

# El problema de la ouabaína subcutánea. Su solución.

POR LOS DOCTORES

Prof. R. A. BULLRICH, O. F. NICOLA y H. J. ACEVEDO

---

Desde hace aproximadamente tres años venimos estudiando en nuestro Servicio del Hospital Ramos Mejía la administración de ouabaína por vía subcutánea a los enfermos del corazón. Nos ha llevado a ello la convicción de que ésta podía ser una vía ideal para contrarrestar los inconvenientes de las vías endovenosa e intramuscular, descartando la gástrica por la necesidad, en este último caso, de dar dosis muy altas (de 0,02 a 0,05 centgr.) lo que la hace muy costosa y no ha probado, aún así, un valor terapéutico indiscutible.

La vía endovenosa, aun seleccionando los casos (lo que limita sus indicaciones) es, desgraciadamente, peligrosa. Ello explica por qué algunos clínicos de los más experimentados la han abandonado definitivamente. A pesar de nuestra prudencia en la lentitud con que practicamos las inyecciones y de la forma en que las diluímos, no hemos conseguido evitar accidentes mortales que le son directamente imputables.

La vía intramuscular es mucho menos eficaz, en primer lugar por el hecho probado de que la droga se fija en el músculo y sólo un porcentaje pequeño llega al miocardio y en segundo lugar porque es extremadamente dolorosa y causa con frecuencia, por hidrólisis de la droga en solución acuosa, en contacto con los tejidos, accidentes de hipertermia que constituyen un serio inconveniente a su aplicación.

La vía subcutánea, teóricamente, puede considerarse ideal; su absorción por los linfáticos evita la fijación en los músculos y la lentitud con que se hace evita, también, la concentración brusca de

dosis capaces de provocar accidentes mortales. Sobre esta base teórica nos pusimos a la obra buscando el medio de hacerla práctica.

### SOLUCIONES ENSAYADAS

Nuestros primeros ensayos fueron hechos diluyendo la droga en suero glucosado isotónico e inyectándola gota a gota bajo la piel. Si bien en algunos casos tuvimos éxitos terapéuticos notables no pudimos evitar en otros el dolor, la reacción local y la acción hipertermizante.

Se atribuye estos accidentes a hidrólisis de la droga en solución acuosa, en contacto con los tejidos. Pretendimos evitar estos inconvenientes recurriendo a soluciones no acuosas y para ello solicitamos desde ese momento la colaboración del Dr. Orsini F. Nicola, quien nos acompañó en nuestros trabajos; pero los primeros ensayos con otros disolventes no dieron resultados favorables y hubimos de abandonarlos. Sólo sacamos en conclusión con ellos que, a pesar de sus inconvenientes, la vía subcutánea era eficazmente terapéutica.

En efecto, el grado de hidratación del glucósido varía, dado que puede cristalizar con diversas moléculas de agua, originando compuestos con 7, 9 y 12,5 de H<sup>2</sup>O; utilizándose en todas las experiencias ouabaína cuya composición corresponde a C<sub>20</sub> H<sub>46</sub> O<sub>14</sub> QH<sup>2</sup>O, es decir con 21 % de agua de cristalización. Para reducir o anular los efectos térmicos y el dolor local que dan las soluciones acuosas se consideró su estabilidad en otros medios de composición diversa. La selección del medio disolvente fué encaminada a soluciones variables en cuanto al Ph, a su estabilización y al carácter de mayor o menor absorción por parte del organismo.

Agregaremos que, en contra de las soluciones acuosas, existe también el factor de que en este medio el glucósido pierde parcialmente su actividad por la esterilización (Levy-Cullen) y, aun en temperatura ambiente del 20 al 50 %, la que se acelera por la acidez o la alcalinidad (Tiffeneau). Recientemente (1935) H. Berry ha corroborado tales afirmaciones, demostrando la influencia perturbadora de la concentración hidrógeno-iónica, de la presencia de sales diversas y de mezclas reguladoras, de la temperatura y del tiempo de acción de este factor físico.

Con el fin de evitar tales inconvenientes o de anularlos físicamente, en lo posible, sin alterar la estabilidad química del glucósido, se recurrió, luego, en las soluciones acuosas al empleo de sales en proporciones tales que permitieran mantener el Ph a un determinado valor (7 a 7,4), para lo que se utilizó la mezcla clásica de fosfatos, pero sin mayores resultados en cuanto a la atenuación de las reacciones locales o generales.

