

INFLUENCIA DE DROGAS ADRENERGICAS Y ANTIADRENERGICAS EN LA FIBRILACION VENTRICULAR PROVOCADA POR FALTA DE GLUCOSA (*)

Influence of catecholamines and adrenergic blocking drugs on ventricular fibrillation induced by lack of glucose.

TERESA CUETO, EDUARDO GIL, ALFREDO ROVERE (***) Y MARIO PENNA

Instituto de Farmacología, Universidad de Chile, Casilla 12967, Santiago, Chile.

Recibido para su publicación el 18 de Enero de 1965

RESUMEN

La perfusión del corazón aislado de cobayo con solución de Tyrode sin glucosa produce extrasístoles ventriculares aisladas, prolongación del tiempo de conducción AV, disociación aurículo-ventricular y finalmente fibrilación que aparece en $84 \pm 4,9$ minutos. La presencia de glucosa evita la aparición de extrasístoles ventriculares hasta los 155 minutos de observación; la disociación AV y la fibrilación ventricular no aparecen aún en tiempos de observación superiores a los 240 minutos.

La presencia de noradrenalina en la solución Tyrode con glucosa induce la aparición de extrasístoles ventriculares y disociación AV antes de los 155 minutos y 2 de los 7 casos presentaron fibrilación ventricular antes de los 180 minutos de perfusión.

La presencia de adrenalina o de isoproterenol en la solución de Tyrode con glucosa, antagoniza el efecto protector de este sustrato sobre las extrasístoles ventriculares, disociación AV y fibrilación ventricular.

En los corazones perfundidos con Tyrode con glucosa más tiramina, la glucosa no protegió al corazón de la fibrilación ventricular. En efecto, la presencia de tiramina tanto en la solución de Tyrode con o sin glucosa redujo significativamente el tiempo en que la fibrilación ventricular aparece.

En los corazones aislados de cobayo previamente tratados con reserpina, guanetidina o α -metil-dopa y perfundidos con solución sin glucosa, la aparición de fibrilación ventricular se retarda significativamente. La presencia de noradrenalina en el líquido de perfusión reduce el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular en el corazón aislado de animales tratados previamente con reserpina o α -metil-dopa, pero no en los tratados previamente con guanetidina.

INTRODUCCIÓN

En trabajos anteriores (1-4) se ha demostrado que la perfusión del corazón aislado de cobayo con una solución de Tyrode desprovista de glucosa produce bradicardia, prolongación del tiempo de conducción AV, extrasístoles ventriculares, disociación aurículo-ventricular y fi-

nalmente fibrilación ventricular. Este último trastorno del ritmo aparece en un lapso que en promedio es de $84 \pm 4,9$ minutos (5) y puede convertirse a ritmo sinusal mediante la adición de glucosa (1), butirato (2), así como mediante cambios en la concentración de los electrolitos, sea aumentando la concentración de potasio (3) o disminuyendo la concentración de calcio en el medio (4).

Por otra parte, el tratamiento previo del animal de experimentación con drogas que depletan los receptáculos de catecolaminas en el corazón (reserpina, guanetidina o α -metildopa) alarga significativa-

(*) Esta investigación fue financiada por la Facultad de Medicina, Universidad de Chile (Proyecto Nº 59-7) y por la Fundación Rockefeller (Grant Nº 63015) bajo un programa conjunto.

(**) Becado de la Universidad Nacional del Litoral, Rosario, Argentina.

mente el tiempo de perfusión necesario para que se presente la fibrilación ventricular por falta de sustrato, de tal modo que ninguna preparación fibriló durante los 180 minutos de observación (5). La condición opuesta, o sea el tratamiento previo de los animales de experimentación con nialamida y pirogalol simultáneamente, sustancias que bloquean los dos mecanismos mejor conocidos de inactivación enzimática de las catecolaminas, la monoaminooxidasa y la catecol-O-metiltransferasa, acorta significativamente el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular a un promedio de 45 minutos.

Como estos hechos muestran que la noradrenalina actúa en forma sinérgica con la ausencia de sustrato, era interesante investigar en corazón aislado los efectos de aminas simpaticomiméticas (noradrenalina, adrenalina, isoproterenol) sobre el tiempo en que aparecen los trastornos del ritmo y la fibrilación ventricular, tanto en ausencia como en presencia de glucosa. Convenía además investigar el efecto de la tiramina que, como lo han demostrado Burn y Rand (6), libera catecolaminas endógenas. Como el tratamiento previo con sustancias simpaticopléjicas retarda significativamente la aparición de la fibrilación ventricular (5), para eliminar la posibilidad de un efecto directo de esta sustancia era necesario estudiar si la presencia de noradrenalina en el líquido de perfusión modificaba el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular en el corazón aislado de animales tratados previamente con reserpina, guanetidina o α -metildopa.

