

PRODUCCION DE RITMOS VENTRICULARES ACTIVOS DE ORIGEN CARDIOGENICO EN LA RATA

por los doctores

M. R. MALINOW, F. F. BATLLE Y B. MALAMUD *

Aunque el mecanismo íntimo de producción de las arritmias cardíacas es desconocido, puede admitirse que se originan por alteraciones de mecanismos nerviosos o cardíacos. Con esa presunción, creemos que todo estudio farmacológico de las arritmias ventriculares debe contemplar ambos mecanismos patogénicos. La investigación se ve considerablemente facilitada si el método reúne la triple cualidad de ser sencillo, económico y fácilmente reproducible.

Recientemente hemos descrito un método cuantitativo para producir fibrilación y aleteo ventriculares por inyección endovenosa de pequeñas cantidades de Cl_2Ca en la rata¹. Estudios posteriores demostraron que dichas arritmias son neurogénicas² y que los impulsos nerviosos se conducen por el sistema autónomo adrenérgico³. Conceptuamos necesario, entonces, idear un método capaz de provocar arritmias ventriculares cardiogénicas en la rata. Basándonos en que, como demostraron Scherf y col.⁴, la aconitina aplicada localmente genera ritmos ectópicos, hemos desarrollado un método semi-cuantitativo que permite estudiar farmacológicamente en la rata las arritmias ventriculares activas desencadenadas por la aconitina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas blancas, cepa Williams, de 35 a 250 g., destetadas a los 25 días aproximadamente y alimentadas luego con una dieta variada a base de pan, leche, verduras, carne y un suplemento vitamínico.

Se empleó anestesia intraperitoneal con embutal, 6 mg/100 g. de animal (solución al 0.6 % en agua destilada). Usando una técnica limpia pero no estéril, se practicó una incisión cervical longitudinal, se aisló la tráquea y se la cateterizó con aguja de 1.5 mm. de diámetro conectada con un respirador artificial, encargado de asegurar la respiración a presión positiva intermitente. Se

* Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe", Jefe: Prof. Blas Moia, Policlínico Ramos Mejía y Servicio de Cardiología del Policlínico T. Alvarez, Jefe: Dr. F. F. Batlle. El Departamento de Investigaciones está parcialmente subvencionado por la Asociación Cardiológica Inchauspe.

abrió luego el tórax con una incisión mediana transesternal y se incindió el pericardio. Con un pincel muy fino de pelo de marta, se tocó suavemente la superficie epicárdica del ventrículo derecho, deteniendo la respiración para asegurar una presión mínima del pincel. Se depositó así una pequeña cantidad de la solución de aconitina. Esta cantidad determinada, pesando la solución depositada en 100 toques en una cápsula de vidrio tarada, es de 0.025 mg. Después de una breve práctica se consigue que en cada toque se deposite un volumen aproximadamente semejante de solución de aconitina.

Luego de numerosos ensayos, se adoptó la siguiente solución standard de aconitina: se disuelven 2 mg. de aconitina (Merck) en 2 cm.³ de alcohol etílico 95° acidulado con unas gotas de ácido acético al 3% y se lleva la solución a 10 cm.³ con agua destilada (concentración final de aconitina 1:5000).

Los fenómenos cardíacos fueron estudiados por observación directa del corazón y mediante un cardioscopio conectado con un electrocardiógrafo derivado de ambas hemisecciones torácicas por dos electrodos cutáneos. Resulta así sencillo seguir los cambios del ritmo; además los fenómenos de interés pueden ser registrados. La aparición de una arritmia ventricular paroxística dentro de los 3 minutos subsiguientes a la aplicación de aconitina se consignó como resultado positivo, y como negativo en caso contrario.

Otros procedimientos empleados en el presente experimento se describen en el texto.

RESULTADOS

1) *Aplicación local de aconitina* (figs. 1 y 2). En 40 ratas se aplicó aconitina en la forma señalada, obteniéndose arritmias ventri-

