

Efectos de la vitamina E sobre la toxicidad digitalica en un modelo experimental

Abdel J. Fuenmayor A.^a, Jorge González, Abdel M. Fuenmayor P.

Sección de Electrofisiología y Arritmias del Departamento de Fisiología e Instituto de Investigaciones Cardiovasculares "Dr. Abdel M. Fuenmayor P." Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Resumen

Introducción y objetivos: Los digitalicos tienen un margen terapéutico estrecho y con su uso se observan con frecuencia los cuadros de toxicidad que pueden manifestarse por arritmias mediadas por actividad disparada. La actividad disparada se produce por oscilaciones iónicas a través de las membranas y la vitamina E, como agente estabilizador de membranas, podría contrarrestar este tipo de arritmias, efecto que, hasta el presente, no ha sido investigado.

Métodos: Para investigar el efecto de la vitamina E sobre la toxicidad digitalica estudiamos 40 ratas Wistar, machos, adultos. Veinte ratas recibieron digoxina intraperitoneal (30 mg/Kg.) y 20 recibieron placebo. A la mitad de cada grupo de 20 se le administró vitamina E endovenosa y a la otra mitad, placebo de vitamina E.

Resultados: En los animales que recibieron digoxina se observó mayor mortalidad, bradicardia sinusal, bloqueo A-V, y arritmias supraventriculares y ventriculares. No encontramos diferencias significativas entre el grupo de animales que recibieron vitamina E y el de los que recibieron placebo de la vitamina E.

Conclusión: En este modelo experimental de intoxicación digitalica la vitamina E intravenosa no ofrece protección ni efecto terapéutico.

Palabras clave: Toxicidad digitalica - Vitamina E - Ratas Wistar

Abstract

Background: Cardiac glycosides are widely used and frequently induce cardiac toxicity that often manifests as cardiac arrhythmias mediated by triggered activity. Triggered arrhythmias are produced by ionic oscillating currents across the cell membrane during the repolarization phase of the cardiac cycle. Vitamin E stabilizes cell membranes and could protect against arrhythmias induced by digitalis toxicity.

Methods: In order to evaluate this hypothesis we studied 40 male, adult, Wistar rats. Twenty animals received digoxin (30 mg/Kg intraperitoneally) and 20 received placebo. Ten animals of each group received Vitamin E and the other 10 received Vitamin E-placebo.

Results: The group that received digoxin evidenced a significantly higher mortality and greater incidence of sinus bradycardia, A-V block, supraventricular and ventricular arrhythmias. There were no significant differences between the vitamin E treated animals and the vitamin E-placebo groups. We conclude that in this model vitamin E does not protect against digitalis cardiac toxicity.

Key words: Digitalis toxicity - Vitamin E - Wistar rats.

INTRODUCCIÓN

Por más de 200 años los glicósidos cardioactivos han sido fármacos de uso diario en el tratamiento de los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y de algunas formas de arritmia supraventricular. Uno de los problemas del uso de este fármaco radica en la posibilidad de sufrir toxicidad que, además de otras múltiples consecuencias, puede manifestarse bajo la forma de una gama de arritmias supraventriculares y ventriculares¹. En la génesis de estas arritmias se ha planteado como mecanismo fisiopatológico la producción de potenciales tardíos que son producidos por corrientes oscilatorias de iones de sodio y de calcio que, en el contexto de la toxicidad digitalica, pueden ocurrir durante la repolarización celular y dar origen a nuevas depolarizaciones prematuras, únicas o múltiples².

En las ratas Wistar se han reproducido los efectos cardiotóxicos de la digoxina administrando dosis elevadas ($DL_{50} = 30$ mg/Kg.) por vía intraperitoneal; por tanto, disponemos de un modelo experimental para el estudio de medidas tendientes al tratamiento de la intoxicación digitalica.

En una investigación previa, encontramos que la vitamina E tiene un efecto protector sobre las arritmias que se producen en la isquemia miocárdica aguda³. La vitamina E tiene un conocido efecto estabilizador de membranas celulares y es factible que dicho efecto pudiera proteger contra la aparición de arritmias en el contexto de la toxicidad digitalica, sin embargo, hasta ahora, de acuerdo con una revisión bibliográfica realizada por medio del sistema Medline[®], no se ha estudiado el efecto que pudiera tener la vitamina E en el contexto de la intoxicación digitalica.

