

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA CLINICA DEL HOSPITAL "GRAL. CALIXTO GARCIA"
FACULTAD No. 1. INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA (ISCMH)

Acción del atenolol y la tiamenidina en las arritmias inducidas por cloroformo en ratones

Por ios Dres.:

ALBERTO GONZALEZ-GOMEZ¹⁵, ALICIA ZAPATA MARTINEZ¹⁶,
DAVID GARCIA BARRETO¹⁷ y MIGUEL GARCIA RODRIGUEZ****

González-Gómez, A. y otros. *Acción del atenolol y la tiamenidina en las arritmias inducidas por cloroformo en ratones*. Rev Cub Med 19: 5, 1980.

Se utilizó una sencilla técnica de *screening* para determinar la posible acción antiarrítmica del atenolol y la tiamenidina en ratones albinos de uno y otros sexos. Las dosis efectivas medias (DE50) fueron de $0,8399 \pm 0,0015$ mg/kg y $3 \pm 1,2$ mg/kg para el atenolol y la tiamenidina, respectivamente. Ambas drogas previnieron la fibrilación ventricular inducida por el cloroformo a través de mecanismos diferentes.

INTRODUCCION

El uso de un modelo experimental que permita de forma rápida y sencilla determinar la posible acción antiarrítmica de una droga, su dosis efectiva media (DE50) y su toxicidad, ha sido motivo de estudio de algunos investigadores¹. Lawson describió un procedimiento en ratones albinos a los que se les provocaba fibrilación ventricular con cloroformo, y observó la capacidad que tienen algunas drogas, como la quinidina, el propranolol y otras sustancias, de prevenir esta arritmia.

Se ha sugerido que el cloroformo produce fibrilación ventricular en la mayoría de las especies, y que una

de las más sensibles es el ratón¹⁻², debido a un mecanismo de hipersensibilización a la acción de las catecolaminas³. Sin embargo, Lawson¹ planteó que la función de las catecolaminas en las arritmias por cloroformo no parece ser muy importante, ya que ni la adrenalectomía ni la reserpinización protegen a los animales contra la arritmia inducida por el anestésico general considerado, por lo que este autor sugiere que el mecanismo de producción de la fibrilación ventricular por cloroformo en estos animales de laboratorio no está aún aclarado.

¹⁵ Especialista en farmacología. Instructor graduado del ISCMH, Facultad No. 1.

¹⁶ Especialista en farmacología. Profesor asistente del ISCMH "Victoria de Girón".

¹⁷ Candidato a Doctor en Ciencias. Jefe del Laboratorio de Farmacología del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

