

## ***Cambios de la excitabilidad cardíaca bajo la influencia de drogas bloqueadoras***

**Por los Dres.:**

ANDRÉS VALLADARES ALZUGARAY,\* FABE GARCÍA DE PAZ,<sup>4</sup>

ANASTASIO CABRERA SANTOS<sup>5</sup> y V. GATSURA<sup>6</sup>

Valladares Alzugaray, A. et al. *Cambios de la excitabilidad cardíaca bajo la influencia de drogas bloqueadoras*. Rev. Cub. Med. 11: 2, 1972.

Se estudió la excitabilidad cardíaca en ranas bajo la acción de propranolol y guanetidina. Se compararon los resultados con un grupo testigo. La excitabilidad se consideró como la capacidad de respuesta a estimulaciones breves y de tensión crecientes, en diferentes momentos del ciclo cardíaco. El grupo bajo la acción del propranolol mostró una disminución significativa de la estimulación en comparación con el grupo testigo. El grupo bajo la acción de la guanetidina no mostró cambios significativos desde el punto de vista estadístico.

### INTRODUCCION

La influencia de las catecolaminas sobre la excitabilidad cardíaca ha recibido especial atención en la medida en que se han ido conociendo más profundamente los aspectos relacionados con su síntesis, almacenaje, liberación, reutilización y bloqueo a nivel de receptores. Numerosas drogas han permitido un estudio más minucioso de cada etapa de la vida de las catecolaminas facilitando un formidable material de estudio de las características fisiológicas de los efectores que ellas influncian.

El corazón, asiento de frecuentes trastornos de su excitabilidad manifestados bajo las más diversas formas de arritmias, la influencia que las catecolaminas ejercen sobre ese órgano y las modificaciones de algunas drogas sobre aquellas, han sido objeto de especial interés en los años más recientes.

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos al emplear sobre la excitabilidad cardíaca un bloqueador adrenérgico beta (propranolol) y un agente que interfiere en el proceso de captación y almacenamiento de las catecolaminas a nivel de las terminaciones adrenérgicas (guanetidina).

Son bien conocidos los efectos antiarrítmicos del propranolol sobre el corazón<sup>1,2,4,5,7,8,9</sup> por lo que se han realizado estudios sobre los cambios electrofisiológicos a nivel de corazón provocados por este agente.<sup>10,11</sup> Más recientemente, se han presentado algunas evidencias de acción dual del propranolol, actuando tanto como agente antiarrítmico, como agente bloqueador beta.<sup>12</sup>

En nuestros experimentos, utilizando una metodología sencilla, hemos intentado analizar las variaciones en el umbral de excitación del ventrículo como índice del efecto antiarrítmico de esta droga.

Utilizando un procedimiento análogo en el análisis de la excitabilidad cardíaca bajo la influencia de la guanetidina, no pudimos

<sup>4</sup> Residente de Medicina Interna. Hospital Lenin Holguín, Oriente. Cuba.

<sup>5</sup> Especialista de fisiología cardiovascular. Profesor de Fisiología de la Escuela de Medicina de La Habana.

<sup>6</sup> Asesor científico del Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Profesor de Farmacología de la Universidad de Kursk. URSS.

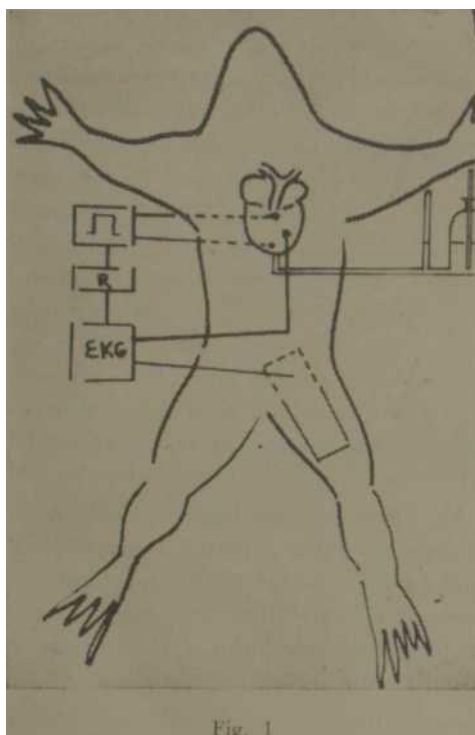
evidenciar cambios en la misma aun cuando estos resultados los consideramos preliminares.