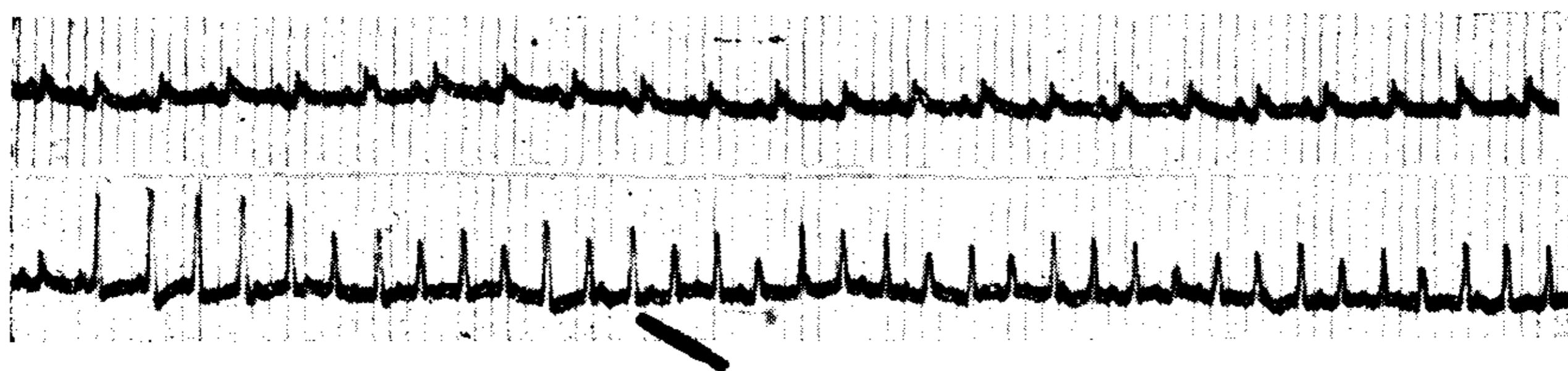


FIGURA 1. — Trazado superior, Control. El ritmo es sinusal y regular, la frecuencia es de 300 por minuto. Trazado inferior, 30 segundos después de la aplicación tópica de aconitina sobre el ventrículo derecho. Luego de un latido sinusal aparece un ritmo irregular, claramente independiente de la actividad auricular, formado por complejos ventriculares aberrantes y con una frecuencia aproximada de 500 por minuto. Electrodo cutáneo precordiales, tiempo en 0.05 seg.

culares en 36, aunque en los animales en que el resultado fué negativo, otro toque más intenso fué también seguido de una crisis de arritmia ventricular. La respuesta a la aconitina aplicada localmente se inicia aproximadamente entre los 20 y 60 segundos; la acción cardíaca se hace gradualmente más frecuente y luego, en forma

brusca, aparece un ritmo rápido, con complejos ventriculares aberrantes, de frecuencia aproximada de 400 a 600 por minuto, generalmente irregular (taquicardia paroxística ventricular) u ocasionalmente regular (aleteo ventricular). En la presente comunicación ambas arritmias se designan indistintamente como arritmias ventriculares. A la inspección directa se observa que el corazón cambia bruscamente de posición anatómica, abandona el lecho pericárdico y se vuelve eréctil, latiendo vigorosamente con una frecuencia elevada. La duración de estas arritmias es variable; corrientemente desaparecen antes de 1 ó 2 minutos. Cuando se usan concentraciones más elevadas de aconitina o mayores cantidades de la solución standard, puede aparecer fibrilación ventricular con complejos bajos y ritmo

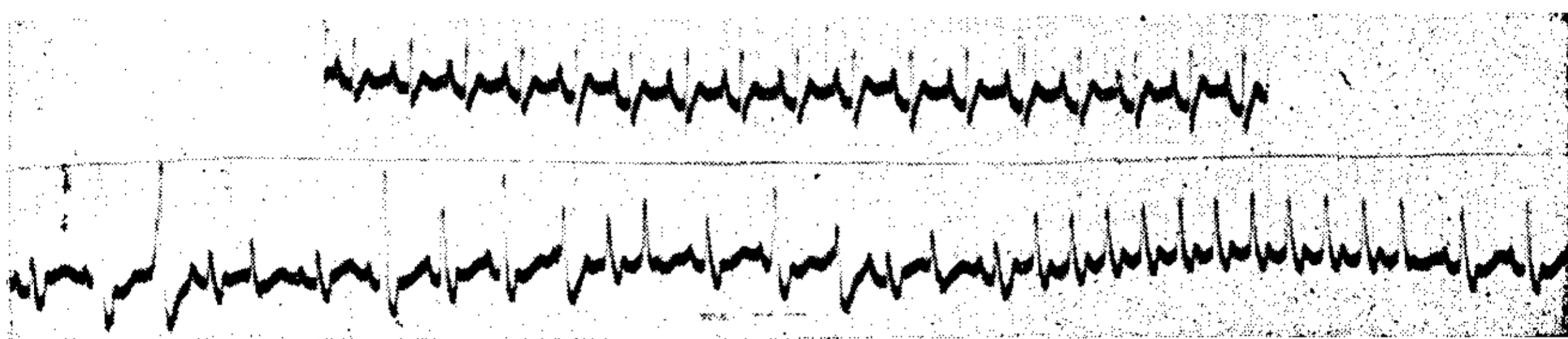


FIGURA 2. — Trazado superior, Control con tórax abierto. El ritmo es sinusal y regular, la frecuencia es de 350 por minuto. Trazado inferior, 40 segundos después de la aplicación tópica de aconitina sobre el ventrículo derecho. El ritmo sinusal se ve interrumpido por extrasístoles ventriculares múltiples y luego por un colgajo de latidos ventriculares aberrantes con una frecuencia aproximada de 600 por minuto. Electrodes cutáneos precordiales, tiempo en 0.05 segundos.

