

## EFFECTOS CARDIO-RESPIRATORIOS DE UN HIDROXI-POLIETOXI-DODECANO (SCH 600, THESIT<sup>®</sup>) EN LA RATA.

Cardiorespiratory effects of a hydroxi-polyethoxy-dodecane (SCH 600, Thesit<sup>®</sup>) in the rat.

RAFAEL PRIETO, JORGE ALDUNATE, JOSÉ CODNER y JORGE MARDONES

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

Recibido para su publicación el 20 de Febrero de 1965.

### RESUMEN

Se estudió el efecto del SCH 600, un hidroxipolietoxi dodecano que actúa como "endoanestésico", sobre el electrocardiograma y la respiración en la rata. La inyección intravascular produjo una disminución de la frecuencia auricular, inversión de la onda P y disociación A-V. Estos efectos crecieron con el logaritmo de la dosis en una forma semejante a la distribución normal. Dosis de 32 mg/kg produjeron fibrilación ventricular. El fenómeno se produjo después de un tiempo de latencia que fue vecino de 4 segundos cuando la inyección se administró por el lado arterial. La vagotomía no impidió el efecto y la administración previa de atropina disminuyó la intensidad de la bradicardia, pero no la suprimió. La inyección intravascular de SCH 600 produjo taquipnea transitoria que fue constante con dosis superiores a 8 mg/kg. Cuando se administró la droga por diferentes vías, los efectos respiratorios fueron prácticamente simultáneos con los cardíacos. No se observó taquifilaxis para los efectos cardíacos ni para los respiratorios.

### INTRODUCCIÓN

El Sch 600 es un hidroxipolietoxi-dodecano de fórmula  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{CH}_2\text{OH}$  sintetizado por Schoeller en 1930 (1). Su peso molecular es de 600, lo que significa que  $x$  vale en promedio aproximadamente 8. Su acción anestésica local comparada con la de otras drogas fue estudiada por Soehring *et al.* (2). Soehring y Frahm (3) demostraron que en el gato esta sustancia produce efectos sobre la frecuencia cardíaca, la respiración y la presión arterial. En este mismo trabajo, los autores mostraron que la administración previa de esta sustancia impide el reflejo de Betzold-Jarisch. Por este último efecto, esta sustancia y algunas análogas han sido utilizadas por Zipf *et al.* (4) como "endoanestésicos", entendiendo por tal drogas que administradas por la vía venosa inhiben la actividad de los neuro-receptores u otras formaciones aferentes. Este efecto nos indujo a estudiar la influencia de la administración previa de SCH 600 sobre la bradicardia

y la apnea reflejas producidas en la rata por la administración endovenosa de morfina, que tienen su origen en estimulación de neuro-receptores del vago ubicados en la zona irrigada por la circulación menor (5). Por este motivo era conveniente conocer previamente los efectos cardio-respiratorios que esta sustancia produce por sí misma en la rata.

En el presente trabajo se estudian los efectos que producen diversas dosis de SCH 600 sobre la frecuencia respiratoria y el electrocardiograma en la rata.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron en ratas blancas adultas de ambos sexos de la colonia del Instituto. Los animales fueron anestesiados con uretano (1 ml de solución al 10% por 100 g de peso corporal i. p.). El electrocardiograma se registró en D II y la respiración mediante dos electrodos insertados en la pared anterior del abdomen que registran los movimientos respiratorios.

El SCH 600 utilizado fue el producto comercial Thesit<sup>®</sup> (Desitin Werk Carl Klinke). Las inyecciones se colocaron en una vena del muslo, o bien mediante una cánula de polie-

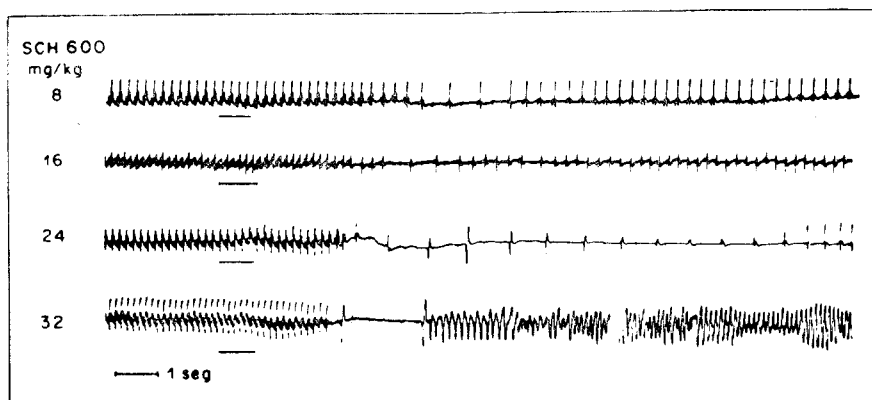


FIG. 1. Efecto de diversas dosis de SCH 600 administradas en una vena del muslo, sobre el electrocardiograma, en ratas anestesiadas con uretano. Las líneas horizontales muestran el momento de la administración.