#### MATERIAL Y METODOS

Se utilizó como animal de estudio la rana toro (rana catesbeiana). Debido a que este animal manifiesta cambios estacionales en la excitabilidad cardíaca<sup>13</sup> fue necesario realizar algunos experimentos de control en distintas épocas del año; a través de éstos se pudieron constatar notables cambios en las respuestas del órgano, frente a los mismos estímulos en el primer y tercer trimestres del año.

Como parámetro de excitabilidad se eligieron los voltajes umbrales durante el ciclo cardíaco subdividido en intervalos de 50 ó 100 milisegundos.

Se utilizaron animales de ambos sexos y pesos entre 150 y 250 gramos. Los experimentos se realizaron en una habitación con temperatura entre 23 y 26°. Se practicó la disección y exposición del corazón (Fig. 1). Se colocaron dos electrodos



de estimulación: uno en la base y otro en la punta del ventrículo; fueron colocados un tercer electrodo ventricular, alejado lo más posible de los anteriores y otro de referencia en una pata trasera del animal. Se registraron EKG y la señal de estimulación en dos canales de un polígrafo (Praxigraph Alvar). Simultáneamente se utilizó la onda R del EKG como señal de comando para disparar un estimulador programado (Physiovar, Alvar) a través de una unidad de retardo.

Una vez terminada la duración inicial del ciclo cardíaco (control individual para cada experimento) se comenzó a estimular el corazón con pulsos rectangulares de 0.5 milisegundos de duración y con un retardo tal que llegaran al corazón 100 ó 200 milisegundos antes de la onda R de un ciclo cualquiera. La intensidad de estimulaciones se aumentó por incremento de un voltio a partir de una intensidad de dos o tres voltios, hasta lograr una respuesta extrasistólica. Una vez lograda, el siguiente pulso se adelantó 50 ó 100 milisegundos respecto al anterior y se buscó el nuevo umbral; de esta manera se recorrió todo el ciclo cardíaco hasta llegar al periodo refractario absoluto (Fig. 2).

En los experimentos con propranolol (ICI) se utilizó una dosis única de la droga de 0.1 mg por inyección en una vena afluyente al seno venoso. Se eligió esta dosificación porque otras mayores dieron origen a notables bradicardias y a paros irreversibles frente al primer pulso de estimulación.

Los experimentos con guanetidina (Santensin, FRPFD, Budapest) se realizaron bajo perfusión, canillando el seno venoso, con Ringer rana con la siguiente composición (Na: 112.8 moles/l.; K: 2.7; Cl: 117.3; C<sub>0</sub>H: 1.8; PO<sub>4</sub>H: 0.8; Ca: 1.8) conteniendo la droga en una concentración de 0.2 mg/ml (10<sup>-3</sup> M).

En ambos experimentos se obtuvieron como parámetros los voltajes umbrales

durante el ciclo cardíaco y los cambios en la frecuencia cardíaca. Los datos se procesaron estadísticamente.

Los experimentos tuvieron duración de aproximadamente 45 minutos, intervalo durante el cual no hubo grandes modificaciones en la duración del ciclo cardíaco.

#### RESULTADOS

*Experimentos con propranolol:* Se realizaron 14 experimentos controles y 14 experimentos inyectando propranolol (Fig. 3).

