

# ***Efecto de la lidocaina, propranolol y practolol en arritmias experimentales provocadas por cloruro de bario***

Por el Dr:

David G. Barreto

Barreto David G., et al. *Efecto de la lidocaina, propranolol y practolol en arritmias experimentales provocadas por cloruro de bario*. Rev. Culb. Med < 10: 4, 1971.

Se estudió el efecto de la lidocaina y de dos bloqueadores betadrenérgicos, propranolol y practolol en trastornos del ritmo ventricular provocado por la administración endovenosa lenta de cloruro de bario en dosis de 4  $\mu$ /kg, a conejos no anestesiados. El registro electrocardiográfico mostró diferentes tipos de arritmias ventriculares como respuesta al cloruro de bario. Las curvas de dosis respuestas indicaron una DE para lidocaina de 1 mg/kg y para el propranolol 1.7 mg/kg no apreciándose efectos antiarrítmicos para el practolol dentro del rango de las dosis usadas. Hacemos mención de la aparición de taquicardia ventricular en dos experimentos con el uso del propranolol.

## INTRODUCCION

En la última década y en concordancia con los avances en la experimentación cardiológica, se ha incrementado el empleo de drogas útiles en el tratamiento de los trastornos del ritmo. Su menor toxicidad y mayor rango de dosis, han

extendido el uso de drogas como la lidocaina, difeúiliidantoína, algunos antihistamínicos y últimamente medicamentos que bloquean los receptores betaadrenérgicos.

El cloruro de bario es un agente arritmogénico conocido y se ha recomendado para el estudio experimental de drogas antiarrítmicas. Hasta hace algunos años las pruebas de drogas en las arritmias inducidas por ClBa eran meramente cualitativas

En 1967 Papp et al<sup>6</sup> proponen el uso de CljBa en el estudio cuantitativo de diversas drogas antiarrítmicas. Aún se desconoce, como en la mayoría de los modelos experimentales, la causa que origina la arritmia. Según Antoni y Matsumura et al<sup>7</sup> los trastornos en el ritmo ventricular provocados por el ClBa podrían ser ocasionados por la capacidad quelante de bario para los iones de calcio. Reid y Hecht<sup>8</sup> los correlacionan a un efecto depletor de los iones de potasio intracelular.

El método posee ventajas y limitaciones. Entre las primeras se encuentra su sencillez y economía, ya que requiere el uso limitado de equipo (electrocardiógrafo) y de escasos animales de experimentación en condiciones fisiológicas, pues no necesitan estar anestesiados

y pueden volverse a emplear, sin detrimento en los resultados a las 48- 2 horas fie estudiados. Por otra parte el Cl, Ba limita el estudio de fármacos a un solo tipo o mecanismo de arritmia, vg arritmias por foco ectópico, a diferencia de otros modelos como el de "doble arritmia", <sup>1U-U</sup> en el que se pueden estudiar dos mecanismos: foco ectópico y reentrada en la aurícula derecha de un perro anestesiado.

Con este trabajo nos proponemos iniciar el estudio de diversas drogas antiarrítmicas. Comenzamos con lidocaína, por considerarla el agente antiarrítmico de elección en arritmias por descargas focales ventriculares, especialmente en las que se presentan en el infarto del miocardio.<sup>1-11</sup> El empleo de los bloqueadores adrenérgicos, propranolol y practolol (1 CI 50, 172) se llevó a cabo en el primero, para establecer un patrón de» comparación con el segundo, poco estudiado en cuanto a sus propiedades antiarrítmicas.

#### MATERIAL Y METODOS

Se emplearon conejos de ambos sexos de 2 a 3.5 Kg de peso a los que se inyectó una solución de CbBa de 4 mg/Kg, lentamente, en la vena marginal de la oreja. Las drogas se aplicaron rápidamente, en dosis únicas empleando la misma vía de administración. En todos los casos se esperó un tiempo prudencial hasta que la arritmia se había instalado y se mantenía en forma estable, antes de aplicar la droga. Los registros se efectuaron con un electrocardiógrafo *Phillips* modelo *Cardiopan* empleando una derivación precordial. Sólo se tomaron en cuenta para el análisis, los experimentos positivos en donde se restablecía la arritmia después de un período de tiempo atribuible a la acción de la droga. La DE<sub>SU</sub> se

obtuvo y se calculó en 95% «le los límites fiduciales de acuerdo con *Litclifi-'ld* y *Wilcoxen*." Las drogas empleadas fueron: lidocaína (dibecaína 2%); propranolol 101, polvo puro en sol. al 1% y practolol. 101 50, 172, polvo puro en sol. al V:<

#### RESULTADOS

La inyección de una dosis de CLBa provocó en todos los casos formas de arritmia ventricular por foco ectópico.

