

# INFLUENCIA DEL SISTEMA NEUROVEGETATIVO SOBRE RITMOS VENTRICULARES ACTIVOS PROVOCADOS EN LA RATA ♦

por los doctores

M. R. MALINOW\*, F. F. BATLLE\*\*, B. MALAMUD\*\*\* y L. O. CHAIT

La producción de ritmos ventriculares activos por la inyección de Ca ha sido relacionada con el sistema simpático<sup>1, 2</sup>, pero el mecanismo íntimo responsable de dichas arritmias es desconocido. Habiendo previamente descrito un método que permite estudiar cuantitativamente estas arritmias en la rata<sup>3</sup>, decidimos investigar el papel que el sistema nervioso autónomo tiene en su génesis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El método es semejante al descrito anteriormente<sup>3</sup>. Se emplearon ratas blancas de 70 a 120 g., cepa Williams, destetadas a los 25 días y mantenidas desde entonces con agua, leche, pan, verduras frescas y aporte vitamínico complementario. Se las anestesió con embutal sódico intraperitoneal (Solución al 6 por mil en agua destilada, 6 mg/100 g.) y se practicó luego una pequeña incisión inguinal, aislándose la vena femoral por disección roma con el objeto de asegurar la inyección endovenosa total de la solución, inyección que se efectúa mediante una jeringa de las llamadas "para tuberculina", graduada en centésimas de cm.<sup>3</sup> y una aguja de 4/10 de calibre. Por intermedio de dos electrodos precordiales cutáneos, los animales fueron conectados a un electrocardiógrafo y a un cardioscopio, lo que permitió controlar ininterrumpidamente los fenómenos. Después de la inyección de la solución de Ca se observaron cuidadosamente los resultados que se clasificaron de la siguiente manera: 1) Extrasistolia aislada; 2) Extrasistolia frecuente o bigeminismo extrasistólico; 3) Salvas cortas de taquicardia o fibrilación ventricular, y 4) Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular prolongada. Se consignaron como positivas sólo las reacciones 3 y 4. Se

♦ Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe", Policlínico Ramos Mejía, Prof. Blas Moia. El Departamento de Investigaciones es subvencionado parcialmente por la Asociación Cardiológica Inchauspe.

\* Jefe del Departamento de Investigaciones, Pabellón de Cardiología Inchauspe.

\*\* Jefe del Servicio de Cardiología, Policlínico Dr. T. Alvarez.

\*\*\* Jefe de Clínica del Servicio de Cardiología, Policlínico Dr. T. Alvarez.

La casa E. M. E. nos ha facilitado un cardioscopio para estos estudios.

empleó una solución de cloruro de calcio al 10 % a la dosis de 0.20 cc/100 g., inyectada rápidamente.

Un minuto antes de la inyección del  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ , se administró una de las siguientes drogas por vía intravenosa \*:

a) Hydergine, 3 cm.<sup>3</sup> por rata (Cada cm.<sup>3</sup> contiene 0.3 mg. de alcaloides dehidrogenados del ergot).

b) Carbaminoilcolina, 0.01 mg./100 g.

c) Prostigmin, 0.05 mg./100 g.

d) Atropina, 10 mg./100 g.

e) Cloruro de tetraetilamonio, 55 mg./100 g.

f) Bromuro de hexametonio, 2.5 mg./100 g.

g) Benzyl-imidazolina (Priscol), 5 mg./100 g.

Estas dosis fueron administradas después que estudios previos demostraron que no eran mortales para las ratas y que eran efectivas en la prevención de las arritmias cálcicas activas.

En algunos animales se practicó la vagotomía, disecándose ambos vagos en el cuello por arriba de la bifurcación carotídea, y cortándolos con tijera después de aislarlos.

Como control se emplearon 20 ratas no sometidas previamente a inyecciones ni intervenciones modificadoras, en las que la inyección de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$  produjo resultados positivos en el 95 % de los casos.

