

# TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA TAQUICARDIA PAROXISTICA SUPRAVENTRICULAR CON LA CARBAMILCOLINA \*

por el doctor

I. BERCONSKY

La detención de una crisis de taquicardia paroxística supraventricular por los diferentes procedimientos terapéuticos conocidos, resulta relativamente fácil, salvo raras excepciones de crisis muy rebeldes. Pero no acontece generalmente lo mismo, cuando se quiere impedir la repetición de dichos ataques.

La quinidina y digital, medicamentos más usados en el tratamiento preventivo de las taquicardias paroxísticas supraventriculares, consiguen a menudo espaciar las crisis o reducir su intensidad, pero pocas veces obtienen la abolición total de los accesos.

Sobre la base de las propiedades farmacológicas de la carbamilcolina y a su eficacia por vía bucal, hemos resuelto ensayarla como preventiva de las taquicardias paroxísticas supraventriculares. En el transcurso de los últimos 14 meses se tuvo oportunidad de seguir la evolución de varios pacientes, en los cuales el tratamiento continuado con 4 miligramos diarios de cloruro de carbamilcolina por boca, impidió la repetición de las crisis.

El producto usado fué el Carbachol de la British Drug Houses o de B. Wellcome.

## MATERIAL

Se trataron ocho casos de taquicardia paroxística supraventricular con carbamilcolina, conociéndose la evolución de seis solamente, cuatro de los cuales se describen a continuación. En los dos casos restantes, si bien existe la impresión de que la droga fué efectiva, no pudo obtenerse conclusiones categóricas por tratarse de pacientes con crisis muy irregularmente espaciadas, entre 2 a 6 por año y, por otra parte, la observación ha sido relativamente breve.

*Observación 1.* — L. V. — Mujer de 56 años, con hipertensión arterial y buena capacidad funcional cardíaca. Desde hace 6 años tiene crisis de taquicardia paroxística; en un comienzo, una a dos veces por mes, de 6 horas a dos días de duración; posteriormente una a dos veces por semana. El Dr. Jagupsky de la Provincia de Entre Ríos, la envía para su estudio y tratamiento. El 15 de agosto de 1942 se internó en el Hospital Israelita durante dos semanas, no habiendo tenido en ese lapso ninguna crisis. Pide el alta, indicándosele 0.60 grs. de quinidina por día, a tomar 10 días y 5 de descanso, con lo que estuvo prácticamente

\* Trabajo presentado a la Asociación de médicos del Hospital Israelita el 5 de mayo de 1944 y a la Sociedad argentina de Cardiología el 22 de mayo de 1944.

libre de ataques cerca de dos meses, después de los cuales, a pesar de seguir tomando la quinidina, reaparecen las crisis, dos a tres veces por semana, durando a menudo más de 24 horas, siendo la frecuencia de la taquicardia, según el colega, entre 150 y 190 por minuto.

El 28 de mayo de 1943, estando la paciente en Buenos Aires, se la examina durante una crisis, a las 37 horas después de haber comenzado la misma, y después de tomar un gramo de quinidina en las últimas 24 horas.

El electrocardiograma evidenció una taquicardia paroxística supraventricular de 150 por minuto. Las diferentes maniobras de excitación refleja del vago fracasaron. Se le indicó entonces comprimidos de Carbachol, uno cada tres horas y una vez detenida la crisis, continuar con dos comprimidos diarios permanentemente. El 20 de abril de 1944 el Dr. Jagupsky comunica por carta lo siguiente: "En el transcurso de esos 10 meses, tuve que asistirle una sola vez de una crisis de taquicardia paroxística y era efectivamente porque no habiendo conseguido su Carbachol en nuestra zona, lo dejó de tomar unos 14 a 15 días".

*Observación 2.* — B. H. — Hombre de 39 años. En julio de 1941 infarto de miocardio de cara anterior. Desde el mes de febrero de 1943 presenta casi todos los días crisis de taquicardia paroxística de  $\frac{1}{2}$  a 4 horas de duración. El 17 de junio de 1943, mientras se lo examina, apareció repentinamente una crisis de taquicardia paroxística; la frecuencia de 80 por minuto llegó a 200; se auscultaron ambos ruidos, el primero aumentado de intensidad con un ritmo bien regular; los latidos venosos del cuello presentaban la misma frecuencia y regularidad que los del corazón y del pulso radial. Inconvenientes en el electrocardiograma impidió obtener un registro. A pesar de tratarse de un coronario, lo que haría suponer una taquicardia ventricular, hicimos por el examen físico el diagnóstico de taquicardia supraventricular. A los 10 minutos de iniciada la crisis, se detuvo la misma mediante la maniobra de la espiración brusca con la glotis cerrada, colocado el paciente en cuclillas.