El tiempo de latencia en que se manifestó el trastorno del ritmo nunca excedió del minuto. Tres animales presentaron convulsiones consecutivas a hipoxia cerebral por períodos de fibrilación ventricular que revirtió sin mediación a extrasístoles multifocales. Dos de los animales murieron posteriormente..

El efecto y tiempo de acción de las drogas se presenta en la tabla 1. Se puede observar el efecto antiarrítmico de la lidocaína en las dosis empleadas (0.5, 1, 2 y 3 mg/kg de peso) ; en estos casos no se registraron efectos colaterales indeseados. La brevedad en la duración de la acción, se atribuye a la rápida degradación que sufre la droga en el hígado. Esta propiedad metabólica se aprovecha en clínica, en donde el medicamento se emplea generalmente en venoclisis y a diferencia de otros medicamentos antiarrítmicos, carece de efectos acumulativos tóxicos. En la fig.

1 se pueden observar una serie de trazos en los que una dosis de 2 mg/kg de lidocaína convierte con ritmo sinusal a un ritmo recíproco ventricular, después de que ha sido empleada una dosis similar de practolol sin resultados aparentes. En la fig. 2 se registra el efecto de 3 dosis de lidocaína, aquí es marcada la brevedad de la duración de la acción.

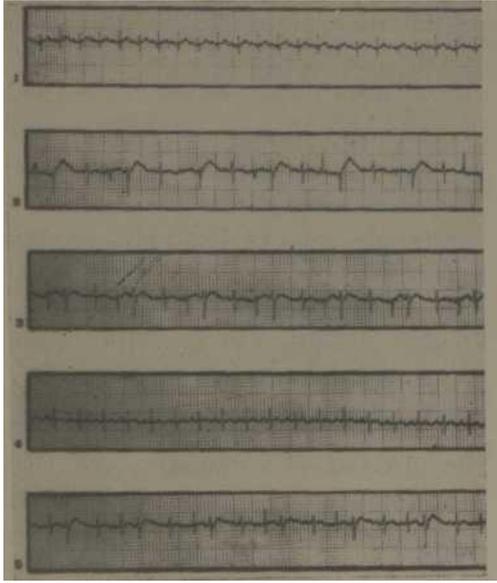


Fig. 1

Efecto de la lidocaína después de una dosis de practolol. 1; ritmo sinusal control. 2; extrasístoles bifocales ventriculares tras una dosis de 4 mg/kg de Cl<sup>^</sup>Ba. 3; ritmo recíproco nodal después de una inyección de 2 mg/kg de practolol. 4; reversión de la arritmia tras una dosis de 2 mg/kg de lidocaína. 6; recuperación de la arritmia 1.20 min. después.

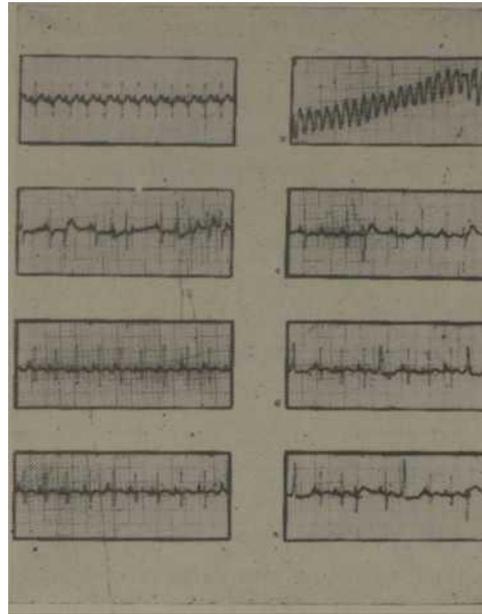


Fig. 2

Efecto de 3 dosis de lidocaína (0.5; 1 y 3 mg/kg). 1; ritmo sinusal control 2; taquicardia ventricular por 4 mg/kg de Cl<sup>^</sup>Ba. 3; extrasístoles ventriculares multifocales 4; extrasístoles ventriculares con ritmo 3:1 después de inyección de 0.5 mg/kg de lidocaína. 5; efecto de 1 mg/kg de lidocaína 3 min. después. 6; recuperación de la arritmia a los 50 seg. 7; reversión a ritmo sinusal después de 3 mg/kg Lidocaína. 8; recuperación del trastorno del ritmo 62 seg. después.