## RESULTADOS

Se considera la acción de las drogas y de la vagotomía sólo en relación con los ritmos activos ventriculares generados por el  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ . En todos los casos aparecieron bloqueos y otras alteraciones no analizadas en el presente estudio que se refiere sólo a dichas arritmias activas (ver tabla I).

a) *Hydergine*. En 9 ratas sobre un total de 10 se previno la aparición de las crisis de taquicardia ventricular (T.V.) o fibrilación ventricular (F.V.).

b) *Carbaminoilcolina*. En 9 ratas sobre un total de 10, se previno la aparición de las crisis de T.V. o de F.V.

c) *Prostigmin*. En 5 ratas sobre un total de 10, se previno la aparición de T.V. o de F.V.

\* Los siguientes laboratorios nos han provisto generosamente con las drogas necesarias en esta investigación: Abbott Laboratories (Embutal); Diggs y Macdevitt (Carbachol, carbaminoilcolina); Dupont y Cía. (Tetranium, cloruro de tetraetilamonio); Merck Química Argentina (Cloruro de Calcio al 10 %); Productos Roche (Prostigmin); Sandoz S. A. (Hydergine); E. R. Squibb & Sons (Bistrium, Bromuro de hexametonio); Szabó Hnos., Kessler y Cía. (Tindamina, Benzyl-imidazolina).

TABLA I

*Arritmias ventriculares activas generadas en la rata por la inyección endovenosa de  $Cl_2Ca$  10% (dosis 0,20 cm.<sup>3</sup>/100 g.). Modificaciones a través del sistema nervioso autónomo.*

Nº ratas	Procedimiento	% positivas
20	Control .....	95
10	Hydergine (3cm. <sup>3</sup> /rata) .....	10
10	Carbaminoilcolina (0.01 mg./100 g.) .....	10
10	Prostigmin (0.05 mg./100 g.) .....	50
10	Atropina (10 mg./100 g.) .....	20
10	Cloruro de tetraetilamonio (55 mg./100 g.) ....	0
10	Bromuro de hexametonio (2.5 mg./100 g.) .....	0
10	Benzyl-imidazolina (5 mg./100 g.) .....	50
10	Vagotomía bilateral .....	80

d) *Atropina*. En 8 ratas sobre un total de 10, se previno la aparición de T.V. o de F.V.

e) *Cloruro de tetraetilamonio*. En 10 ratas sobre un total de 10, se previno la aparición de las crisis de T.V. o de F.V.

f) *Bromuro de hexametonio*. En 10 ratas sobre un total de 10, se previno la aparición de T.V. o de F.V.

g) *Benzylimidazolina (Priscol)*. En 5 ratas sobre un total de 10, se previno la aparición de crisis de T.V. o de F.V.

h) *Vagotomía bilateral*. En 2 ratas sobre un total de 10, no aparecieron crisis de T.V. o de F.V.

#### DISCUSIÓN

Las drogas que actúan sobre el sistema nervioso autónomo tienen acciones complejas, no siempre semejantes en todas las especies, por lo que las siguientes interpretaciones deben aceptarse sólo como una primera aproximación. A pesar de esta confesada limitación, nuestros resultados señalan claramente la importancia del sistema nervioso autónomo en los ritmos ventriculares activos que la inyección del  $Cl_2Ca$  produce en la rata. En efecto, tanto el tetraetilamonio como el hexametonio, de reconocida acción bloqueadora ganglionar<sup>4, 5</sup>, han impedido la aparición de los ritmos activos. La vagotomía bilateral en cambio, no ha influido prácticamente sobre la aparición de taquicardia o fibrilación ventricular, por lo que las fibras implicadas deben buscarse en el sistema adrenérgico. Los resultados aparentemente contradictorios de la atropina, que