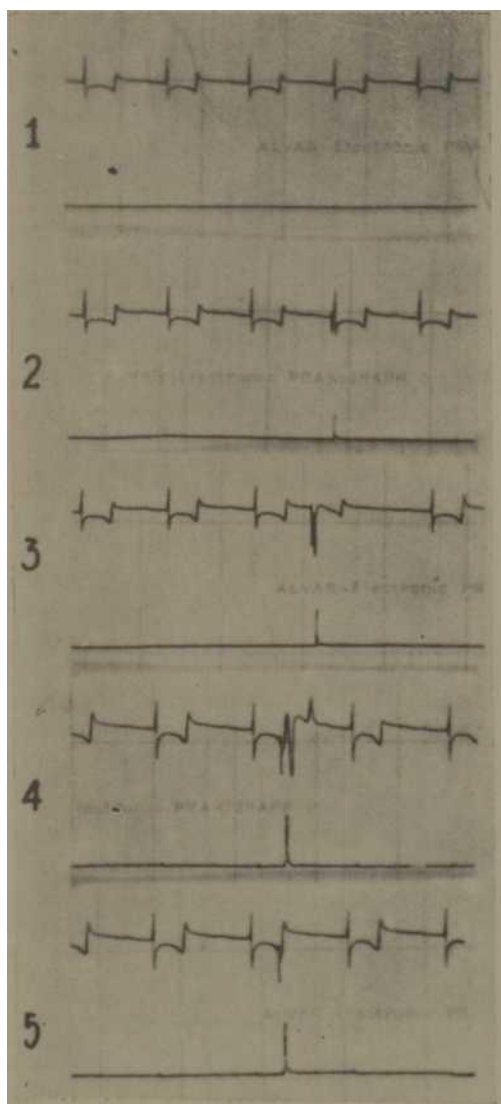
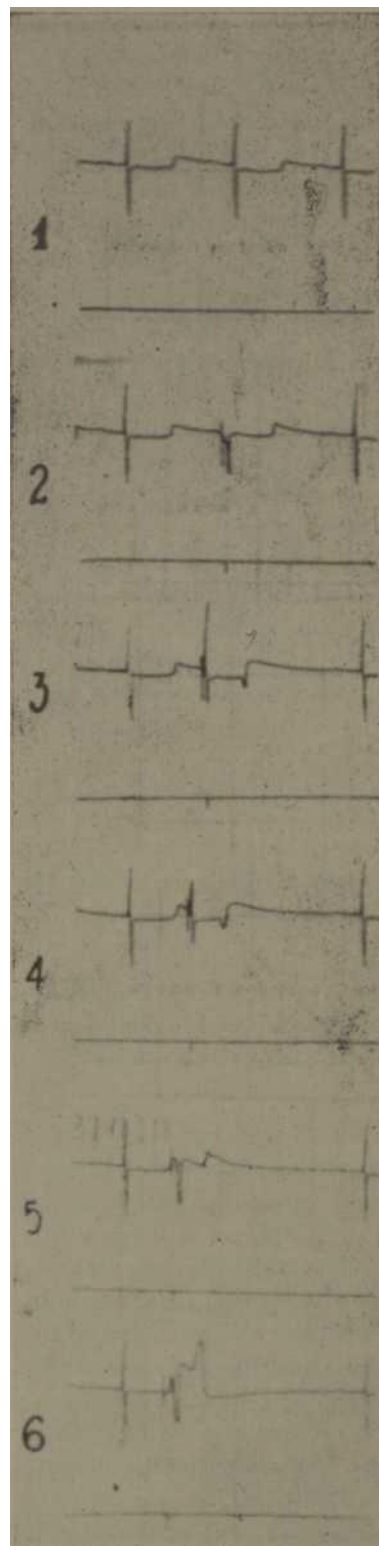


Fig. 2



Puede observarse el resultado de un experimento control en la figura 4. Se trata de un animal con un ciclo cardíaco de 1 200 milisegundos de duración; puede observarse el período refractario absoluto coincidiendo aproximadamente con el vértice de la Onda T del EKG.

La Fig. 5 muestra las curvas promedios obtenidas para el control y bajo la acción del propranolol. Se observa un franco desplazamiento superior de los niveles de excitabilidad bajo la acción de este agente coincidiendo las curvas en los últimos momentos del ciclo cardíaco, instantes en que no existen significaciones estadísticas entre ambas medias. Esto se debe en parte a que al incrementarse la duración del ciclo cardíaco bajo la influencia de la droga, aumenta la dispersión de los valores disminuyendo los niveles de significación estadística.

Los efectos bradicardizantes de la droga fueron notables.

El 100% de los animales mostró una disminución franca de la frecuencia cardíaca a concentraciones muy bajas de la misma.

Como ya se ha señalado, a dosis más elevada, el propranolol desencadenó paro cardíaco irreversible frente al primer pulso de estimulación.