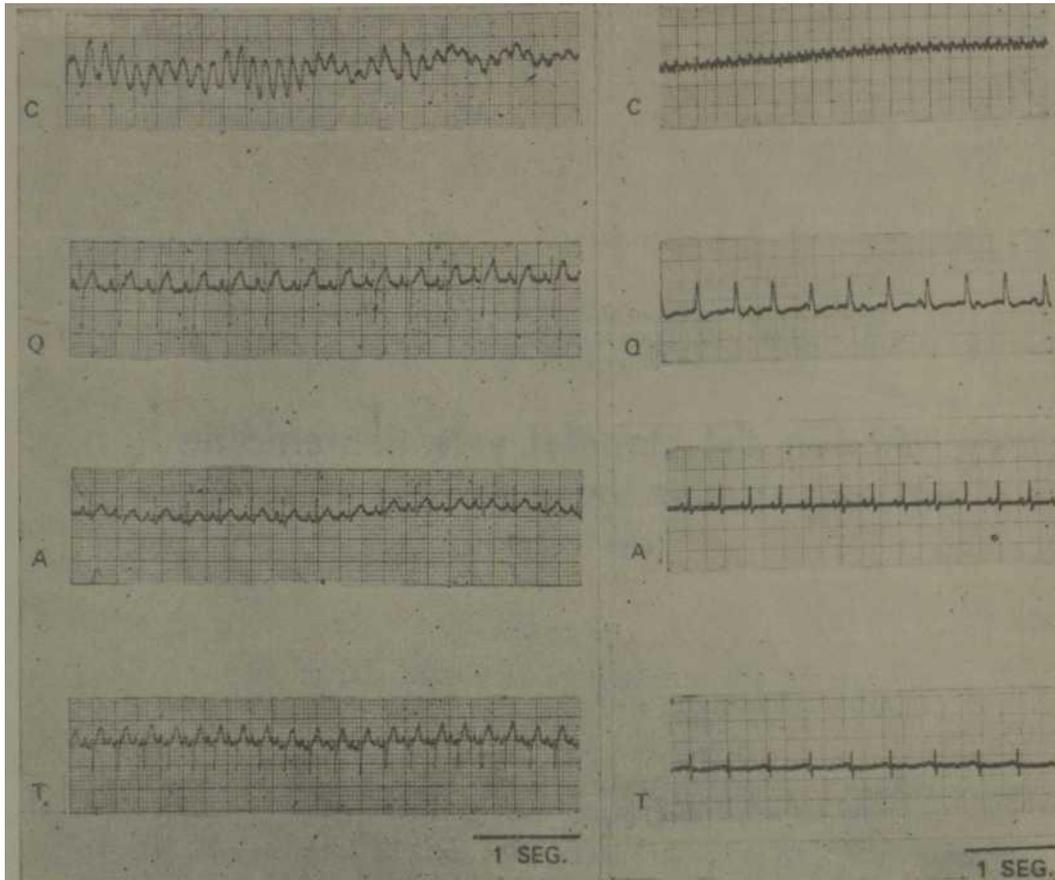


Figura. Experimento tipo:

C: control

A: atenolol

Q: quinidina

T: tiamenidina

El atenolol es un betabloqueador cardiselectivo^{4,5} sin actividad simpaticomimética intrínseca⁸, anestésica local ni estabilizante de membrana^{6,8} y se cree que no atraviesa la barrera hematoencefálica⁹. Además, posee propiedades antianginosas^{14,15} y antihipertensivas.^{13,16} Es conocido que el propranolol, betabloqueador no cardiselectivo pero con actividad anestésica local y estabilizante de membrana⁵, protege a los ratones de la fibrilación ventricular inducida por cloroformo¹.

La tiamenidina es una droga hipotensora con una estructura química similar a la clonidina que tiene acción anestésica local y es capaz de disminuir la liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas cardíacas¹⁷. En experimentos no publicados de nuestro laboratorio hallamos cierta tendencia a reducir la aparición de arritmias provocadas por estímulo eléctrico al nivel de la zona subtalámica en el conejo, en dosis de 100 mcg, tanto cuando fue administrada por vía endovenosa como cuando fue inyectada directamente en la cisterna magna.

CUADRO I
CALCULO DE LA DE50 PARA PREVENIR LA FIBRILACION VENTRICULAR
CON QUINIDINA, EN RATONES SOMETIDOS A APNEA POR CLOROFORMO

Dosis mg/kg	Log. dosis	n	No. respuestas positivas	Proporción de resp. positivas
5	0,69897	20	0	0
25	1,39794	21	11	0,52
50	1,69897	24	15	0,63
100	2,00000	15	15	1

DE50 = 25,28 mg/kg
 Intervalo de confianza = 24,065-26,495 mg/kg

RESULTADOS

El objetivo de este trabajo fue determinar la posibilidad de una acción antiarrítmica de estas drogas en el ratón, y determinar sus dosis efectivas medias (DE50).

MATERIAL Y METODO

Se usaron ratones albinos entre 18 y 30 g de peso, de uno y otros sexos. Se distribuyeron en once grupos de alrededor de 20 animales cada uno. Un grupo sirvió como control y se le administró por vía intraperitoneal 0,6 ml de ClNa 0,9%. A tres grupos se les administró quinidina en dosis de 25, 50 y 100 mg/kg por la misma vía y en igual volumen. A otros cuatro grupos se les inyectó atenolol en las siguientes dosis: 0,25, 0,5, 1 y 5 mg/kg. A los tres grupos restantes se les administró tiamenidina en dosis de 2,4 y 8 mg/kg. El volumen de administración y la vía permanecieron constantes.