también previno las arritmias activas, deben ser atribuidos a las altas dosis requeridas para poder demostrar un efecto positivo. Es necesario recordar que a estas elevadas dosis, la atropina antagoniza no sólo los efectos muscarínicos, sino también los nicotínicos de la acetilcolina<sup>6</sup>, explicándose así la semejanza a los resultados obtenidos con tetraetilamonio y hexametonio, pues entonces la atropina se convierte en gangliopléjica como estas drogas. Las drogas vagomiméticas Carbaminoilcolina y Prostigmin, también evidenciaron una acción protectora respecto al desencadenamiento de estas arritmias. A pesar de que el mecanismo íntimo de protección es desconocido, es interesante señalar la acción de drogas vagomiméticas en arritmias ventriculares, puesto que repetidamente se ha insistido en la ausencia de terminaciones vagales en el ventrículo<sup>7</sup>. Esta acción protectora evidenciada en nuestros experimentos podría ser debida a hipotéticas terminaciones vagales ventriculares en la rata o a una acción directa de la acetilcolina inhibiendo los efectos de impulsos adrenérgicos generados por el  $Cl_2Ca$ <sup>9</sup> en las células nerviosas o en el órgano efector (célula miocárdica). Debido al hecho que la acetilcolina centralmente es excitadora<sup>9</sup> creemos más probable la acción periférica inhibidora directa<sup>10</sup>.

Rothberger y Winterberg<sup>1</sup> demostraron en 1911 que en el perro es factible obtener extrasístoles ventriculares por estimulación de los nervios simpáticos aceleradores durante la inyección intravenosa de dosis de  $Cl_2Ca$  que por sí solas eran insuficientes para generar estas arritmias. Nuestros resultados con Hydergine, droga que bloquea las respuestas obtenidas por estimulación del simpático o por la inyección de adrenalina<sup>11</sup>, corroboran las conclusiones de Rothberger y Winterberg, ya que en las ratas con bloqueo químico simpático, no fué posible obtener ritmos ventriculares activos por la inyección de  $Cl_2Ca$ . A similares resultados se ha llegado previniendo con Hydergine las arritmias activas provocadas en el perro por la asociación adrenalina-cloroformo<sup>12</sup>. Harris y Madjerek<sup>2</sup> en experimentos realizados en corazón de tortuga, suponen que el  $Cl_2Ca$  liberaría localmente simpatina, la que sería responsable de los ritmos ectópicos. Si se aceptara la hipótesis de estos autores, la protección evidenciada por el Hydergine sería por bloqueo local de simpatina en el ventrículo. Sin embargo, experimentos en curso<sup>9</sup> realizados en ratas con el sistema nervioso central destruído, no apoyan la hipótesis de la liberación local de

simpática, puesto que en estos animales tampoco el  $\text{Cl}_2\text{Ca}$  provoca ritmos ventriculares ectópicos. La acción preventiva de la Benzylimidazolina (Priscol), a pesar de la variabilidad evidenciada en distintas especies<sup>13</sup>, posiblemente es debida a un mecanismo simpaticolítico y/o colinérgico<sup>13</sup>.

La acción del Ca en el corazón perfundido es conocida desde que Ringer<sup>14</sup> señaló su importancia y numerosos autores la han confirmado<sup>15</sup>. En las ratas de la presente serie en las cuales se previno la aparición de ritmos ectópicos con las distintas drogas "autonómicas", la inyección de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$  produjo consistentemente paro ventricular. Nuestros resultados sugieren, en consecuencia, que los efectos del Ca se ejercitan a través de distintos mecanismos, unos directos sobre el miocardio (paro ventricular) y otros indirectos (arritmias ventriculares activas) a través del sistema nervioso.

### RESUMEN

Se estudió la influencia ejercida por factores modificadores del sistema nervioso sobre los ritmos ventriculares activos generados en la rata por la inyección intravenosa de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ .

Se observó que drogas simpaticolíticas y simpaticovagolíticas previenen la aparición de estos ritmos en la mayoría de los casos. Los vagomiméticos poseen la misma propiedad. La vagotomía bilateral, en cambio, no evidenció acción protectora.