*Experimentos con guanetidina:* Se realizaron 20 experimentos durante los cuales se determinó la curva de excitabilidad bajo perfusión sin la droga y una nueva curva perfundiendo con ésta. Estos experimentos se realizaron durante el tercer trimestre del año, época en que la excitabilidad disminuyó ostensiblemente. Es de notar que sólo se obtuvo significación estadística ( $P < 0.01$ ) en la región de los 650 milisegundos después de la Onda R. Esta región está incluida dentro de la fase de repolarización rápida del ventrículo. (Fig. 6).

#### DISCUSION

La Fig. 7 señala la correlación existente entre el EKG y el potencial de acción en una fibra ventricular de la rana.

El área rayada corresponde aproximadamente a la región de influencia del propranolol, de acuerdo con los resul-

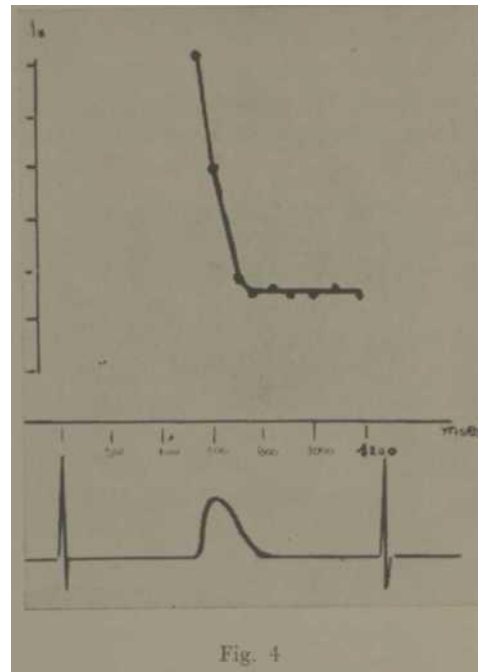


Fig. 4

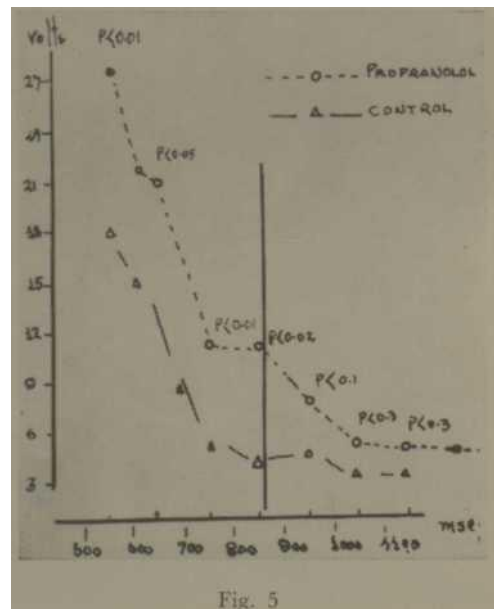
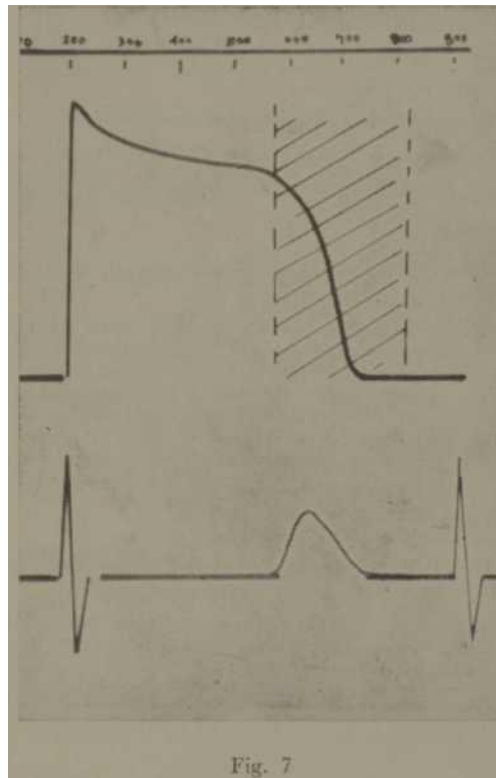
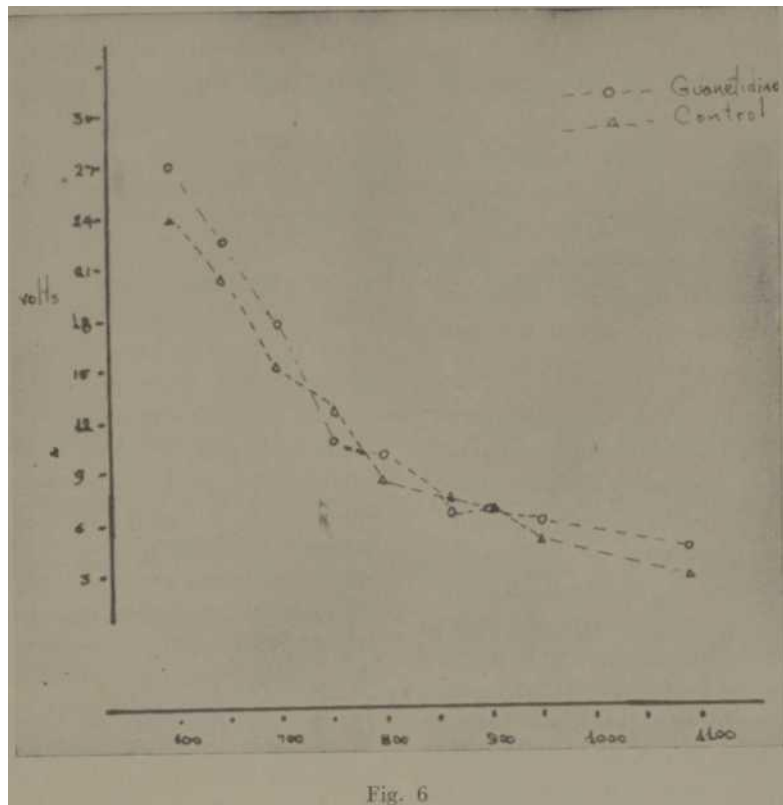