Se le indica como tratamiento preventivo 0.60 grs. de sulfato de quinidina durante 5 días con 3 de descanso. Durante los 33 días que tomó dicha medicación, las crisis se repitieron casi diariamente, muchas de las cuales el paciente detenía con la maniobra antes mencionada.

El 20 de julio de 1943, se cambia la quinidina por el Carbachol, tres comprimidos diarios durante cinco días y cuatro de descanso. Durante 35 días sólo tuvo dos crisis de pocos minutos de duración, que coincidieron con los períodos en que no tomó el Carbachol. Se aconsejó entonces tomar permanentemente 2 comprimidos diarios. En nueve meses, sólo dejó de tomar el medicamento durante 15 días una vez y 20 días otra, habiendo presentado en dichas dos oportunidades crisis de  $\frac{1}{2}$  hora y una hora, respectivamente.

*Observación 3.* — A. S. M. — Mujer de 61 años. Desde hace 18 años crisis de taquicardia paroxística; durante los primeros 10 años una vez por semana, posteriormente, cada tres o cuatro meses, durando dos o más horas.

Desde el año 1941 los ataques son más seguidos, una a dos veces por mes, durando, a veces, más de 24 horas. El 21 de mayo de 1942 se la examina por indicación del Dr. Reforzo Membrives en plena crisis, comprobándose electrocardiográficamente una taquicardia paroxística supraventricular de 200 por minuto,

que paró a las dos horas, después de administrarle Prostigmin, dos ampollas, y luego 4 tabletas. Se le indicó como tratamiento preventivo sulfato de quinidina que tomó varios meses sin resultado y posteriormente 10 unidades de digital en dos días, continuando con dos unidades durante un mes, lo cual tampoco resultó efectivo.

Hace 14 meses se inició el tratamiento continuado con Carbachol, 2 comprimidos diarios, desde entonces no ha presentado más crisis de taquicardia paroxística.

*Observación 4.* — S. R. — Mujer de 74 años con hipertensión arterial y buena capacidad funcional cardíaca.

Desde hace 2 años presenta crisis de taquicardia paroxística, por lo general de noche, estando en cama, y raras veces de día. En un comienzo aparecían una a dos veces por mes y en los últimos meses casi todas las noches, durando entre 2 y 4 horas. El Dr. Bolfson, quien envía a la paciente, le indicó digital, 2 unidades diarias, a pesar de la cual, las crisis no se modificaron en intensidad ni en frecuencia. Hace un mes se le indicó Carbachol, 2 comprimidos diarios.

Se convino obtener un electrocardiograma durante la crisis, pero desde que toma el Carbachol, los accesos de taquicardia paroxística no han vuelto presentarse.

## COMENTARIOS

El hecho de no haberse repetido los accesos de taquicardia paroxística con la administración de la carbamilcolina, no puede considerarse como coincidencia, dado que en los tres primeros casos la observación se prolongó entre 10 y 14 meses y las crisis que antes de la administración del medicamento fueron muy frecuentes, no se presentaron mientras el paciente tomaba el Carbachol y sólo aparecían en los períodos en que no se lo usaba. Así la observación 1, con dos a tres crisis por semana, de 24 horas de duración, desde el momento que tomó Carbachol, hace 10 meses, no las presentó más, salvo en una sola oportunidad, justamente durante el período en que suspendió la medicación cerca de 16 días.

La observación 2, con crisis diarias antes de tomar la carbamilcolina, cuando se le administró intermitentemente dicho medicamento, presentó sólo dos crisis breves, justamente durante dos períodos en que no tomaba el Carbachol. Posteriormente, durante los nueve meses de tratamiento casi continuado, sólo tuvo crisis en las dos ocasiones en que suspendió temporariamente la medicación.

La observación 3, con crisis que hace varios años se repiten una o dos veces por mes, desde que comenzó a tomar Carbachol, hace 14 meses, no las volvió a presentar más.

La observación 4, si bien es un caso reciente y sin contralor

electrocardiográfico de los accesos, dado que el Carbachol evitó la repetición de las crisis que venía presentando diariamente desde varios meses, se consideró estas últimas como de muy probable origen supraventricular.

En todas las observaciones el Carbachol fué bien tolerado. El caso 3 sólo presentó en escasas oportunidades salivación, sudoración y cólicos abdominales que desaparecían espontáneamente a los pocos minutos.

Cabe señalar que tanto la quinidina como la digital usados previamente en todas las observaciones fueron ineficaces. En el caso 1, la quinidina distanció las crisis sólo en una oportunidad.