A continuación y con el fin de reducir la rápida difusibilidad de las soluciones acuosas se utilizaron medios de dispersión de lenta y relativa absorción (hidroglicólica y glicólica), utilizando al mismo tiempo la mezcla reguladora de fosfatos para mantener el Ph 7 e impedir en lo posible la alterabilidad del glucósido en solución. Los resultados tampoco fueron satisfactorios y, por ello, se introdujo en las soluciones canfosulfonato de sodio y un anestésico adecuado (clorhidrato de novocaína), sin conseguir resultados alentadores.

Entre tanto, nuestro Jefe de Clínica, el Dr. Armando Paolucci, había observado que, mezclando la ampolla de ouabaina Arnaud con aceite alcanforado (5 c.c.), se obtenía un medio cuya inyección subcutánea era indolora. Ello nos llevó a estudiar al aceite como disolvente, utilizando el aceite del "Helianthus annuus", adoptando una técnica adecuada para la disolución y estabilización del glucósido, como, también, con el agregado de alcanfor o de canfosulfonato y de anestésico (p. aminobenzoato etilo), consiguiendo soluciones que hemos llegado a concentrar a razón de 1 mmgr. por 4 c.c. después de muchos ensayos. Posteriormente, suprimimos el alcanfor en las soluciones.

Con esta solución aceitosa hemos conseguido resultados óptimos en cuanto a la buena tolerancia por parte de los enfermos. Se trata de una inyección casi indolora, que no provoca reacción local y tampoco hipertermia. El aceite de "Helianthus annuus" nos ha parecido superior al de olivas, que hemos ensayado, también con buenos resultados, por ser más flúido que éste.

Como la finalidad primordial de nuestro trabajo de investigación farmacológica fué la de conseguir soluciones acuosas de ouabaina, sin que produjeran efectos hipertermizantes ni dolor en el lugar de la inyección, sea por vía subcutánea o endovenosa, se estudió también la posibilidad de aplicar los principios físico-químicos relacionados con los fenómenos de adsorción y "elution" de medicamentos por sustancias diversas, manteniendo siempre la actividad terapéutica.

Se eligió el binomio Colesterol-lecitina "ex-ovo" como material lipídico, con capacidad absorbente real y de fácil suspensión en medio acuoso salino que permitiese una vía de más fácil inyección como segura y homogénea administración por ambas vías, endovenosa y subcutánea.

En la estabilización del Ph del suero de dispersión, correspondiente al compuesto de adsorción "lípidos-ouabaina" se ha tratado de mantenerlo entre 6.8 a 7.4; límite correspondiente al líquido intercelular de los epitelios externo y basal, que concuerda, a su vez, con los valores óptimos para mantener constante la constitución química del heterósido adsorbido.

Para completar las características esenciales como medicación inyectable se constituyó el medio dispersivo, en el cual se halla suspendido el compuesto de adsorción, con un descenso crioscópico de  $\Delta = 0.060$ , valor superior a 0.055 que es el término medio de la presión osmótica del suero sanguíneo; por lo tanto resulta ligeramente hipertónico, favoreciendo la velocidad de absorción de fármacos por vía subcutánea, según experiencias practicadas por Simón.

## RESULTADOS OBTENIDOS

Hemos dispuesto, pues, para nuestras experiencias en los enfermos de dos tipos de soluciones distintas: la aceitosa y la de lípidos (colesterol-lecitina) en suspensión en un medio acuoso. Es con ellos que se han hecho simultáneamente experiencias en el hombre y en animales de experimentación. De la parte experimental practicada en pacientes se ha podido comprobar que en estas

