inhibición, permite la reacción entre el adenosintrifosfato o ATP que viene de las mitocondrias y la enzima adenosintrifosfatasa o *ATPasa de la miosina*, lo que da lugar a su vez a la reacción entre la actina y la miosina, por enlaces, que lleva a su atracción y deslizamiento entre las mismas dentro del sarcómero, causa de la contracción del mismo y de la fibra miocárdica.

Durante la relajación muscular, el potasio que había salido al líquido extracelular vuelve a penetrar, mientras el sodio es expulsado por la bomba de sodio; por otra parte, el calcio vuelve al retículo sarcoplasmático al ser este abandonado por el sodio, por existir competición entre ambos cationes, y al mismo tiempo es expulsado al líquido intersticial (24). La falta de calcio a nivel del sarcómero libera el complejo tropomiosina-troponina, que inhibe la interacción actina-miosina, provocando la relajación miocárdica.

B) MECANISMO DE LA ACCION INOTROPICA DE LOS GLUCOSIDOS CARDIOTONICOS. Se acepta (22, 23) que existen *dos* tipos de *receptores* en la membrana celular para los glucósidos digitálicos. El *primero* rige la *acción inotrópica positiva* o *terapéutica* de los mismos que obedece a un incremento del proceso de acoplamiento excitación-contracción; dicho grupo de receptores se encuentra en la *membrana celular* o sarcolema y de su unión con la droga resulta una *inhibición* del mecanismo de la bomba de sodio a través de una acción depresora sobre la *ATPasa dependiente de sodio y potasio*, que al desdoblarse el ATP provee la energía necesaria para el funcionamiento de dicha bomba; se produce pues una mayor entrada de *sodio* en la célula durante la *despolarización*, lo que implica un incremento de influjo del catión *calcio* durante la fase 2 (16).

Por otra parte, el sodio llega al sistema longitudinal del retículo sarcoplasmático donde libera un exceso de calcio que junto con el que ha penetrado por la membrana celular, se pone en contacto con el aparato contráctil de la fibra miocárdica. Este exceso de calcio, provocado indirectamente por los glucósidos digitálicos, al combinarse con la troponina disminuye la inhibición del complejo tropomiosina-troponina sobre las proteínas contráctiles; se produce pues un aumento de la interacción actina-miosina, con mayor deslizamiento de sus filamentos y por ende un incremento de la contractilidad o inotropismo.

(Continuará en el próximo número)

MENSAJE PASCUAL

“Que la palabra hecha Carne, llene nuestras vidas de paz, amor, alegría y Felicidad”. (“Felicidad es no sentirse solo, sino advertir que existe una presencia misteriosa junto a nosotros”).

Son los deseos de la Dirección del Centro de Información de Drogas y de Intoxicaciones de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.



NOTA DE INTERES

El día 19 de noviembre recién pasado, celebramos el décimo aniversario de la fundación del primer Centro de Información de Drogas y de Intoxicaciones de América Latina. Dicho Centro, establecido en esta ciudad de Santo Domingo, está adscrito a la Escuela de Farmacia de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña y su creación fue origen de la imperiosa necesidad de fuentes de referencia que garantizarán a los profesionales de las Ciencias de la Salud, una literatura detallada, precisa y al día acerca de la gran variedad de

compuestos comerciales químicos y de valor medicinal potencial, en contacto frecuente con la población y conducentes a grandes problemas de abusos, reacciones adversas, interacciones e intoxicaciones.

El 17 de noviembre de 1976, se extendieron las facilidades del Centro de Información de Drogas y de Intoxicaciones (CIDI) con la fundación del Banco de Antídotos y con la puesta en circulación de este boletín informativo.

Con el Banco de Antídotos, no solamente indicamos la conducta a seguir, sino que dispensamos,

cuando nos es solicitado por el médico, el antídoto necesario para la intoxicación diagnosticada ya que en el BANCO se mantienen en existencia, productos farmacéuticos utilizables para lograr la recuperación inmediata del paciente que sufre la intoxicación.

Nuestro agradecimiento a todos los profesionales de las Ciencias de la Salud que han utilizado nuestros servicios en el transcurso de estos años, pues ellos han contribuido, la confianza puesta en nosotros, con el cumplimiento de nuestro objetivo fundamental: prestar cada día un mejor servicio.