PROCEDIMIENTO

Los experimentos se realizaron en corazones de cobayos de ambos sexos, sometidos a un ayuno previo de 24 horas. La perfusión se practicó con el procedimiento de Langendorff modificado en la forma descrita anteriormente (1, 2, 3, 4), con solución oxigenada de Tyrode (NaCl 138; KCl 2.7; CaCl₂ 1.8; MgCl₂ 0.1; NaHCO₃ 11.9; NaH₂PO₄ 0.37 mM), con glucosa (1 g/litro) o sin ella a una temperatura de 38°C. Durante la perfusión se registró el electrocardiograma en dos derivaciones bipolares simultáneas, a saber: aurícula derecha - aurícula izquierda y aurícula derecha - ventrículo izquierdo.

Como grupo testigo se utilizaron 30 preparaciones perfundidas con solución de Tyrode sin glucosa desde el comienzo hasta 5 minutos después de establecida la fibrilación ventricular (5). Otro grupo testigo estuvo

constituido por 9 preparaciones de corazón aislado perfundidas desde el comienzo con solución de Tyrode con glucosa, las que se observaron durante 4 horas, sin que en ninguna se produjera fibrilación ventricular. En los grupos experimentales los corazones fueron perfundidos desde el comienzo con solución de Tyrode oxigenada con o sin glucosa, que contenía diversas catecolaminas.

Los animales de tres grupos fueron tratados previamente con reserpina (Sercasol®), guanetidina (Ismelin®), o α -metildopa (Aldomet®) y sus corazones aislados se perfundieron con solución de Tyrode sin glucosa, oxigenada, que contenía noradrenalina en concentración de 200 μ g/litro con hiposulfito de sodio (1 μ g/ml) y se compararon los grupos experimentales con el grupo testigo, con respecto al tiempo de aparición de arritmia y de la fibrilación ventricular.

RESULTADOS

Influencia de la presencia de glucosa y de catecolaminas en la solución de Tyrode sobre la fibrilación ventricular en el corazón aislado de cobayo. Los resultados de los experimentos en que los corazones se perfundieron con solución de Tyrode con y sin glucosa adicionada de noradrenalina, adrenalina, isoproterenol o tiramina aparecen en la Tabla I, que muestra el número de corazones de cada grupo que sobrepasaron 180 minutos sin fibrilar sobre el número de experimentos realizados, así como la media aritmética y el error típico del tiempo que medió entre la iniciación de la perfusión y la aparición de fibrilación ventricular (tiempo de supervivencia).

Como puede observarse en esta tabla, en presencia de glucosa en la solución de Tyrode todos los corazones perfundidos conservaron el ritmo regular por lo menos durante 155 minutos de observación, y el tiempo de supervivencia fue significativamente mayor ($P < 0,001$) que cuando se perfundió con solución de Tyrode sin glucosa.

Siete corazones se perfundieron con solución de Tyrode con glucosa adicionada de noradrenalina (200 μ g/litro). A los 60 minutos de perfusión, 3 de los 7 casos presentaron disociación AV y extrasístoles ventriculares y a los 110 minutos, en 4 se produjo extrasistolía polifocal. Dos de los 7 casos fibrilaron a los 122 y 132 minutos respectivamente. De los 7 casos, 5 sobrepasaron 180 minutos de perfusión sin que se produjera fibrilación ventricular. Si bien no hubo diferencia significa-

TABLA I

Efecto de catecolaminas y de tiramina sobre el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular en corazones aislados de cobayo perfundidos con solución de Tyrode con y sin glucosa.