tileno introducida por la vena yugular hasta frente a la aurícula derecha, o por la carótida hasta el cayado aórtico o el ventrículo izquierdo.

Los cambios de la frecuencia cardiaca se han expresado en porcentaje de disminución de la frecuencia según la fórmula  $Q_{B3} = 100 (F_1 - F_2)/F_1$ , donde  $F_1$  y  $F_2$  representan el número de complejos ventriculares registrados durante los 3 segundos que preceden a la inyección y durante los 3 segundos que siguen a la iniciación del efecto, respectivamente. Los cambios respiratorios se expresan en porcentaje de aumento de la frecuencia, en relación con la previa a la inyección, según la fórmula  $Q_{R6} = 100 (R_1 - R_2)/R_1$ , donde  $R_1$  y  $R_2$  corresponden a la frecuencia en los 6 segundos que preceden a la inyección y en los 6 segundos que siguen a la iniciación del efecto, respectivamente.

## RESULTADOS

### Efectos sobre la frecuencia cardiaca.

*Relación entre la dosis y el efecto.* La administración intravenosa de SCH 600 en dosis de 8 mg/kg o superiores, produjo constantemente las siguientes alteraciones del electrocardiograma: disminución de la frecuencia auricular, inversión de la onda P y disociación aurículo-ventricular. Dosis de 8 a 24 mg/kg produjeron un efecto transitorio, mientras que el efecto de dosis de 32 mg/kg terminó en fibrilación ventricular.

Ejemplos de los efectos de las diferentes dosis aparecen en la Fig. 1. Si se expresan los cambios de la frecuencia en porcentaje de disminución del número de complejos ventriculares ( $Q_{B3}$ ) y se relacionan con la dosis administrada, se obtienen los datos que aparecen represen-

tados gráficamente en la Fig. 2, lo que muestra que el efecto crece con el logaritmo de la dosis, de un modo semejante al que corresponde a la distribución normal.

*Tiempo de latencia según la vía de administración.* Se estudió la influencia del sitio de la inyección intravascular sobre el tiempo que media entre la iniciación de la inyección y la aparición del efecto, utilizando dosis de 16 mg/kg de SCH 600. Los resultados, que aparecen resumidos en la Tabla I, muestran que el tiempo de latencia fue significativamente menor cuando la inyección se practicó en el lado arterial que en el lado venoso, lo que permite concluir que la acción se ejerce sobre formaciones irrigadas por la circu-

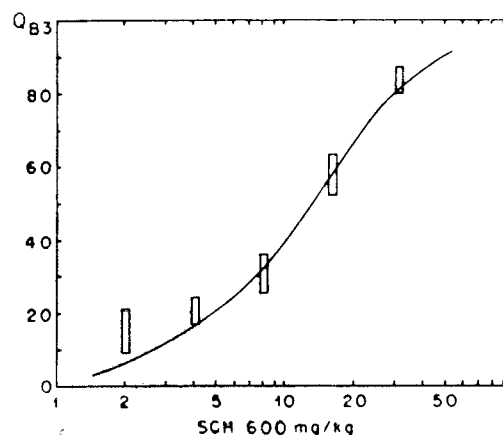


FIG. 2. Relación entre la dosis de SCH 600 (escala logarítmica) y el efecto, sobre la frecuencia ventricular. Con respecto al significado de  $Q_{B3}$ , véase el párrafo Material y Métodos.

TABLA I

Influencia de la vía de administración sobre el tiempo de latencia de los efectos cardiacos y respiratorios de 16 mg/kg de SCH 600 en la rata

Vía	N	Bradicardia seg(*)	Taquipnea seg(*)
Femoral	16	4,1±0,3	4,1±0,3
Aurícula der.	4	3,9±0,3	4,2±0,3
Ventrículo izq.(**) o cayado aórtico	3	0,8±0,2	0,7±0,2

(\*) Media aritmética ± su error típico.