#### MODO DE ACCIÓN DE LA CARBAMILCOLINA

Desde los trabajos de Hunt y Taveau<sup>1</sup>, y de Dixon<sup>2</sup>, del año 1906, y los posteriores de Dale<sup>3</sup>, Loewi<sup>4</sup> y muchos otros, se sabe que el efecto en los órganos que resulta de los impulsos del neumogástrico, se debe a liberación durante dichos impulsos, de una substancia química derivada de la colina, la acetilcolina.

La acción de la acetilcolina es fugaz debido a la presencia de un fermento específico, la colinesterasa, que destruye a la acetilcolina descomponiéndola en ácido acético y colina, esta última de acción muchísimo menos potente que la acetilcolina.

La acetilcolina a grandes dosis produce en el animal, en lo que al corazón se refiere, ligera depresión del nódulo sinusal y una depresión mayor sobre la musculatura auricular y nódulo aurículo-ventricular. Dicha acción selectiva sobre la aurícula podría explicarse por la cantidad mayor de acetilcolina y colinesterasa encontrada en las aurículas con respecto a los centrículos, hecho que debe relacionarse con el mayor número de ramificaciones del neumogástrico en la musculatura auricular.

La acción farmacológica de la acetilcolina sobre las aurículas y nódulo aurículoventricular, se ha tratado de aprovechar para detener en el hombre las crisis de taquicardia paroxística supraventricular. Pero las dosis terapéuticas en el hombre son ineficaces, por su acción muy fugaz como consecuencia fundamental de la rápida destrucción de la droga por la colinesterasa.

La poca efectividad terapéutica de la acetilcolina ha motivado el empleo de otros derivados de la colina en el tratamiento de las crisis de taquicardia paroxística supraventricular, como el de otros

estados patológicos, donde resulta de utilidad la estimulación del parasimpático.

La acetil-betal-metil-colina y la carbamilcolina, cuyas acciones son semejantes a la acetilcolina, se diferencian de ésta por una serie de propiedades que las hacen más útiles en clínica: 1°) se destruyen menos fácilmente por la colinesterasa, especialmente la carbamilcolina, sobre la cual el fermento no tiene ningún efecto, de lo que resulta una acción más potente y prolongada; 2°) son drogas más estables, especialmente la carbamilcolina; 3°) son menos atacadas por los jugos digestivos, especialmente la carbamilcolina, por lo cual resulta efectiva por vía bucal, y 4°) son eficaces a dosis muy pequeñas, especialmente la carbamilcolina.

Goodman y Gilman<sup>5</sup>, sostienen que el tratamiento preventivo de las taquicardias paroxísticas supraventriculares por el acetil-betal-metil-colina, es ineficaz.

Según nuestra búsqueda bibliográfica, parece que la carbamilcolina no ha sido utilizada hasta ahora en el tratamiento preventivo de la taquicardia paroxística supraventricular.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

1° — Se ensayó el cloruro de carbamilcolina (Carbachol) como preventivo de las taquicardias paroxísticas supraventriculares, administrando por boca 4 miligramos diarios continuadamente.

2° — En cuatro pacientes con crisis frecuentes, la carbamilcolina impidió la repetición de los accesos, mientras que la quinidina y la digital usados previamente, resultaron ineficaces.

3° — Se señalan someramente algunas propiedades farmacológicas y, especialmente, la acción sobre el corazón, de los principales ésteres de la colina.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Hunt R. y Taveau R.* — On the physiological action of certain cholin derivatives and new methods for detecting cholin. "Bull. Med. Jour.", 1906, 2, 1188.
2. *Dixon W. E.* — On the mode of action of drugs. "The Med. Mag.", 1907, 16, 454.
3. *Dale H. H.* — The action of certain esters and others of choline, and their relation to muscarine. "J. Pharmacol. and Exper. Therap.", 1914, 6, 147.
4. *Loewi O.* — Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. "Arch. f. d. ges. Physiol.", 1921, 189, 239.
5. *Goodman L. y Gilman A.* — "The pharmacological basis of therapeutics, 1941. New York.

## RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

On essaye le chlorure de carbamilcoline (Carbachol) comme préventif des tachycardies paroxystiques supraventriculaires, administrant par voie bucale 4 miligrammes par jour, continuellement. Chez 4 malades avec des crises fréquentes, la carbamilcoline empêchâ la répétition de ces accès, tandis que la quinidine et la digitale utilisées antérieurement, furent inéficaces. Brevement on souligne quelques propriétés pharmacologiques et, spécialement, l'action sur le coeur des principaux estères de la coline.

## SUMMARY

Carbamylcholine chloride (Carbachol) per os in doses of 4 mg. per day was used as a preventive of attacks of supraventricular paroxysmal tachycardia. In four patients with frequent crisis this treatment prevented the attacks where quinidine and digitalis had previously failed.