A los 20 minutos de la administración de la droga, todos estos animales fueron sometidos a una atmósfera de cloroformo hasta provocar apnea, momento en que se expuso el corazón y se registró una derivación electrocardiográfica (DII) por medio de un electrocardiógrafo de inscripción directa y un osciloscopio. Se obtuvo la DE50 de cada una de las drogas por medio del *test* de Kárber¹®.

Todos los animales sometidos a la atmósfera de cloroformo presentaron fibrilación ventricular (figura C), la cual fue prevenida por la quinidina (figura - Q), el atenolol (figura - A) y por la tiamenidina (figura - T).

Encontramos que la dosis efectiva media para la quinidina fue de 25,1 ± 1,002 mg/kg; para el atenolol fue de 0,8384 ± ± 0,0015 mg/kg; y para la tiamenidina fue de 3 ± 1,2 mg/kg (cuadros I, II y III).

DISCUSION

El cloroformo ha sido utilizado en diferentes modelos experimentales de arritmias cardíacas. *Levy* y *colaboradores*¹⁹ han sugerido que bajas dosis de adrenalina, insuficientes para introducir fibrilación ventricular en condiciones normales, pueden desencadenarla cuando los animales son anestesiados con cloroformo, ciclopropano o benceno, debido a una acción sinérgica entre las catecolaminas y estos anestésicos. El cloroformo sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas endógenas y exógenas, mecanismo mediante el cual se ha tratado de explicar la arritmia inducida por este anestésico general. Desde el punto de vista electrofisiológico, *Brooks*

y

CUADRO II

CALCULO DE LA DE50 PARA PREVENIR LA FIBRILACION VENTRICULAR CON ATENOLOL, EN RATONES SOMETIDOS A APNEA POR CLOROFORMO

Dosis mg/kg*	Log. dosis	n	No. respuestas positivas	Proporción de Resp. positivas
0,1 (100)	2,00000	20	0	0
0,25 (250)	2,39794	20	7	0,35
0,50 (500)	2,69897	20	11	0,55
1,0 (1000)	3,00000	20	12	0,60
5,0 (5000)	3,69897	20	15	0,75
20,0 (20000)	4,30103	20	20	1

DE50 = 0,8399 mg/kg

Intervalo de confianza = 0,8384-0,8414 mg/kg

* Las cifras entre paréntesis están expresadas en microgramos por kilogramo de peso, con la finalidad de obtener logaritmos positivos y facilitar los cálculos.

CUADRO III

CALCULO DE LA DE50 PARA PREVENIR LA FIBRILACION VENTRICULAR CON TIAMENIDINA, EN RATONES SOMETIDOS A APNEA POR CLOROFORMO

Dosis mg/kg	Log. dosis	n	No. respuestas positivas	Proporción de Resp. positivas
1	0	20	0	0
2	0,30103	20	5	0,25
4	0,60206	20	16	0,80
8	0,90309	20	19	0,95
16	1,20412	20	20	1

DE50 = 3 mg/kg

Intervalo de confianza = 1,8-4,2 mg/kg

colaboradores²⁰demostraron que el cloroformo en bajas dosis produce ligero acortamiento del período refractario, sin afectación de la excitabilidad miocárdica, aunque en ocasiones puede observarse exacerbación de esta propiedad. Cuando las dosis administradas son elevadas, se produce una inversión de las acciones sobre el período refractario, así como reducción de la excitabilidad, sin modificación del umbral de fibrilación. Todos estos factores pueden llevar hacia la fibrilación ventricular comprobada en este modelo experimental. Sin embargo, *Dawes* sugirió que el sistema nervioso autónomo puede influir en la

precipitación de la arritmia, ya que drogas antagonistas adrenérgicas y colinérgicas así como los gangliopléjicos pueden antagonizar las arritmias inducidas por estos anestésicos²¹.