caótico. Nosotros hemos desechado semejante procedimiento, porque esta arritmia no es influíble fácilmente por las drogas que estudiamos.

2) *Influencia del peso del animal.* La falta de influencia del peso del animal en el desencadenamiento de las arritmias fué demostrada aplicando el método a 5 ratas de 35 g. y a 5 de 250 g. En todos los animales los resultados fueron igualmente positivos.

3) *Empleo del preparado corazón-pulmón.* Se aplicó aconitina en el epicardio ventricular de 3 preparados cardiopulmonares de rata, utilizándose una técnica ya descrita⁵. En todos ellos la arritmia ventricular apareció después de 80 a 100 segundos.

4) *Destrucción médulo-encefálica.* Hemos efectuado la destrucción médulo-encefálica en 5 ratas mediante una tijera fina introducida en la cavidad craneana y conducto raquídeo a través de la articulación occípitoatloidea previamente visualizada por una incisión longitudinal posterior mediana. Levantando las láminas posteriores

de las vértebras y removiendo la calota craneana se destruye la masa méduloencefálica. En todas estas ratas la aplicación de aconitina provocó arritmia ventricular.

5) *Bloqueo de los impulsos nerviosos autonómicos.* Los impulsos autonómicos fueron bloqueados a nivel de la sinapsis ganglionar mediante cloruro de tetraetilamonio (TEA) y bromuro de hexametonio (HXM).

a) En 10 ratas se administró 5 mg./100 g. de TEA por la vena femoral previamente disecada. En 9 se reprodujeron las arritmias ventriculares cuando 1 minuto más tarde se aplicó aconitina.

b) En 10 ratas se administró de la misma manera 2,5 mg./100 g. de HXM. En 8 animales la aplicación de aconitina 1 minuto después produjo arritmias ventriculares.

6) *Bloqueo simpático.* A 10 ratas se inyectó 3 cm.³ de Hydergine (cada cm.³ contiene 0.3 mg. de alcaloides dehidrogenados del ergot): en 9 apareció arritmia ventricular después de aplicada la aconitina 1 minutos después.

TABLA N° 1

| Procedimiento | N° animales | N° resultado positivo * | % resultado positivo |
|---|-------------|-------------------------|----------------------|
| Control | 40 | 36 | 90 |
| Preparado cardio-pulmonar | 3 | 3 | 100 |
| Destrucción médulo-encefálica | 5 | 5 | 100 |
| TEA, 5 mg/100 g. | 10 | 9 | 90 |
| HXM, 2.5 mg/100 g. | 10 | 8 | 80 |
| Hydergine, 3 cm. ³ /rata | 10 | 9 | 90 |
| Vagotomía bilateral | 10 | 8 | 80 |

* Ver método en el texto.

TEA, cloruro de tetraetilamonio; HXM, bromuro de hexametonio.

7) *Vagotomía bilateral.* En 10 ratas se practicó la vagotomía cervical bilateral y al minuto se aplicó la solución de aconitina en el ventrículo derecho. En 8 animales aparecieron arritmias ventriculares.

DISCUSIÓN

La aplicación tópica de aconitina en perros es capaz de generar arritmias auriculares y ventriculares ^{4, 6}. El carácter cardiogénico de

estas arritmias se ha sospechado por la desaparición de las mismas al enfriar el sitio de aplicación de la aconitina ⁷. Nuestros experimentos apoyan también el origen cardiogénico al descartar la influencia nerviosa en la génesis de estas arritmias. Por el contrario, las arritmias consecutivas a la inyección de Cl_2Ca son neurogénicas ^{2, 3} y claramente distintas de aquellas porque: 1) son influenciadas por el peso del animal; 2) son prevenidas por drogas gangliopéjicas y simpaticolíticas; 3) no ocurren sino raramente en ausencia del sistema nervioso central, y 4) son diferentes en su configuración y frecuencia por minuto.