Investigación parcialmente financiada por los proyectos M-543-95-07-A y ZG-ELF-M-95 del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes.

a. Autor para correspondencia. Dirección postal: Urbanización Los Cortijos, calle 3, # 42, La Pedregosa Norte. Mérida, 5101, Venezuela.
Dirección electrónica: ajf@cantv.net

Con la hipótesis de que la vitamina E puede tener un efecto protector contra las arritmias que se presentan en el contexto de la toxicidad digitalica, estudiamos el efecto del α -tocoferol sobre la mortalidad y las arritmias de un modelo experimental de intoxicación digitalica en ratas Wistar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos 40 ratas Wistar adultos, machos, de 459 ± 69 g, criadas en condiciones uniformes en el Bioterio de la Facultad de Medicina. Antes de iniciar el proceso de estudio a cada animal se le anestesió con uretano por vía intraperitoneal y se le practicó una flebotomía femoral para la administración intravenosa de sustancias. Los animales se dividieron en 2 grupos de 20. A un grupo se le administró vitamina E por vía intravenosa (24 mg/kg) y al otro una cantidad equivalente de placebo. Cada subgrupo de 20 se dividió en 2 subgrupos de 10 individuos a los cuales se les inyectó digoxina intraperitoneal (30 mg/Kg.) disuelta en alcohol absoluto o placebo. La administración de las sustancias se hizo a ciegas. Inmediatamente después de la inyección intraperitoneal, se colocaron electrodos para registrar un electrocardiograma de superficie. Con un polígrafo Grass 7 se tomaron registros electrocardiográficos de un minuto de duración con intervalos de 5 minutos. Los animales fueron observados por un período continuo de 12 horas.

Las arritmias se calificaron en taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia supraventricular, arritmia ventricular, bloqueos auriculo-ventriculares y varias. Los cuatro subgrupos de ratas se compararon en términos de la sobrevivida en el período de observación y de la cantidad y tipo de arritmias que presentaron.

Análisis estadístico: Los resultados se expresaron como promedios, desviaciones típicas o valores absolutos. Los grupos se compararon por medio de análisis de χ^2 o Fisher, pruebas de T y análisis de varianza. Se asignó un valor de $p < 0,05$ como valor α para el análisis de dos colas. El tamaño de la muestra utilizada en este estudio confiere un poder estadístico de 0,85 y un nivel de detección de diferencia del 20% con una desviación estándar de 20.

RESULTADOS

Durante el período de observación, de los 40 animales fallecieron 12 (ver cuadro 1). Once de los que fallecieron habían recibido digoxina y uno placebo de la digoxina ($p = 0,00125$, razón de probabilidad 23,22). Los animales asignados a recibir digoxina mostraron menor frecuencia cardíaca que los controles ($350,1 \pm 32,7$ vs. $413,3 \pm 33,6$) y mayor frecuencia de aparición de bradicardia sinusal, bloqueo auriculo-ventricular, y arritmias supraventriculares y ventriculares (ver cuadro 1).

Al comparar los animales que recibieron vitamina E con los que recibieron el placebo de vitamina E, no encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad ni a la aparición de bradi o taquiarritmias, o bloqueo A-V (ver cuadro 2).

DISCUSIÓN

En este modelo experimental se corroboró el efecto tóxico de altas dosis de digoxina. Los animales que recibieron digoxina mostraron una mortalidad de 55% durante el período de

TABLA 1
Mortalidad y Arritmias en los Grupos de Digoxina vs. Placebo

	Nº Muertes	Taq Sin	Brad Sin	BAV	Arr SV	Arr Vent
DIGOXINA	11	8	10	10	10	16
PLACEBO	1	19	1	1	0	6
P 2c	0.00125	0.0005	0.0033	0.0033	0.0004	0.0036

Fuente: Base de datos. **Taq** = Taquicardia. **Sin** = Sinusal. **Brad** = Bradicardia. **BAV** = Bloqueo auriculo-ventricular. **Arr** = Arritmia. **SV** = Supraventricular. **Vent** = Ventricular. **P 2c** = Valor de p para una prueba de dos colas.