Aunque este método no permite hacer un análisis detallado de la producción de la arritmia, ni del mecanismo de acción de las drogas ensayadas, sí es útil

para detectar de una forma rápida la posible acción antiarrítmica de una droga.

En arritmias desencadenadas por la administración de catecolaminas y halotano, el atenolol ha demostrado efecto antiarrítmico. La DE50 hallada con el betabloqueador para prevenir la fibrilación ventricular inducida por el cloroformo, demuestra la acción del atenolol en la inhibición de arritmias inducidas por catecolaminas, estimulación simpática o sensibilización miocárdica a las aminas simpaticomiméticas.

Como decíamos en la introducción, la tiamenidina posee acción anestésica local y disminuye la liberación de catecolaminas (noradrenalina) de las terminaciones simpáticas miocárdicas¹⁷, acciones que pudieran explicar la prevención de la

fibrilación ventricular provocada por el cloroformo en los ratones, tanto por la acción anestésica local, como por disminución de la actividad simpática periférica, aunque siempre debemos tener presente, al dar una posible interpretación a este efecto antifibrilatorio, que el mecanismo por el cual se produce esta arritmia aún se desconoce.

En conclusión, como resultado de nuestro trabajo podemos decir que el atenolol y la tiamenidina previenen la producción de fibrilación ventricular por cloroformo en ratones, probablemente por depresión de la actividad simpática al nivel del corazón; en el caso del atenolol, por el bloqueo de los receptores betacardiácos y en el de la tiamenidina por disminución de la liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas del corazón.

SUMMARY

González-Gómez, A. et al. *Effects of atenolol and thiamenidine on chloroform-induced arrhythmias in mice.* Rev Cub Med 19: 5. 1980.

A simple screening technique was used to determine the possible antiarrhythmic action of atenolol and thiamenidine in male and female albino mice. Mean effective doses (DE50) were 0,8399 ± 0,0015 milligram (mg)/kilogram (kg) of body weight and 3 ±

1, 2 mg/kg for atenolol and thiamenidine respectively. Both drugs prevented chloroform-induced ventricular fibrillation through different mechanisms of action.

RÉSUMÉ

González-Gómez, A. et al. *Action de l'atenolol et de la tiaménidine dans les arythmies induites par le chloroforme chez des souris.* Rev Cub Med 19: 5, 1980.

Les auteurs ont utilisé une technique simple de *screening* pour déterminer la possible action anti-arythmique de l'atenolol et la tiaménidine chez des souris albinos des deux sexes. Les doses efficaces moyennes (DE50) ont été de 0,8399 ± 0,0015 mg/kg et de 3 ± 1,2 mg/kg pour l'atenolol et la tiaménidine, respectivement. Les deux médicaments ont prévenu la fibrillation ventriculaire induite par le chloroforme à travers différents mécanismes.

PE3KME

roHcajiec ToMec, A. h Æp. iLefiCTBue aTenoJiojia THaMemyniHa npa apPHTMHXX, BH3 BâHHHX XJIOpO()OpMOM y KpHC. Rev Cub Med 19: 5,

EHJI Hcn0Æb30BaH nrocToii MeTOÄ _____ juin onpe^e.JieHiiH BO3MOK
Horo npoTHBoappHTMHHeckoro jiejäCTBH aTeHOJiojia HraaMeHHÄHHA y KPHC
aJTBOMHOCOB OOOHX ITOJIOB. CpeBHHe 9(M>eKTHBHHe Ä03H (3.H50) - ôHjm
paBHN 0,8399 + 0,0015 Mr/icr h 3 + 1,2MT/KT jymaTeHOJiojia H THaMeHHjxKHa,
cooTBeTCTBeHHO. Oda HapKOTKKa npejiCKa3ajiH B OHT- pincyjiHpHyio
çihomjdtiiho, BH3UBaeMyio xjiopocropMOM *iepe3 pasjuniHHe- MexaHii3Mbi,

