

# Efecto de la Oxigenación Hiperbárica Sobre el Paro Cardíaco y la Actividad Cardíaca Postinhalación Clorofórmica, en el Ratón

Dres. J. MARCARIAN, J. C. BASTAROLI, G. W. SPIRITO,  
J. ANDRADA y R. R. PITTALUGA

Secciones Cardiología y Endocrinología. Instituto de Investigaciones Médicas. Facultad de Medicina de Buenos Aires,

Presentado a la XXIV Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Mar del Plata. 21 de noviembre de 1979.

## SUMARIO

*El presente ensayo apela a la fibrilación ventricular acompañando o siguiendo al paro respiratorio postinhalación de vapores de cloroformo en el ratón, como substrato para descubrir una posible influencia de la oxigenación hiperbárica sobre ritmo cardíaco y momento de aparición del paro respiratorio. El modelo experimental tendría la ventaja de semejar a la arritmia ventricular y muerte súbita humanas, por no ser la oclusión coronaria indispensable para ninguna de tales situaciones. La oxigenación hiperbárica (incremento de oxígeno disuelto en plasma y de presión tisular del gas) podría ejercer efecto antiarrítmico al repercutir favorablemente sobre la anoxia cardíaca global y otros mecanismos patógenos, intervinientes en el preparado estudiado.*

*Sesenta y cinco ratones controles y 70 pretratados con oxigenación hiperbárica (dos atmósferas absolutas, 45 minutos, minicámara de 1.500 cm<sup>3</sup> de capacidad), expuestos a vapores de cloroformo, se compararon entre sí con respecto a momento de aparición de la detención respiratoria, incidencia de la fibrilación ventricular "de certeza" y bloqueo aurículo-ventricular importante (incompleto con QRS fallidos, o completos), y frecuencia auricular y ventricular máximas, no apreciándose diferencia significativa entre ambos lotes.*

*La oxigenación hiperbárica, en las condiciones citadas, no acentúa ni reduce la tendencia a la fibrilación ventricular, ni la inhibición clorofórmica del centro respiratorio, en el ratón.*

Se ha puesto a prueba la oxigenación hiperbárica (OHB), como posible medio inhibidor de la fibrilación ventricular (FV) y fallecimiento, consecutivos a ligadura coronaria en el perro observándose un descenso en la mortalidad, del 60 % al 10 %. (1) Se consideró de interés buscar el mismo efecto en

un modelo experimental diverso, caracterizado por muerte cardiorrespiratoria, con aparición de FV, pero a causa de diferente mecanismo y en diferente animal. Tal fue, básicamente, el ideado por Lawson, (2) y empleado por otros, (3) consistente en apreciar mediante toracotomía, luego del paro respiratorio, la FV inducida en el ratón por inhalación de vapores de cloroformo. El método resultó mejorado más adelante, (4) al agregarse documentación electrocardiográfica y tabularse la FV de acuerdo con varios criterios; y utilizado, también, a modo de técnica para ensayo de fármacos (prenilamina) con influencia eventual en la respiración. (5)

El modelo no implica obstrucción coronaria previa, hecho relevante, pues las arritmias y muerte súbita del humano no se vinculan necesariamente a dicha obstrucción (en el sentido de reciente), (6) sino, mejor, a necrosis zonal en curso. Se acercaría en cambio al de las cardiomiopatías tóxicas, como la generada por cantaridina en el conejo. (7)

Entre los muchos factores que permiten y/o conducen a la FV, están la existencia de una masa muscular mínima "crítica", (8, 9) y de áreas de isquemia parcelar, más que de anoxia cardíaca global. (9, 10) En el preparado de este trabajo se apela a un órgano de muy pequeño tamaño que, no obstante, es susceptible de fibrilarse; y en el cual la anoxia total o algún otro tipo de daño tisular difuso, son quizás más factibles que la región isquémica bien delimitada y reproducible, secundaria a la oclusión arterial clásica.

Se decidió valorar la acción inhibitoria de FV que posee el pretratamiento con OHB,

dado el incremento que ésta determina, de oxígeno disuelto en plasma y de presión tisular de dicho gas. Los mencionados incrementos reducirían gradientes de oxígeno que podrían establecerse en el miocardio (disminución del umbral de FV en áreas isquémicas, células hiperexcitables entre partes isquémicas y normales, corrientes por disparidad entre los potenciales correspondientes a tales partes), con propiedad arritmogénica.