Droga	Sustrato	Nº que sobrepasaron 180 minutos sin fibrilar.	Tiempo de supervivencia en minutos (*)
—	Glucosa	9/9	> 240
—	—	0/30	83,8 ± 4,9
Noradrenalina	Glucosa	5/7	164,8 ± 9,8
Noradrenalina	—	0/9	92,1 ± 5,5
Adrenalina	Glucosa	0/9	101,5 ± 16,6
Adrenalina	—	0/7	68,0 ± 8,0
Isoproterenol	Glucosa	0/6	114,0 ± 13,1
Isoproterenol	—	2/7	148,0 ± 11,5
Tiramina	Glucosa	0/5	131,4 ± 6,8
Tiramina	—	0/7	36,3 ± 9,3

* Media aritmética del tiempo que transcurre entre la iniciación de la perfusión y la aparición de la fibrilación ± su error típico. Para el cálculo se ha considerado este tiempo como 180 minutos cuando no habrían fibrilado en ese lapso.

tiva con los testigos en lo que se refiere al tiempo de supervivencia estudiado hasta 180 minutos, conviene señalar que en ninguno de los corazones testigos perfundidos con solución de Tyrode con glucosa y sin noradrenalina se observó perturbación del ritmo antes de los 155 minutos de perfusión y ninguno de ellos fibriló en el curso de los 240 minutos en que fueron observados.

Nueve corazones se perfundieron con solución de Tyrode sin glucosa adicionada de noradrenalina (200 µg/litro). El tiempo medio de supervivencia no fue significativamente diferente del correspondiente al grupo testigo perfundido con solución de Tyrode sin glucosa ni noradrenalina.

Nueve corazones se perfundieron desde el comienzo con solución de Tyrode con glucosa adicionada de adrenalina (200 µg/litro). A los 65 minutos de perfusión, los 9 casos presentaron disociación AV y de éstos, 5 presentaron períodos de detención transitoria de 1 a 4 segundos. Ninguno de los 9 casos sobrepasó los 180 minutos sin fibrilar, lo que es significativamente diferente de lo observado en el grupo testigo sin adrenalina.

Siete corazones fueron perfundidos con solución de Tyrode sin glucosa adicionada de adrenalina (200 µg/litro). A los 45 minutos de perfusión los 7 casos presentaban disociación AV y la frecuencia con que se registraron extrasístoles fue claramente mayor a la del grupo testigo sin glucosa

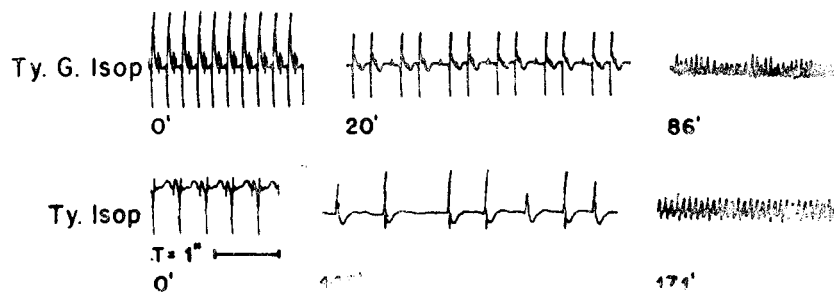


FIG. 1. Electrogramas en derivación bipolar (aurícula derecha - ventrículo izquierdo) de dos preparaciones de corazón aislado de cobayo. Primera línea: corazón perfundido con solución de Tyrode con glucosa (1 g/litro) adicionada de isoproterenol (50 µg/litro). Segunda línea: corazón perfundido con solución de Tyrode sin glucosa adicionada de isoproterenol (50 µg/litro).

y sin catecolaminas. Asimismo se observaron períodos de taquicardia alternando con períodos de bradicardia. Aún cuando la fibrilación apareció en un lapso más breve que en los testigos sin glucosa, la diferencia no fue significativa.

Seis corazones se perfundieron con solución Tyrode con glucosa adicionada de isoproterenol (25 $\mu\text{g/litro}$). A los 60 minutos de perfusión, 5 de los 6 corazones presentaron disociación AV y de éstos 3 presentaron períodos de detención transitoria, que alternaron con períodos de ritmo rápido. La Fig. 1 muestra un ejemplo de este grupo comparado con otro del grupo siguiente.

Siete corazones se perfundieron con solución de Tyrode sin glucosa adicionada de isoproterenol (25 $\mu\text{g/litro}$). Antes de los 90 minutos de perfusión, todos presentaron disociación AV y de éstos 3 presentaron períodos de detención transitoria. De los 7 casos, sólo 2 sobrepasaron 180 minutos de perfusión sin fibrilar y el tiempo medio de supervivencia fue de $148 \pm 11,5$ minutos, lo que indica que la presencia de isoproterenol en solución de Tyrode sin glucosa prolongó significativamente el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular.