Fig. 5



tados anteriores. Esta relación temporal permite plantear una influencia de la droga durante la fase de repolarización del ventrículo. Se han señalado los efectos del propranolol sobre las fibras de Purkinje en ventrículos de mamíferos<sup>10</sup> encontrándose una disminución tanto de la pendiente de despolarización rápida durante el potencial de acción, disminución del overshoot y aumento del umbral de disparo.

En estos experimentos no se encontraron cambios en los valores del potencial de reposo (máximo potencial diastólico) ni se reportaron modificaciones durante la fase de repolarización de fibra. Los efectos citados son atribuidos a una disminución de la conductancia de sodio de la membrana. Sin embargo, en nuestros experimentos se observa que precisamente la elevación del umbral de excitación con significación estadística ocurre durante la fase de repolarización rápida. Este efecto pudiera estar asociado con la acción antiarrítmica que manifiesta la droga, pero no podemos con estos resultados asegurar que no sean provocados por el bloqueo de las catecolaminas a nivel de receptores. Quizás este efecto pudiera asociarse a alguna modificación

#### SUMMARY

de la actividad enzimática de la membrana consecutiva al bloqueo de las catecolaminas, sin que ello tenga traducción electrofisiológica expresada en el potencial de acción.

En los experimentos con guanetidina la no existencia de cambios significativos en la excitabilidad cardíaca en intervalos más amplios, pudiera deberse a la disminución estacional de la misma durante la época en que estos experimentos se realizaron. Estos mismos efectos pudieran ser debidos también a que con dosis utilizada ( $10^{-4}M$ ), el efecto de la guanetidina es fundamentalmente bloqueador de la captación de las catecolaminas interfiriendo el mecanismo activo de la membrana a nivel de la terminación adrenérgica,<sup>14</sup> siendo este un mecanismo básicamente lento cuyos efectos no serían detectables en experimentos de duración corta como los nuestros. No debe dejar de señalarse, aunque especulativamente la posibilidad de que el no hallazgo de cambios en la excitabilidad en nuestros experimentos pudiera deberse a que este mecanismo pudiera estar mal desarrollado.

#### Reconocimiento

Agradecemos y la compañera kenia López su valiosa colaboración técnica en la realización de los experimentos.