## MATERIAL Y METODO

Se utilizaron 135 ratones blancos, cepa Balb, sexo masculino, peso:  $25 \pm 2$  g, alimentados con "Forramez" y agua, divididos en dos grupos. El lote A (control) constó de 65 animales. Cada uno fue cubierto con una campana transparente de  $300 \text{ cm}^3$  de capacidad, bajo la cual se había colocado tres minutos antes un recipiente con  $20 \text{ cm}^3$  de cloroformo. Se anotó el momento de paro respiratorio, se alejaron campana y recipiente, se hizo toracotomía amplia determinándose ritmo cardíaco por observación directa, y se registró derivación I continua mediante electrodos de aguja conectados a un polígrafo Grass con velocidades entre 2,5 y 100 mm/seg. El lote B constó de 70 animales inmediatamente pretratados con OHB (dos atmósferas absolutas, 45 minutos, minicámara de  $1500 \text{ cm}^3$  de volumen interior), sometidos luego al mismo procedimiento que el seguido para los controles. El análisis visual y electrocardiográfico se mantuvo durante un promedio de 10 minutos después del paro respiratorio. Se tabularon los siguientes datos: 1) FV "de certeza", aparente a la inspección ocular y en el trazado, transitoria, con uno o más períodos, con períodos breves o prolongados, o permanente; no se consideraron como FV movimientos muy finos asociados en el electrocardiograma a latidos regulares angostos de muy alta frecuencia —taquicardia supraventricular o ventricular—, que en un trabajo anterior se tabularon como FV "de fondo"; (4) por otra parte, no se constató la denominada FV "definitia" en dicha experiencia; 2) bloqueo auriculoventricular importante (incompleto con QRS fallidos, o completo); 3) frecuencia máxima auricular, cuando podía identificarse la onda P; y 4) frecuencia máxima ventricular, según el trazado, con exclusión obvia de los períodos con FV. Se realizó comparación estadística (chi cuadrado para la FV "de certeza" y bloqueo auriculoventricular; y prueba de Student para

frecuencia auricular y ventricular máximas, y el tiempo de aparición de paro respiratorio).

## RESULTADOS

El término medio de los tiempos de aparición de paro respiratorio en el grupo A (control) y B (pretratado con OHB), figura en la Tabla 1; la incidencia (en cantidades absolutas y porcentajes) de FV "de certeza" y de bloqueo auriculoventricular importante (incompleto con QRS fallidos, o completo), en la Tabla 2; y el término medio de las frecuencias auriculares y ventriculares máximas, en la Tabla 3. No hubo diferencia, para un valor de p igual o inferior a 0,05 utilizando el chi cuadrado, y para un grado de significación del 5% utilizando el Student.

TABLA 1

	Grupo A (Control) n: 65	Grupo B (OHB) n: 70
Tiempo de aparición del paro respiratorio (seg.) $X \pm DS$	$203,8 \pm 74,4$	$194,4 \pm 71,1$

Término medio de los tiempos de aparición de paro respiratorio, en el grupo control y pretratado con OHB, en seg (diferencia no significativa)

TABLA 2

	Grupo A (Control) n: 65	Grupo B (OHB) n: 70
FV "de certeza"	17 (26,1)	13 (18,5)
Bloqueo auriculoventricular importante	53 (81,5)	59 (84,2)

Incidencia de FV "de certeza" y de bloqueo auriculoventricular importante (incompleto con QRS fallidos, o completo), en el grupo control y pretratado con OHB. Porcentajes, entre paréntesis. Diferencia no significativa

TABLA 3

	Grupo A (Control)	Grupo B (OHB)
Frecuen. auricular máx. por minuto ( $X \pm DS$ )	$473,9 \pm 234$	$476,5 \pm 190,8$
Frec. ventricular máx. por minuto ( $X \pm DS$ )	$411,7 \pm 289,9$	$359,3 \pm 283$

Término medio de las frecuencias auriculares y ventriculares máximas, en el grupo control y pretratado con OHB (diferencia no significativa)