La producción de arritmias por aplicación local de aconitina resultó de gran utilidad en el estudio de los mecanismos de la fibrilación auricular y ventricular ^{7, 8}, pero el procedimiento no está suficientemente standardizado para ser aplicado a la farmacología, aparte de que el empleo de perros limita el número de experimentos tanto por las dificultades que supone el manejo de estos animales como por su costo. Con la rata, en cambio, estas dificultades resultan fácilmente superadas.

Nuestro método simicuantitativo de aplicación local de aconitina permite obtener sin inconvenientes arritmias ventriculares miogénicas en la rata; si a esto se agrega la facilidad con que se logran arritmias neurogénicas en el mismo animal mediante la inyección endovenosa a Cl_2Ca , deberá convenirse en que se dispone de un procedimiento cómodo y sencillo para el estudio farmacológico experimental de distintas drogas sobre el ritmo cardíaco. Es lo que hemos hecho con la quinidina, quinina, novocaína, procaína-amida ⁹, nupercaina ¹⁰, opiáceos ¹¹, antihistamínicos ¹², barbitúricos ¹³, etc.

RESUMEN

Se describe un método semi-cuantitativo para la producción de taquicardia y aleteo ventriculares miogénicos en la rata, por aplicación tópica de una solución de aconitina. Mediante el empleo de drogas gangliopéjicas (cloruro de tetractil amonio y bromuro de hexametonio), simpaticolíticas (Hydergine), la vagotomía bilateral, la destrucción médulocervical y el preparado cardiopulmonar, se demuestra que la supresión del sistema nervioso no influye en la aparición de dichas arritmias ventriculares.

Expresamos nuestro agradecimiento al Prof. Blas Moia por su valiosa ayuda durante el curso de estas investigaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — *Rev. Arg. Cardiol.* 1952, 19, 120.
2. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — (Enviado para su publicación).
3. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — *Rev. Arg. Cardiol.* 1953, 20, 78.
4. *Sherf D., Romano F. J. y Terranova R.* — *Am. Heart J.* 1948, 36, 241.
5. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — (Enviado para su publicación).
6. *Scherf D., Morgenpesser L. J., Nightingale E. J. y Schaeffeler K. T.* — *Cardiología* 1950, 16, 232.
7. *Scherf D., Schaffer A. I. y Blumenfeld S.* — *Arch. Int. Med.* 1953, 91, 333.
8. *Prinzmetal M., Corday E., Brill I. C., Oblath R. W. y Kruger H. E.* — *The auricular arrhythmias.* Springfield, Ill., C. C. Thomas 1952.
9. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — (Enviado para su publicación).
10. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — (Enviado para su publicación).
11. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — (Enviado para su publicación).
12. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — (Enviado para su publicación).
13. *Malinow M. R., Battle F. F. y Malamud B.* — (Enviado para su publicación).

Los Laboratorios Abbott nos han provisto generosamente el Embutal usado en el presente experimento. Los Laboratorios Sandoz nos proporcionaron generosamente el Hydergine que hemos empleado.

El cardioscopio y el electrocardiógrafo mencionados en nuestro trabajo fueron desinteresadamente cedidos por la Casa EME, a la que deseamos expresar nuestro reconocimiento.

RÉSUMÉ

On décrit une méthode semi-quantitative pour la production de tachycardie et flutter ventriculaires myogéniques, par l'application locale d'une solution d'aconitine. Moyenant l'emploi de drogues ganglio-plégiques (chlorure de tétraéthylammonium et bromure d'hexaméthine) sympathicolitiques (Hydergine), la vagotomie bilatérale, la destruction médulo-cervicale et le préparé cardio-pulmonaire, on démontré que la suppression du système nerveux n'influence pas l'apparition de ces arrhythmies ventriculaires.

SUMMARY

A semi-quantitative method for the cardiogenic induction of ventricular tachycardia, flutter and fibrillation by the topical application of aconitine in rats, is described. The injection of autonomic blocking (tetraethylammonium chloride and hexamethonium bromide) and sympatholytic drugs (Hydergine), bilateral vagotomy, cervico-dorsal spinal destruction and isolated heart-lung preparations, demonstrated that the autonomic nervous system is not connected with the production of ventricular arrhythmias by topical application of aconitine in rats.

ZUSAMMENFASSUNG

Man beschreibt eine halb quantitative Methode zur Erzeugung myogener Tachykardie und Flatterns der Kammer durch Pinselung mit Aconitinlösung. Mittels Anwendung ganglionausschaltender Drogen (Tetra-aethyl-ammonium-chlorid, hexa-methonium-bromid) sowie sympathicolythischer Mittel (Hydergine, doppelseitige Vagotomie) wird bewiesen, dass die Ausschaltung des Nervensystems das Auftreten der erwachten Kammerarrhythmien nicht beeinflusst.