condiciones físicas, la ouabaína se mantiene estable, su eficacia terapéutica se manifiesta en su mayor grado, con persistencia notable, dado que, por fenómenos debidos a "elution" por parte de los humores del organismo, el heterósido entra lenta y regularmente en circulación, estimulando al miocardio en su justa proporción, sin dar lugar a síntomas importantes de toxicidad, salvo en raros casos estado nauseoso o vómitos con dosis de 1 mmgr. masivas, a pesar de que, estudiando la tolerancia individual, la dosis de 1 mmgr. diaria es habitual y puede ser prolongada durante muchos días sin inconvenientes. Y lo afirmamos categóricamente, pues hemos hecho millares de inyecciones sin un solo accidente grave. En algunos casos hemos llegado a inyectar hasta 2 mmgr. en las 24 horas sin inconvenientes, efectuando una inyección de 1 mmgr. cada 12 horas. Obrando con la prudencia con que lo hemos hecho nosotros no estamos en condiciones de afirmar si esta dosis máxima a que hemos llegado es, en realidad, la dosis máxima terapéutica que puede tolerar el hombre.

La tolerancia comprobada clínicamente concuerda con las determinaciones del índice de toxicidad practicadas, siguiendo la técnica de Hatcher Magnus, en perros, y que demuestran visiblemente la reducción de su toxicidad en 3,5 a 4 veces, quiere decir que el organismo puede tolerar dosis cuádruples, con la ventaja de una absorción más lenta, lo que prolonga su acción.

En lo que a la solución oleosa se refiere, las experiencias, aun no terminadas, en palomas muestran, hasta ahora, que la tolerancia es de 8 a 10 veces superior que con la solución acuosa. La misma solución aceitosa ensayada en perros de 7, 8 y 9 kilos, siguiendo la técnica de Tiffeneau, Dimitracoff y Danielopolu, con la variante de inyectar cantidades diarias, subcutáneas, proporcionales a sus pesos relativos y basándonos en las dosis tóxicas comprobadas en las palomas, se ha observado con verdadera sorpresa que, al cabo de 8 días, y después de haber recibido alrededor de 18 a 20 mmgr. de ouabaína (en solución aceitosa) los animales seguían viviendo, con aumento apreciable de su peso, lo que no ha permitido definir el coeficiente de eliminación. Para demostrar que a pesar de esta gran tolerancia debe existir un coeficiente de acumulación, se practicó en tres perros la técnica de Hatcher Magnus para valorar el índice tóxico. A esta altura de las experiencias y de los datos expe-

rimentales se comprobó que, siendo la dosis media letal de 165  $\gamma$ , en cambio en estos tres perros se redujo a 88, 75 y 70  $\gamma$  de ouabaína, lo que permite aseverar que dichos perros han acumulado la mitad de dicha dosis por kilo de peso; pero en otra serie de perros que han recibido 17 inyecciones de ouabaína con un promedio total de 38 a 44 mmgrs., la dosis mínima letal en lugar de disminuir ha aumentado hasta un límite de 100 mmgrs., hecho contradictorio con relación a las otras experiencias cuya explicación necesitará ulteriores comprobaciones; por otra parte se ignora el grado de tolerancia de los perros hacia estas soluciones de heterósido.

Esta notable tolerancia comprobada en animales de experimentación y lo observado en el hombre nos permite pensar que la dosis habitual de 1 mmgr. diario es, en muchos casos, muy moderada y puede ser aumentada, si es necesario, sin peligro alguno para los enfermos.

De los dos tipos de soluciones que hemos experimentado, podemos afirmar categóricamente que la aceitosa es la que nos ha dado, hasta ahora, los mejores resultados, pues ha sido invariablemente bien tolerada por los pacientes. La de colesterol-lecitina se ha mostrado de efectos variables y no ha salido, aún, del período de experimentación, aun cuando entrevemos su enorme utilidad si se piensa que podría inyectarse indiferentemente bajo la piel o en la vena, con toxicidad muy atenuada (3,5 a 4 veces menor que las soluciones acuosas) y con efectos terapéuticos netos y sostenidos, pues puede aplicársele en dosis 3 a 4 veces más altas. Ello será cuestión de una comunicación posterior. Asimismo, esta última solución es la que nos ha servido para nuestros estudios experimentales en animales para el estudio de la absorción, toxicidad, acumulación, etc.; por ser de fácil inyección en la vena y de práctica perfusión.