## DISCUSION

Se ha referido que la OHB antes o inmediatamente después del comienzo de la isquemia cardíaca, descendería la incidencia de FV, (1) mejoraría la eficiencia hemodinámica (11) y reduciría el tamaño del infarto. (12). Otros (13) han constatado en el perro sano menor flujo coronario y menor consumo de oxígeno miocárdico, y vuelta a valores normales respirando aire a una atmósfera. También se ha visto: (14) 1) disminución de corriente de injuria, 2) remisión de alteración histológica y 3) aumento sostenido de creatinfosfoquinasa (esto último interpretado como evidencia de que el oxígeno hiperbárico mantendría viables a células que de otro modo morirían en breve tiempo). Sin embargo, también se han consignado la ausencia de beneficio demostrado en la isquemia experimental, (15) y el arribo a conclusiones no claras en ensayos clínicos azarizados. (16)

Partiendo de tales antecedentes se decidió encarar el tema recurriendo a la FV posterior a paro respiratorio clorofórmico en el ratón, como substrato experimental. La instalación de FV en ese mamífero, acompañando o siguiendo al paro, sería una reacción bastante específica, no homologable a paros por otras causas. Y, tampoco homologable, a paros clorofórmicos en otros animales, como el perro, por ejemplo. El gato, en vez, según un trabajo de más de 60 años atrás, (17) podría representar un caso parecido al ratón. Ya en esa oportunidad se describieron, con respecto al gato, el procedimiento de apertura del tórax y pericardio para mirar al corazón, las dificultades en cuanto a diferenciar FV de otras taquiarritmias ventriculares, la existencia de una FV "gruesa" y de una "fina" más tardía (la última únicamente apreciable en una zona muy cercana al tabique, y reversible a "gruesa" comprimiendo firmemente la víscera con la mano), y el mantenimiento de la presión arterial como signo excluyente de FV. No obstante, en el animal en cuestión, el centro respiratorio sigue activo a pesar del cese de la función de bomba, por FV.

Según se dijo, la FV relacionado con el paro respiratorio clorofórmico en el ratón, tiende a semejar la arritmia ventricular y muerte súbita humanas por no ser la oclusión coronaria fresca prerequisite indispensable para ninguna de ambas situaciones. El cloroformo prooca una agresión global por la anoxia debida a la detención respira-

toria, pudiendo influir un factor tóxico directo y una sensibilización al efecto de catecolaminas. (18) La OHB podría actuar favorablemente frente a uno o varios de los mecanismos patógenos citados. Por otro lado, la OHB, mediante el incremento catecolamínico que es capaz de despertar, sería de por sí arritmógena. En la experiencia presente, ni la influencia inhibitoria ni la provocadora de FV fueron demostradas. Tampoco hubo repercusión apreciable sobre otros parámetros de ritmo (frecuencia auricular y ventricular máximas, bloqueo auriculoventricular vinculables a desencadenamiento o prevención de FV.

El momento de paro respiratorio, igual en controles y pretratados con OHB, indicaría que ésta no acentúa ni reduce la inhibición del centro respiratorio del ratón debida a cloroformo.

## SUMMARY

### EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGENATION IN MICE ON CARDIAC ARREST AND CARDIAC ACTIVITY POST CHLOROFORM INHALATION

*In this paper, ventricular fibrillation (appreciated through visual observation and electrocardiogram) after respiratory arrest, in the mouse exposed to chloroform, was selected as an adequate experimental model for the evaluation of hyperbaric oxygenation antiarrhythmic properties. The preparation would be advantageous, being similar in some way to severe ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in humans; that is, in all these situations, recent coronary arterial occlusion is not essential or indispensable. Hyperbaric oxygenation (increments in plasma oxygen, and gas pressure in tissue) could act in a favorable manner against ventricular fibrillation, because of potential beneficial influence on total cardiac anoxia and other detrimental arrhythmogenic mechanisms, playing a role in the preparation.*

*Sixty five control mice and 70 pretreated with hyperbaric oxygenation (two absolute atmospheres, 45 minutes of exposure, minichamber of 1500 cm<sup>3</sup> of internal volume), were placed under a glass beaker with a receptacle containing chloroform, until respiratory arrest. The following parameters were compared: time between chloroform exposure and respiratory arrest, incidence of ventricular fibrillation (through both visual and electrocardiographic inspection) and atrioventricular block of important degree (incomplete with dropped beats, and complete), and atrial and ventricular maximal rates. Differences were of no statistical significance.*