TABLA 2
Mortalidad y Arritmias en los grupos de Vitamina E vs. Placebo

	Nº Muertes	Taq Sin	Brad Sin	BAV	Arr SV	Arr Vent
VITAMINA E	6	12	5	6	6	11
PLACEBO	6	15	6	5	4	11
P 2c	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Fuente: Base de datos. **Taq** = Taquicardia. **Sin** = Sinusal. **Brad** = Bradicardia. **BAV** = Bloqueo auriculo-ventricular. **Arr** = Arritmia. **SV** = Supraventricular. **Vent** = Ventricular. **P 2c** = Valor de p para una prueba de dos colas.

Efectos de la vitamina E sobre la toxicidad digitalica en un modelo experimental.

Abdel J. Fuenmayor A*, Jorge González, Abdel M. Fuenmayor P.

observación. Esta proporción de mortalidad corresponde a lo esperado de acuerdo con la dosis administrada (dosis letal 50) y difiere de manera muy significativa con la mortalidad del grupo que no recibió digoxina (5%). Con respecto al efecto tóxico de la digoxina, estos resultados concuerdan con los obtenidos por Abreu y cols en 1994⁵ quienes utilizando el mismo modelo lograron reproducir manifestaciones de intoxicación digitalica con dosis crecientes del medicamento estableciendo la dosis letal 50 (DL 50) en 30 mg/kg, con lo cual obtuvieron concentraciones séricas de 852,23 +- 475,24 ng/ml y concentraciones en miocardio de 1490,5 ng/gr. Esto demuestra la excelente biodisponibilidad del medicamento administrado por la vía intraperitoneal y soporta la aseveración de que la mortalidad y las arritmias presentadas pueden atribuirse a la intoxicación digitalica.

Nuestros resultados no permiten sostener que el efecto estabilizador de membranas que posee la vitamina E sirva para prevenir las arritmias y/o mejorar la mortalidad que se suceden en el contexto de la intoxicación digitalica en el modelo experimental utilizado, ya que no logramos demostrar diferencias significativas entre los grupos estudiados (vitamina E vs. placebo de vitamina E). Sin embargo hay que tomar en cuenta que la rata Wistar es un animal muy resistente a la intoxicación digitalica, en la cual la dosis tóxica varía según la vía de administración de 18 a 30 mg/kg. Por el contrario, en el humano, el rango terapéutico se encuentra muy cerca de los niveles tóxicos (0,9 a 2,0 ng/ml). Esta diferencia importante hay que tenerla en cuenta al momento de evaluar los resultados obtenidos, ya que la misma constituye una limitación importante del modelo para extrapolar los resultados obtenidos a los humanos. Otro elemento que se debe tomar en cuenta al pensar en la intoxicación digitalica son los cambios morfológicos y bioquímicos que ocasiona la digoxina a niveles tóxicos en el miocardio de diferentes animales. Arcasoy y cols⁶ en 1969 demostraron los efectos

de la intoxicación con digoxina en hepatocitos y miocitos de ratas, en los cuales se observaron lesiones miocárdicas del tipo de vacuolización citoplasmática, pérdida de bandas transversas, nucleólisis, cambios cromatínicos y aumento en el número de mitocondrias, los cuales podrían contribuir con la génesis de las arritmias y la mortalidad, sobre estos últimos factores, no cabría esperar que la vitamina E ejerza efecto alguno.

CONCLUSIÓN

En este modelo experimental de toxicidad digitalica en ratas Wistar no se encontró ningún efecto beneficioso de la administración de vitamina E.

REFERENCIAS

1. Braunwald E. Ed. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Third Edition. Saunders Eds. Philadelphia PA. 1988.
2. Bonke FIM. Basic Mechanisms in Arrhythmogenesis. In Lüderitz B, Saksena S .Eds. Interventional Electrophysiology. Futura Publishing. Mount Kisco, NY, 1991. pp 3-9.
3. Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM, López T, Winterdaal DM. Vitamin E and ventricular fibrillation threshold in myocardial ischemia. Jpn Circ J. 1989; 53:1229-1232.
4. Michael R. Rosen. Cellular electrophysiology of Digitalis Toxicity. J. Am. Coll. Cardiol.1985; 5: 22A-34A.
5. Abreu R. José N. Efectos de la diálisis gastrointestinal con carbón activado, en ratas intoxicadas con digoxina. RC 901.7 / D5 / A 27 Biblioteca de la facultad de Medicina de U.L.A.. 1994.
6. Arcasoy, M; Smuckler, E, 1969: Acute effect of digoxin intoxication on rat hepatic and cardiac cells. Laboratory Investigation 1969; 20 (2): 190-200.