## ZUSAMMENFASSUNG

Man versuchte als Vorbeugungsmittel von paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie das Carbamminoicholin in einer Dosis von 4 mg. täglich, fortlaufend verabreicht. Bei 4 Patienten, die häufige Krisen hatten, verhinderte dieses Medikament die Wiederholung derselben, während das Chinidin und das Digitalis, die vorher gebraucht wurden, keinen Erfolg zeigten. Zusammenfassend werden einige pharmakologische Eigenschaften und besonders ihre Wirkung auf das Herz von den wichtigsten Cholinestern beschrieben.

DISCUSIÓN. — *Dr. Lanari*: Me parece, de acuerdo a lo que ha referido el Dr. Berconsky acerca de esta droga que le ha dado tan buen resultado en la prevención de las taquicardias paroxísticas, que se podría ensayar una medicación que coadyuvara con ella y al mismo tiempo evitara algunos de los efectos secundarios que no tienen nada que hacer con la acción de la misma sobre el corazón. Puesto que la carbaminoilcolina es una droga que tiene una acción muscarínica y nicotínica, al revés de la acetilbetametilcolina que es predominantemente muscarínica, se podría tratar de eliminar la acción nicotínica que no coadyuva en el cese del ataque de taquicardia paroxística. Para cumplir este objetivo, la droga terapéuticamente adecuada sería la quinina que tiene una débil acción inhibidora de todas las acciones nicotínicas, pero que no impide los efectos muscarínicos. Podría pues ayudarse a la acción de la carbaminoilcolina evitando los epifenómenos perjudiciales que la misma produciría en la musculatura estriada, ganglios simpáticos, etc., y añadir la posible acción que la quinina podría desempeñar directamente sobre la taquicardia paroxística supraventricular.

Aparte de esta acotación hace ya unos 8 años publicamos en la Rev. Argentina de Cardiología un caso de taquicardia paroxística tratado con carbaminoilcolina, en el cual la empleamos por inyección intravenosa. Lo traigo a colación porque se dice que no debe inyectarse por esta vía. En aquella oportunidad, sin embargo, la utilizamos en 5 o 6 enfermos, uno el mencionado de la taquicardia paroxística y otros con propósitos experimentales. Los efectos, a pesar de inyec-

tarse por vía intravenosa, no fueron alarmantes, y el ataque de taquicardia paroxística en el caso mencionado cesó de inmediato. Por último quiero hacer notar que, recientemente, en Estados Unidos se distribuyeron una cantidad de ampollas de esta droga, en los que existían errores de dosificación. En un "J. Amer. Med. Ass." de este año apareció un comentario en que se señalaba que las ampollas que venían de tal marca y con tal número de orden, etc., debían ser eliminadas.

*Dr. Moia:* No conociéndose todavía la esencia íntima del mecanismo que origina las taquicardias paroxismales supraventriculares, cuya aparición, según el Dr. Berconsky, puede ser impedida con éxito mediante el uso profiláctico de la carbaminoilcolina, no veo por qué sea necesario agregar otra droga más, tendiente a anular un efecto, el nicotínico, que no sabemos si a lo mejor puede ser de utilidad para evitar que se produzca el acceso, ya que conocemos cuán beneficiosas son ciertas acciones nicotínicas en patología vascular. Ello sin contar que la quinina puede modificar también la acción muscarínica que tienen estas drogas sobre el corazón.

*Dr. Berconsky:* A propósito de la sugestión del Dr. Lanari, es decir, de la ventaja de asociar la carbaminoilcolina con quinina para evitar la acción nicotínica de aquella, me permito llamar la atención que Starr demostró experimentalmente en el animal anestesiado y en el corazón aislado, que la quinidina administrada previamente, anula la propiedad de los ésteres de la colina en retardar la frecuencia cardíaca. Si un enfermo con taquicardia paroxística supraventricular tomó previamente quinidina, la acetil-beta-metil-colina no tiene éxito en la detención de la crisis. Si bien es cierto que la acetil-beta-metil-colina comparativamente tiene menor acción nicotínica que la carbaminoilcolina, ésta última presenta la ventaja de no ser destruída por el fermento, la colinesterasa, de ahí su acción más potente y duradera. También la carbaminoilcolina es muchísimo menos destruída por los jugos gastrointestinales que la acetil-beta-metil-colina, de ahí que la primera es más activa por vía oral. A pesar de la acción nicotínica de la carbaminoilcolina, su acción muscarínica es muy potente, como puede observarse, por ejemplo, en los casos de atonia vesical, como lo han demostrado Moir, Maxwell y otros. El tratamiento preventivo de las taquicardias paroxísticas supraventriculares con la acetil-beta-metil-colina fué ineficaz, según Goodman y Gilman, mientras que la carbaminoilcolina, a pesar de su mayor acción nicotínica, resultó efectiva, como acaba de cirse en los casos en que la hemos ensayado.