*In the above mentioned conditions, hyperbaric oxygenation does not increase nor reduces the tendency to ventricular fibrillation and the inhibitory action of chloroform on respiratory center, in the mouse.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Chardack, W. M.; Gage, A. A.; Federico, A. J.; Cusick, J. K.; Matsumoto, P. J. H. y Lanphier, E. H.: Reduction by hyperbaric oxygenation of the mortality from ventricular fibrillation following coronary artery ligation. *Circ. Res.* 15: 497, 1964.
2. Lawson, J. W.: Antiarrhythmic activity of some isoquinoline derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 160: 22, 1968.
3. Plotquin, G. y Ferder, L. F.: Valoración comparativa de potencia de fármacos antiarrítmicos por método biológico. Presentado al IX Congreso Argentino de Cardiología. Buenos Aires, 7 de noviembre de 1971.
4. Bastaroli, J. C.; Páquez, A. e Irigoyen, E. H.: Ensayo de la actividad antiarrítmica de la prenilamina y el propranolol en el ratón. *Medicina (Buenos Aires)* 31: 289, 1971. Presentado a la XV Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Chapadmalal, 26 de noviembre de 1970.
5. Della Mora, R.; Vázquez, A.; Bastaroli, J. C. De Lorenzo, M. A. y Barouse, A. P.: Paro respiratorio clorofórmico y un posible método de ensayo de fármacos con acción sobre la respiración. Efecto de la prenilamina. *Revista A.B.A.* 39 (211-214): 31, 1974. Presentado a la XIX Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Mar del Plata, 25 de noviembre de 1973.
6. Baroldi, G.; Falzi, G. y Mariani, F.: Sudden coronary death. A Postmortem study in 208 selected cases compared to 97 "control" subjects. *Am. Heart. J.* 98: 20, 1979.
7. Rabkin, S. W.; Friesen, J. M.; Ferris, J. A. J.; Fung, H. Y. M.: A Model of cardiac arrhythmias and sudden death: cantharidin-induced toxic cardiomyopathy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 210: 43, 1979.
8. Garrey, W.: Nature of fibrillary contraction of the heart: its relation to tissue mass and form. *Am. J. Physiol.* 33: 397, 1914.
9. Wit, A. L. y Bigger, J. T. Jr.: Possible electrophysiological mechanisms for lethal arrhythmias accompanying myocardial ischemia and infarction. *Circulation (Suppl. 111)*, 51-52: 96, 1975.
10. Bagdonas, A. A.; Stuckey, J. H.; Piera, J.; Amer, N. S. y Hoffman, B. F.: Effects of ischemia and hypoxia on the specialized conducting system of the canine heart. *Am. Heart J.* 61: 206, 1961.
11. Smith, G. y Lawson, D. D.: The protective effect of inhalation of oxygen at two atmospheres absolute pressure in acute coronary arterial occlusion. *Surg. Gynecol. Obstet.* 114: 320, 1962.
12. Sommers, H. M. y Jennings, R. B.: Ventricular fibrillation and myocardial necrosis after transient ischemia. Effect of treatment with oxygen, procainamide, reserpine and propranolol. *Arch. Intern. Med.* 129: 780, 1972.
13. Trapp, W. G. y Creighton, R.: Experimental studies of increased atmospheric pressure on myocardial ischemia after coronary ligation. *J. Thorac. Cardiovasc.* 47: 687, 1964.
14. Maroko, P. R.; Radvony, P.; Braunwald, E. y Hale, S. L.: Reduction of infarct size by oxygen inhalation following acute coronary occlusion. *Circulation.* 52: 360, 1975.
15. Robertson, A. F.: The effect of hyperbaric oxygen on myocardial infarction in dogs. *Can. J. Surg.* 9: 81, 1966.
16. Thurston, J. G. B. y Greenwood, T. W.: Results of a controlled trial of hyperbaric oxygen in acute myocardial infarction. 5th. International Hyperbaric Conference. Simon Fraser University. Burnaby (Canada), 1974.
17. Levy, A. G.: The exciting causes of ventricular fibrillation in animals under chloroform anaesthesia. *Heart.* 4: 319, 1913.
18. Goodman, L. S. y Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutic.* New York. 1966.

## AGRADECIMIENTO

Al Dr. A. Vázquez, por su valiosa colaboración.