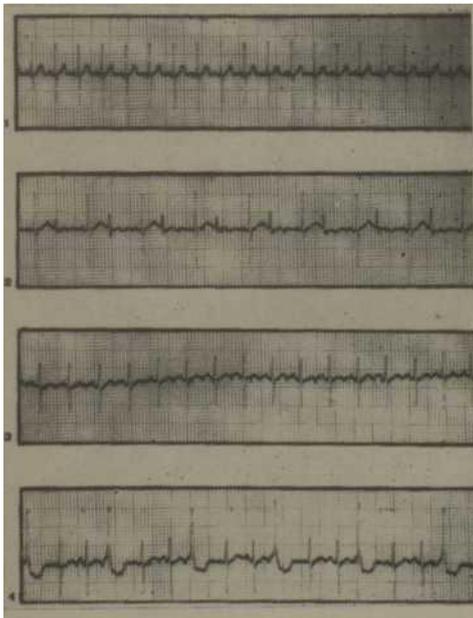


Fig. 3

Lidocaína 2 mg/kg. 1; ritmo sinusal control 2; bigeminismo por Cl<sup>^</sup>Ba 3; ritmo sinusal tras la inyección de lidocaína 4; recuperación de arritmia 60 seg. después.

La fig. 3 es ilustrativa Del efecto anti-arrítmico de la droga. El propranolol empleado en dosis adecuadas es capaz de abolir arritmias ventriculares.<sup>17,11'</sup> Kste efecto <sup>110</sup> puede atribuirse a su capacidad inhibidora adrenérgica, propiedad que poseen sobre todo los lisómeros; sino más bien, a un efecto directo que set ha observado en la mezcla racémica y se supone pertenece al disóinero.<sup>17\*18</sup>

En «los de nuestros casos, registramos una inesperada acción "arritmogénica" «leí prepranolol; estos efectos ya han sido encontrados previamente por Cabrera''' con el empleo de la misma droga en arritmias ventriculares ocasionadas por infarto

experimental en perros. En la fig. 4 se ilustra uno de estos casos en los trazos de la columna B, en comparación con el caso de la columna A en donde se registra una acción anti\* arrítmica clara. Carecemos, por e.l momento, de una explicación adecuada para determinar la causa de la taquicardia ventrieular que se presenta en algunos animales con extrasistoles veu- triculares experimentales.

Se efectuaron curvas dosis-respuesta con propranolol y lidocaína. La DE<sub>50</sub> del propranolol fue 1.75 mg/kg (1.34- 1.92) y 1 mg/kg (0.87-1.12) para lidocaína. Los paréntesis encierran el 95% de los límites fiduciales.

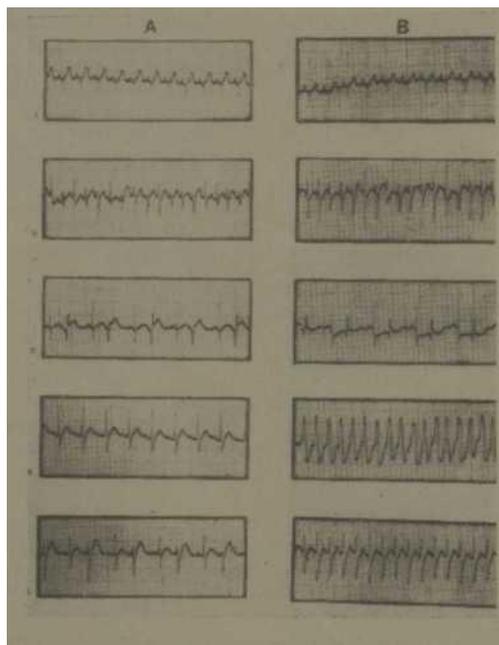


Fig. 4  
Efectos discrepantes de dos dosis de propranolol 2 mg/kg. En los trazos correspondientes al inicio A el efecto de la droga (ritmo sinu- sal) se registra en el trazo No. 4, en contraposición al trazo 4fi en donde la aplicación de la droga ocasiona una taquicardia ventrieular.