De los trabajos experimentales efectuados sobre animales por uno de nosotros, el Dr. H. J. Acevedo, que nos han servido de contralor para la aplicación de la droga en los enfermos, no es posible hacer una reseña en esta comunicación, por su extensión, y ello será motivo de un amplio trabajo en el que se reunirán todos los documentos recojidos. Con respecto a los enfermos tratados, que han sido cuidadosamente seguidos por nuestros colaboradores, doctores Rodolfo Monti y Juan Yanni, en nuestro Servicio, con encomiable método objetivo, podemos llegar a la conclusión de que la ouabaína,

actuando como poderoso tónico cardíaco, de acuerdo con sus indicaciones y contraindicaciones clásicas, obra activamente sobre la diuresis, retarda el pulso, modifica favorablemente la presión arterial, provoca el descenso de la presión venosa, atenúa la disnea y reduce las congestiones pasivas y los edemas. Sólo en un porcentaje reducido de enfermos obra sobre la curva electrocardiográfica, aplanando el segmento ST o, aún, negativizando la onda T y ello, en dosis de un milígramo usadas cuotidianamente.

Aun cuando, en algunos casos, usada como medicación de urgencia, ha actuado vigorosamente en estados graves de insuficiencia cardíaca, no estamos, aún, en condiciones de afirmar categóricamente si la ouabaína subcutánea puede suplantar a la misma droga por vía endovenosa en situaciones en que la rapidez de acción pudiera ser la condición imprescindible del éxito.

### RESUMEN

Los autores relatan los estudios que vienen realizando desde hace 3 años para hallar una fórmula que haga práctica y desprovista de inconvenientes, la aplicación de la ouabaína en inyección subcutánea. Exponen las fórmulas halladas y los resultados obtenidos.

Relatan las investigaciones efectuadas en animales de experimentación y llegan a la conclusión que las soluciones de ouabaína en cuerpos lípidos (aceites, goma, colesterol-lectina), solucionan el problema y alejan todos los peligros e inconvenientes de la ouabaíno-terapia, con resultados terapéuticos definitivos.

### BIBLIOGRAFIA

- Berry H. — "Quart. J. Pharm. and Pharmacol", 1935.  
 Levy-Cullen, cit. en "Nouveau Traité de Med.", Roger, Vidal, Teissier, X-I, p. 874.  
 Hatcher Magnus. — "J. Am. Pharmac. Ass.", 1918, VIII, 900.  
 Simon I. — "Arch. Internat. Pharm. et Ther.", 1935, L, 180.  
 Spuhler O. — "Arch. Mal Coeur. Vaiss, et Sang", 1936, XXIX, 207.  
 Tiffeneau, cit. en "Nouveau Traité de Med.", Roger, Vidal, Teissier, X-I, p. 874.  
 Tiffeneau, Dimitracoff y Danielopolu. — "Bull. Soc. Phar.", 1922, XXIV, 489.  
 Vaquez H. — "Arch. Mal. Coeur. Vaiss, et Sang", 1935, XXVIII, 773.

## RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent les études qu'ils réalisent depuis trois ans, afin de trouver une formule qui rende facilement praticable l'application de la ouabaïne en injection souscutanée. Ils exposent les formules trouvées et les résultats obtenus.

Ils décrivent les investigations faites chez des animaux d'experimentation, arrivant à la conclusion que les solutions de ouabaïne en corps lipides (huiles, gomme, cholesterol-lecithine) solutionnent le problème et éloignent tous les dangers, avec des résultats thérapeutiques définitifs.

## SUMMARY

Since three years ago the authors are working in order to find a formula for practical and easy subcutaneous administration of ouabaine. The different formulae and the results obtained with their use are here reported.

Animal experimentation granted the following conclusion: Ouabaine solved in lipids (oil, rubber, cholesterol, lecithine) is highly effective without the danger and usual inconvenients inherent to oubainotherapy.

## ZUSAMMENFASSUNG

Verf. beschreiben die seit 3 Jahren betriebene Studien um eine Formel zu finden, welche die praktische und einwandfreie Anwendung der Ouabaïne auf subkutanem Wege ermöglicht. Die gefundenen Formeln und die geernteten Ergebnisse werden dargestellt.

Es werden die an Tieren gemachten Versuche beschrieben und man kommt zu der Feststellung dass die Lösungen von Ouabaïne in Öl und Lipoiden das Problem lösen mit definitiven therapeutischen Resultaten, wobei alle Gefahren und Einwände der Ouobaïne entfernt werden.