Cinco corazones fueron perfundidos con solución de Tyrode con glucosa adicionada de tiramina (50 $\mu\text{g/litro}$). A los 30 minutos de perfusión de los 5 casos, 4 presentaban disociación AV. Ningún caso sobrepasó 180 minutos sin fibrilar y el tiempo medio de supervivencia fue significativamente menor que en los testigos perfundidos con solución de Tyrode con glucosa y sin tiramina.

Siete corazones fueron perfundidos con solución de Tyrode sin glucosa adicionada de tiramina (50 $\mu\text{g/litro}$). A los 31 minutos de perfusión, 6 de los 7 casos presentaban disociación AV y el séptimo la presentó a los 40 minutos. La presencia de tiramina en la solución de Tyrode sin glucosa redujo significativamente el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular ($P < 0,001$). La Fig. 2 muestra un ejemplo de experimentos de este grupo comparado con uno del grupo anterior.

Influencia de la perfusión con noradrenalina sobre el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular en corazones aislados de cobayos tratados previamente con reserpina, guanetidina o α -metildopa. En la Tabla II, aparece el número de corazones que sobrepasaron a 180 minutos sin fibrilar sobre el número de experimentos realizados en cada uno de estos grupos, así como la media aritmética \pm el error típico del tiempo de supervivencia respectivo.

Siete cobayos recibieron 24 horas antes del experimento 15 mg/kg de guanetidina y luego sus corazones fueron perfundidos con solución de Tyrode sin glucosa adicionada de noradrenalina (200 $\mu\text{g/litro}$). De los 7 casos sometidos a este tratamiento, 6 presentaron disociación AV antes de los 75 minutos de perfusión y en 3 de ellos se observaron períodos de detención transitoria. Cuatro de los 7 corazones sobrevivieron más de 180 minutos sin fibrilar y el tiempo medio de supervivencia fue de $165 \pm 6,1$ minutos, significativamente diferente ($P < 0,001$) del observado en el grupo equivalente sin tratamiento

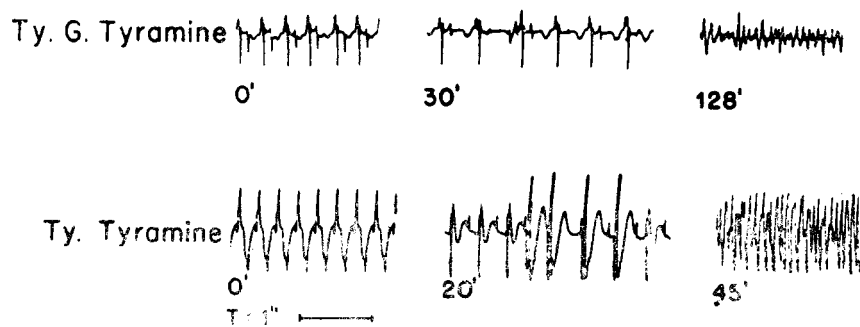


FIG. 2. Electrogramas en una derivación bipolar (aurícula derecha - ventrículo izquierdo) de dos preparaciones de corazones aislados de cobayo. Primera línea: corazón perfundido con solución de Tyrode con glucosa (1 g/litro) más tiramina (50 $\mu\text{g/litro}$). Segunda línea: corazón perfundido con una solución de Tyrode sin glucosa adicionada de tiramina (50 $\mu\text{g/litro}$).

TABLA II

Efecto de la perfusión con solución de Tyrode sin glucosa adicionada de noradrenalina sobre el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular en el corazón aislado de cobayos tratados previamente con drogas simpáticoplégicas.

Condición	Nº que sobrepasaron 180 minutos sin fibrilar.	Tiempo de supervivencia en minutos (*)
Testigos no tratados	0/30	83,8 ± 4,9
Guanetidina	5/9	162,0 ± 9,8
Guanetidina + Noradrenalina	4/7	165,0 ± 6,1
α -metil-dopa	5/5	> 180
α -metil-dopa + Noradrenalina	0/5	118,6 ± 18,8
Reserpina	5/5	> 180
Reserpina + Noradrenalina	0/6	92,8 ± 25,7

* Media aritmética del tiempo que media entre la iniciación de la perfusión y la aparición de la fibrilación \pm su error típico. Para el cálculo se ha considerado este tiempo como 180 minutos cuando no habian fibrilado en ese lapso.

previo. El tiempo de supervivencia y el número de los que no fibrilaron hasta los 180 minutos no difirió significativamente del grupo tratado con guanetidina y perfundido con solución de Tyrode sin glucosa y sin agregación de catecolaminas.