Se considera que en el desencadenamiento de estas arritmias desempeña un papel fundamental el sistema nervioso a través del simpático y se señala que los efectos cálcicos sobre otras propiedades del miocardio no se modificaron.

### B I B L I O G R A F I A

1. Rothberger, C. J. y Winterberg, H. — "Plugger's Arch.", 1911, 142, 461.
2. Harris, A. S. y Madjerek, Z. — "Am. J. Physiol.", 1948, 153, 402.
3. Malinow, M. R., Battle, F. F. y Malamud, B. — "Rev. Arg. Cardiol.", 1952, 19, 120.
4. Acheson, G. H. y Moe, G. K. — "J. Pharm. Exp. Therap.", 1945, 84, 189; *Ibid.*, 1946, 87, 220.
5. Patton, W. D. M. y Zaimis, E. J. — "Brit. J. Pharm.", 1951, 6, 155.
6. Landgren, S., Liljenstrand, G. y Zotterman, Y. — "Acta Physiol. Scan.", 1952, 26, 264.
7. Wiggers, C. J. — *Physiology in Health and Disease*, H. Kimpton, Londres, 1949, pág. 527.

8. *Malinow, M. R., Battle, F. F., Malamud, B. y Chait, L. O.* (Observaciones no publicadas).
9. *Feldberg, W.* — "Physiol. Rev.", 1945, 25, 596.
10. *Wiggers, loc. cit.*, pág. 530.
11. *Rothlin, E.* — Conferencia pronunciada en la Acad. Nac. Med., Buenos Aires, 1952.
12. *Rothlin, E. y Cerletti, A.* — "Cardiologia, 1949/50, 15, 184.
13. *Ahlquist, R. P., Huggins, R. A. y Woodbury, R. A.* — "J. Pharm. Exp. Therap.", 1947, 89, 271.
14. *Ringer, S.* — "J. Physiol.", 1880/82, 3, 380, cit. por 15.
15. *Berliner, K.* — "Am. Heart. J.", 1932, 8, 548.

Agradecemos al Prof. Blas Moia su valiosa ayuda durante el curso de la presente investigación.

### RÉSUMÉ

On étudia l'influence exercé par les facteurs modificateurs du système nerveux sur les rythmes ventriculaires actifs produits dans le rat par l'injection intraveineuse de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ .

On observa que les drogues sympathicolitiques et sympathico et vagolitiques préviennent l'apparition de ces rythmes dans la plupart des cas. Les vago-mimétiques possèdent la même propriété. La vagotomie bilatérale par contre n'évidentia aucune action protectrice.

On considéra que sur le déclenchement de les arrythmes le système nerveux à travers du sympathique a un rôle fondamental et on souligne que les effets calciques sur d'autres propriétés du myocarde ne se modifièrent pas.

### SUMMARY

Factors influencing the nervous system were studied in connection with active ventricular arrhythmias induced in the rat by the i.v. injection of 10%  $\text{CaCl}_2$ .

Sympatholytic and sympatho and vagolytic drugs interfere with these abnormal rhythms as well as vagomimetic drugs. Bilateral vagotomy showed no effects.

It is pointed out that the sympathetic nervous system plays an important rôle in the mechanism of these arrhythmias. In spite that the arrhythmias could be controlled with the above mentioned drugs, direct calcium effects on the myocardium were not modified.

### ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte den Einfluss den auf das Nervensystem wirkende Faktoren auf die aktiven Kammerrhythmen ausüben, die bei Ratten durch intravenöse Injektion von  $\text{CaCl}_2$  erzeugt werden waren.

Man beobachtete, dass sympatikolytische oder vagolytische Drogen das

vagomimetischen Mittel besitzen die gleiche Wirkung. Die doppelseitige Vagotomie wies hingegen keine Schutzwirkung auf.

Man ist der Meinung, dass in der Auslösung dieser Arrhythmien das Nervensystem mittels des Sympatikus eine fundamentale Rolle spielt und man weist darauf hin, dass sich die Calciumwirkungen auf andere Myokard eigenschaften nicht änderten.