BIBLIOGRAFIA

1. *Lawson, J.W.* Antiarrhythmic activity of some isoquinoline derivate determined by a rapid screening test in the mouse. *J Pharmacol Exp Therp* 160: 22, 1968.
2. *Szekeres, L.; J. Papp, Gy.* Experimental cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs. I ed., Akademiai Kiado, 1971. Pp. 42.
3. *Meek, W.J. et al.* The effects of ether, chloroform and cyclopropane on cardiac automatism. *J Pharmacol Exp Ther* 61: 240, 1937.
4. *Hansson, L. et al.* Initial clinical experience with ICI 66082, a new beta-adrenergic blocking agent in hypertension. *Acta Med Scand* 194: 549, 1973.
5. *Hainsworth, R. et al.* Blockade of peripheral vascular responses to isoprenaline by three beta-adrenoceptor antagonists in the anaesthetized dog. *J Pharmacol* 51: 161, 1974.
6. *Harry, J.D. et al.* A test which may demonstrate in man, intrinsic sympathomimetic activity of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Proceedings of the BPS 26-27*, March, 1975.
7. *Harry, J.D. et al.* The action of ICI 66082 on the heart. *J. Pharmacol* 48: 340, 1973.
8. *Harry, J.D. et al.* The action of a new beta-adrenoceptor blocking drug ICI 66082 on the rabbit papillary muscle and on the dog heart. *J. Pharmacol* 51: 169, 1974.
9. *Bayliss, P.F.C.; S.M. Duncan.* The effects of atenolol and methyldopa on simple test of central nervous systems. *J. Clin Pharm* 2: 527, 1975.
10. *Amstrona, A.H. Vallin.* Effect of a new beta-adrenergic blocking agent ICI 66082 on exercise haemodynamic and airway resistance in angina pectoris. *Br Heart J* 36: 1194, 1974.
11. *Crouchman, M.* Comparison of two cardio-selective beta-adrenergic blocking agents. Effects on haemodynamic and atrioventricular conduction in man. *Br Heart J* 35: 865, 1973.
12. *Roy, P. et al.* Effects of a new beta-adrenergic blocking agent, atenolol (Tenormin) on pain frequency, trinitin consumption and exercise ability. *Br Med J* 3: 195, 1975.
13. *Grahan, B.R. et al.* Preliminary observations on the human pharmacology of ICI 66082 in normal volunteers. *Br J Pharmacol* 48: 154, 1973.
14. *Hansson, L. et al.* Hypotensive action ICI 66082, a new beta-adrenergic blocking agent. *Int J Clin Pharmacol* 10: 206, 1974.
15. *Hansson, L. et al.* Controlled study of atenolol in treatment of hypertension. *Br Med J* 2: 367, 1975.
16. *Hansson, L. et al.* A comparison of the anti-hypertensive effect of atenolol (ICI 66082) and propranolol. *Eur J Clin Pharmacol* 9: 361, 1976.
17. *Lindner, E.; J. Kaiser.* Tiamenidine (Hoe 440) a new antihypertensive substance. *Arch Int Pharmacodyn* 211: 305, 1974.
18. *Kärber, G.* Beitrag zur Kollektiven Behandlung Pharmakologischer Reihenversuche. *Arch Exp Path Pharmacol* 162: 480, 1931.
19. *Szekeres, L.; J. Papp. Gy.* Experimental cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs. I ed. Akademiai Kiado, 1971, Pp. 78.
20. *Szekeres, L.; J. Papp, Gy.* Experimental arrhythmias and antiarrhythmic drugs. I ed. Akademiai Kiado, 1971. Pp. 43.
21. *Szekeres, L.; J. Papp, Gy.* Experimental arrhythmias and antiarrhythmic drugs. I ed., Akademiai Kiado, 1971. Pp. 44.

Recibido: agosto 22, 1978.

Aprobado: enero 18, 1979.

Dr. *Alberto González Gómez*

Departamento de Farmacología Clínica
Hospital "General Calixto García" Facultad
I. Universidad y J Vedado. Ciudad de La Habana