Cinco cobayos fueron tratados previamente con α -metildopa en dosis de 50 mg/kg en 2 inyecciones diarias por vía intraperitoneal los 3 días anteriores y 1 hora antes del experimento. Los corazones se perfundieron con solución de Tyrode sin glucosa y con noradrenalina (200 μ g/litro). A los 50 minutos de observación, 4 de los 5 casos presentaban disociación AV, mientras que el quinto la presentó a los 93 minutos. De los 5 casos ninguno sobrepasó los 180 minutos de perfusión sin fibrilar y el tiempo medio de supervivencia no fue significativamente diferente de los testigos no tratados. Por otra parte, la presencia de noradrenalina en el líquido de perfusión redujo significativamente el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular en relación con el grupo tratado previamente con α -metildopa y perfundido con solución de Tyrode sin glucosa.

Seis cobayos recibieron reserpina por vía intraperitoneal en la dosis de 1,5 mg/kg 48 y 24 horas antes del experimento y luego los corazones fueron perfundidos con solución de Tyrode sin glucosa adicionada de noradrenalina (200 μ g/litro). A los 70 minutos de perfusión, los 6 casos

presentaron disociación AV y en 3 de ellos se observaron períodos de detención seguidos de ritmo rápido e irregular. Ninguno de los 6 casos sobrepasó 180 minutos de perfusión sin fibrilar y el tiempo medio de supervivencia no fue significativamente diferente de los testigos no tratados previamente. Como puede observarse, la presencia de noradrenalina en el líquido de perfusión redujo significativamente el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular, en relación con el grupo tratado con reserpina y perfundido con solución de Tyrode sin glucosa y sin catecolaminas.

DISCUSIÓN

Los experimentos confirman que la presencia de glucosa en el líquido de perfusión previene en el corazón la aparición de extrasístoles ventriculares, disociación AV y fibrilación ventricular. Este efecto protector de la glucosa no se observa cuando en el líquido de perfusión existen catecolaminas o tiramina, substancia que libera catecolaminas endógenas (6).

Entre las catecolaminas, la noradrenalina aparece como la substancia que interfiere menos en el efecto protector de la glucosa; pues de los 7 corazones perfundidos con glucosa y noradrenalina sólo 2 presentaron fibrilación ventricular antes de los 180 minutos; pero aparecieron arritmias y disociación AV antes de los 155

minutos, lo que no sucedió en ninguno de los testigos perfundidos con solución de Tyrode con glucosa.

La adrenalina y la tiramina mostraron ser las sustancias que ocasionaron mayor arritmia y fibrilación ventricular más precoz.

El isoproterenol antagonizó también el efecto protector de la glucosa. En presencia de glucosa e isoproterenol, la aparición de la fibrilación ventricular se produjo en un lapso que fue del mismo orden que en ausencia de glucosa ($P > 0,05$); pero ambos difirieron significativamente de los testigos correspondientes sin catecolaminas.

Es posible que la ausencia de un efecto de la glucosa en la acción del isoproterenol sea debida a que la frecuencia cardíaca básica en ambas condiciones experimentales fue diversa. En efecto, cuando se perfundió solución de Tyrode con glucosa e isoproterenol la frecuencia cardíaca inicial media fue significativamente más alta ($243,3 \pm 8,4$ ciclos/minuto) que cuando se perfundió con solución de Tyrode sin glucosa e isoproterenol ($181,3 \pm 7,7$ ciclos/minuto). El mayor efecto cronótrofo positivo producido por el isoproterenol en presencia de glucosa podría facilitar la disociación AV, puesto que es conocido el carácter crítico decremental de esta conducción (7). Tanto en estos experimentos como en los publicados anteriormente (1 a 5) la disociación AV ha precedido siempre a la fibrilación ventricular. Por esta razón, es posible que la alta frecuencia auricular producida por el isoproterenol en el corazón aislado en presencia de glucosa, favorezca la disociación AV, la que una vez establecida facilitaría la aparición de mayor arritmia y de fibrilación ventricular. Estos resultados concuerdan con lo observado por Winterscheid *et al.* (7) en la preparación de corazón aislado de perro perfundido con sangre, en el cual el isoproterenol produjo aumento del metabolismo oxidativo proporcional al aumento de la frecuencia, y concentraciones de isoproterenol ligeramente superiores a la óptima, produjeron trastornos de la conducción AV y arritmias.