CUADRO I

Droga	dosis mg/kg	n	efecto antiarrítmico	promedio duración de efecto
Practolol	1	6	-	-
Practolol	3	6	-	-
Practolol	5	6	-	-
Lidocaína	0,5	6	1	32 seg.
Lidocaína	1	8	4	53 seg.
Lidocaína	2	9	9	1.2 min.
Lidocaína	3	6	5	1.0 min.
Propranolol	1	6	2	6.0 min.
Propranolol	2	6	4	7.0 min.
Propranolol	3	7	5	6.8 min.

HOSPITAL REGIONAL • MARIO MUNOZ" . COLON. MATANZAS.

## SUMMARY

Bárrelo David, G., et al. *Effect of lidocaine, propranolol and practolol in experimental arrhythmias induced by barium chloride*. Rev. Ctrial. Med. 10: 4, 1971.

The effect of lidocaine and of two beta-adrenergic blockers: propranolol and practolol were studied in disturbances of ventricular rhythm provoked by slow endovenous administration of barium chloride 4 mg/kg in unanesthetized rabbits. The ECG record showed different types of ventricular arrhythmias as response to the barium chloride. The dose-response curves obtained showed that the  $DE_{50}$  for lidocaine is 1 mg/kg and for propranolol 1.7 mg/kg. No antiarrhythmic effects for practolol were encountered with the employed doses. Mention is made of two experiments in which ventricular tachycardia appeared after the administration of propranolol.

## RESUME

Barreto David, G., et al. *L'effet de la lidocaïne, le propranolol et le practolol dans les arythmies expérimentales provoquées par le chlorure de baryum*. Rev. Cub. Med. 10: 4, 1971.

On a étudié l'effet de la lidocaïne, et de deux inhibiteurs beta adrénergiques: propranolol et practolol dans les troubles du rythme ventriculaire provoqués à travers l'application I. V. lente de Bari, a doses de 4 mg/kg, chez les lapins sans anesthésie. L'enregistrement électrocardiographique a marqué différents types de arythmies ventriculaires comme réponse au BaCl<sub>2</sub>. Les courbes dose réponse obtenues ont signalé une  $DE_{50}$  pour la lidocaïne de 1 mg/kg et pour le propranolol de 1.7 mg/kg, mais le practolol n'a pas eu d'effets antiarythmiques avec les doses employées. Il faut l'apparition de tachycardie ventriculaire dans deux expériences avec propranolol.

BIBLIOGRAFIA

1. –Rothberger, C. J■ y Winterberg, H.: Pflügers Arch. Ges. Physiol. 142: 461- 530. (1911).
2. – Levy, A. G.: Hcart. 5: 299-334. (1914).
3. –McMillan, T. M. v Wolfferth, C. C.: J. Lab. Clin. Med. 14: 839-845. (1928).
4. –Smith, P. K.; Winkler, A. W. y Hoff, H E.: J. Pharmacol, Exp. Ther. 68: 113-122. (1948).
5. –A'alefski, L. A.; Gilbert, N. C. y Penn, G. K.: J. Lab. Clin. Med. 34: 1733. (1949).
6. –Papp. Gy.; Szekeres, L. y Szmolenszky T.: Acta Phvs. Atad. Sei Hung. 32: 365. (1967).
7. –Raid. J. A. y Hecht. H. H.: Circ. Res. 21: 537-58. (1967).
8. –Loun, B. y Vassaux, C.: Am. Heart J. 76: 586-87. (1968).
9. –Mulach, M.; Kostis, J. B y Fischeti, J. L.: Am. J. Rev. Cub. Med. 10: 445450, Julio-Agosto 1971
10. –Rosebluetli, A. y García Ramos, J.: Am. Heart j 33: 677. (1947).
11. –Méndez, R. y Kabeía, E.: Ann. Rev. Pharmacol. 10: 291. (1969).
12. –Litchfield y Wilcoxon, J■: Pharmacol. Exp. Ther. %: 99. (1949).
13. –Lucchesí, B. R. y hvami. T.: J. Pharmacol. Exp Ther. 162: 49-59. (1968).
14. –Parmley, W. IF. y Broumoald, E.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 158: 11-21. (1967)-
15. –Burrett, A. M. y Gullum V. A.: Brit. J. Pharmacol. 34: 43-45. (1968).
16. –Howilt, G.; Husaini, MRow/ands, D. J.; Logan, W. E.; Chanks, R. G. y Evans, M. G.: Ainer. Heart J. 76: 736-45. (1968).
17. –Cabrera, A. y Novitski, N.: VI Congreso Int de Cardiología, Londres, 1970.