Valladares Alzugaray, A. et al. *Changes in the cardiac excitability under the influence of propranolol*. Rev. Cub. Med. 11:2, 1972.

The cardiac excitability was studied in two groups of frogs, a control group and the other under perfusion and containing propranolol and guanethidine. The excitability was measured as the capacity of response to brief pulses of increasing voltages in different moments of the cardiac cycle. The group under the action of propranolol showed a statistically significant decrease of the cardiac excitability as regards to the control group. The levels of significance coincides with the T-wave region of EKG average. The group under the influence of guanethidine didn't show significant changes compared with that of the control group.

#### RESUME

Valladares Alzugaray, A. et al. *Changements dans l'excitabilité cardiaque par propranolol* Rev. Cub. Med. 11: 2, 1972.

Les auteurs présentent une étude sur l'excitabilité cardiaque par propranolol et guanéthidine. Les résultats ont été comparés avec un groupe témoin. L'excitabilité a été mesurée comme la capacité de réponse aux stimulations brèves et de tension croissant en différents instants du cycle cardiaque. Le groupe soumis à l'action du propranolol a montré une diminution statistiquement significative par rapport au groupe témoin. Les niveaux de significations coïncident avec ceux de la région de l'onde T du EKG moyen.

## FE3KME.

BEüuanapac Aji3yrapaii A. ,h jxp. K3MbHi;jhhji teTOeTnroft B03óy,nHMDCTH nos ceiiCTBHeM O^OKZpyimnx JieKapCTB. Rev. Cub. »ed. Iis 2, 1972.

üpoBejiocB HccJieflOBaraie cepne^iHoft bo3Óy.hhmoch b bctbide noji aeftcTBH- eM nponaHOJiojia o ryaH3THjIHHa. Pe3yjn>TaTH cpaBHKBaJmcl c kohTpojhhou rpyirnoñ.KaK bo3tuy jihmoctb pacMOTpejiact ciloco<5hocti> pcaKixra npa npa- TKOBpeweHHHX CTH^yjiax h CTHMy^ax HapacTaxmero HanpHzenHH b pa3JiOT- HHe MOMeHTH cepsenHoro njiKJia.rpyinna noji jjeüctBnei/i nponaHOJiojia noica- 3aJia 3Ha^HTEjn>Hoe yMeHMieHHe no cpaBHepaoD c kohTpojii>hoh rpyirnoH.He oOHapysHJioct H3MeHeHBH 3Ha^HTEjn>HHX co cTamqecKOü totoh 3pemiH y rpyinnH nos EeficTBHeM ryaHarajuraa.

## BIBLIOGRAFIA

1. —Gillam, P. M. S.; Prichard, B. N. C.: British Medical Journal 2: 337-339, 1965.
2. —Rochet, J.; Vastesaegeer, M. M.: Le Scalpel 119 me Anne No. 14, 1966.
3. —Sonuin, P.; Lurn, B. K. B.: J. Pharmacol. Exper. Therap. 147: 194, 1965.
4. —Lucchesi, B. B.; Whitsih, L. S.; Brown, N. L.: Canadian J. Physiol. Pharmacol. 44: 543, 1966.
5. —Brick, J.; Hulchinson, K. J.; Roddie, I. C.: Brit. J. Pharmacol. 28/3, 324-327, 1966.
6. —Engstfeld, G.: Arch. exper. Path. Pharmacol. 258: 266, 1967.
7. —Bath, J. C.: Amer. Journal of Cardiol 18: 4/5, 1966.
8. —Ginn, J. W l o n s , G. V.; Orgaine E. S.: Circulation 32: 311, 1965.
9. —Harrison, D. C.; Gri/fin, J. R.: Clin. Res 13: 209, 1965.
10. —Rosenstrauch, L. V.: Cardiology (Moscow) & 198-202.
11. —Vaughan Williams, E. M.: Brit. J. Pharmacol. 24: 332, 1965.
12. —Witlenberg, S.; Lown, B.: Circulation 39: 29-37, 1969.
13. —Boyd, I. A.; Pathak, C. L.: J. Physiol 176: 191-204, 1965.
14. —Shore, P. A., Giachetti, A.: Biochemical Pharmacology 15: 899-905, 1966.