Se ha demostrado (5), que el tratamiento previo del animal de experimentación con reserpina, α -metildopa y guanetidina retarda significativamente el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular que

se produce en los corazones perfundidos con una solución de Tyrode sin glucosa. En los actuales experimentos se demostró que la presencia de noradrenalina en el líquido de perfusión reduce el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular en el corazón aislado de animales tratados previamente con reserpina o α -metildopa, pero no en el corazón de los animales tratados previamente con guanetidina. Estos hechos refuerzan la idea de que el retardo del tiempo de aparición de la fibrilación ocasionado por estas drogas es debido al vaciamiento de catecolaminas y no a un efecto directo sobre el miocardio. Por otra parte, inducen a pensar que en el corazón del animal tratado previamente con guanetidina el realmacenamiento de catecolaminas es más difícil que en el corazón del animal tratado con reserpina o α -metildopa, lo que es concordante con lo observado por Hertting *et al.* (8), en el corazón y el bazo del gato.

AGRADECIMIENTOS

Las autores agradecen a los Laboratorios Ciba Limited, la donación de reserpina (Serpasol[®]) y de guanetidina (Ismelin[®]), empleados en este trabajo y a Merck, Sharp and Dchme, la donación de α -metildopa (Aldomet[®]).

SUMMARY

The effect of catecholamines and tyramine on the rhythm disturbances induced in the isolated guinea pig heart by perfusion with glucose-free Tyrode solution was studied. The time of appearance of ventricular premature contractions, AV dissociation and ventricular fibrillation was measured in each case. Controls in which the same drugs were tested in isolated hearts perfused with Tyrode solution containing glucose (1 g/liter) were employed.

In 9 isolated guinea pig heart preparations perfused with Tyrode solution containing glucose and without drugs, neither AV dissociation nor ventricular fibrillation were seen during the 240 minutes of observation, and ventricular premature contractions were observed only after 155 minutes.

In all the cases perfused with either epinephrine, isoproterenol or tyramine in the Tyrode solution containing glucose,

ventricular fibrillation appeared preceded by ventricular premature contractions and AV dissociation (Table I, Figs. 1 and 2).

In the presence of noradrenaline in Tyrode solution with glucose, ventricular premature contractions and AV dissociation appeared long before 155 minutes, and in 2 out of 7 hearts ventricular fibrillation occurred before 180 minutes.

In the experiments with glucose-free Tyrode solution adrenaline and specially tyramine reduced significantly the survival time of the preparation. Noradrenaline did not change it significantly and isoproterenol paradoxically prolonged it significantly.

In other experimental series, similar experiments were performed in isolated heart of guinea pigs previously treated with reserpine, guanethidine or α -methyl-dopa. In these series the perfusion fluid was glucose-free Tyrode solution. In all these experimental conditions the appearance of ventricular fibrillation was significantly delayed (Table II) as compared with the results obtained in the

heart of untreated animals. The presence of noradrenaline in the glucose-free perfusion fluid reduced the time of onset of ventricular fibrillation in the isolated heart of animals pretreated either with reserpine or α -methyl-dopa, but not in those pretreated with guanethidine.

REFERENCIAS

- 1.— PENNA, M., ILLANES, A. y RIVERA, J. — *Acta Physiol. Latinoamer.* 7:110, 1957.
- 2.— PENNA, M., ILLANES, A., RUIZ, J. y MARDONES, J. — *Acta Physiol. Latinoamer.* 9:66, 1959.
- 3.— PENNA, M., ILLANES, A. y PUPKIN, M. — *Circ. Res.* 10:642, 1962.
- 4.— DEZEREGA, G. — *Anales Fac. de Química y Farmacia, Univ. de Chile.* 14:84, 1962.
- 5.— LINARES F., AVENDAÑO, S. y PENNA M. — *Arch. Biol. Med. Exper.* 1:135, 1964.
- 6.— BURN, J. H. y RAND, N. J. — *J. Physiol. (London)* 147:135, 1959.
- 7.— WINTERSCHIED, L., BRUCE, R., BLUMBERG, J. y MERENDINO, A. — *Circ. Res.* 12:76, 76, 1963.
- 8.— HERTTING, G., AXELROD, J. y WHITBY, L. G. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 134:146, 1961.