(\*\*) En dos casos la punta del catéter se encontró en el ventrículo izquierdo y en el otro en el cayado aórtico, sobre las sigmoideas.

lación mayor. La Fig. 3 muestra dos ejemplos de inyección en aurícula derecha y ventrículo izquierdo.

**Influencia del tratamiento previo con atropina.** La influencia de esta droga sobre los efectos del SCH 600 en la frecuencia cardiaca se estudió administrando atropina por vía venosa en dosis de 1 mg/kg en 4 casos y de 2 mg/kg en 6 casos. Diez minutos después se inyectó una dosis de 16 mg/kg de SCH 600. Como el efecto de las dos dosis de atropina sobre la acción del SCH fue semejante, los resultados se han estudiado en conjunto. Después de atropina el descenso de la frecuencia ventricular registrada durante 3 segundos ( $Q_{B3}$ ) fue de  $37,5 \pm 4,7\%$ ,

mientras que en 16 ratas testigos que no recibieron atropina fue de  $58,9 \pm 5,0\%$ . Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $P < 0,01$ ) lo que demuestra cierta participación colinérgica en el efecto. Sin embargo, el hecho de que el efecto se produzca en animales que han recibido estas dosis de atropina, que se sabe que anulan los efectos de la excitación del vago y de acciones farmacológicas de carácter colinérgico sobre la frecuencia cardiaca, permite concluir que el efecto principal no es colinérgico e inclina a pensar en un efecto directo sobre el miocardio.

**Influencia de la vagotomía.** La influencia de la vagotomía fue estudiada en 4 ratas que recibieron una primera dosis de 16 mg/kg de SCH 600, para conocer su respuesta a la droga, y a continuación se seccionaron ambos vagos en la región cervical media. Algunos minutos después se repitió la dosis de SCH 600. El promedio del descenso porcentual de la frecuencia ( $Q_{B3}$ ) fue de  $59,8 \pm 8,9$  antes de la vagotomía y de  $58,5 \pm 11,5$  después de ella. Estos resultados muestran que la presencia del vago intacto no es necesaria para que se manifieste el efecto del SCH 600 sobre la frecuencia cardiaca y apoya la idea de que se trata de un efecto directo sobre formaciones miocárdicas.

**Efectos sobre la respiración.**

**Relación entre la dosis y el efecto.** La administración de SCH 600 por vía femoral produjo un aumento de la frecuencia respiratoria cuya relación con la dosis administrada aparece en la Tabla II. La

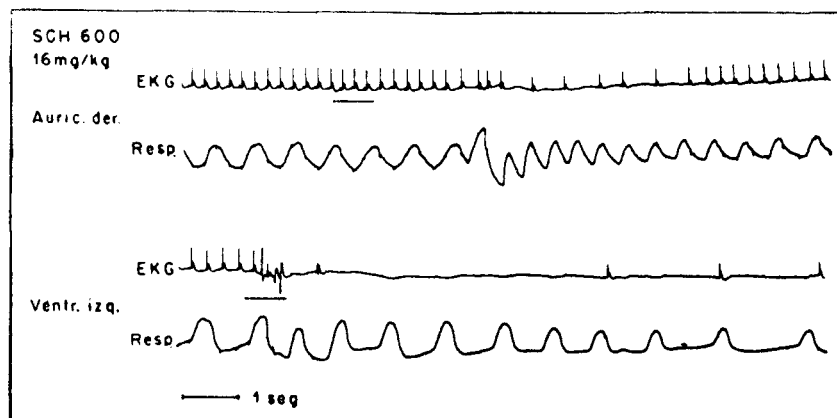


FIG. 3. Comparación del tiempo de latencia de SCH 600 administrado en la aurícula derecha y en el ventrículo izquierdo, en ratas anestesiadas con uretano. Las líneas horizontales indican el momento de la administración.

TABLA II

Relación entre la dosis y los efectos respiratorios del SCH 600 en la rata

Dosis mg/kg	Taquipnea(*)	$Q_{R0}$ (**)
2	1/3	—
4	0/0	—
8	4/10	$9 \pm 5$
16	13/14	$51 \pm 9$
24	2/2	$29; 177$
32	3/3	$47 \pm 3$

(\*) Número de casos que presentaron taquipnea sobre el total.

(\*\*) Media aritmética  $\pm$  su error típico.

Fig. 4 muestra ejemplos del efectos de dosis variables sobre la respiración. En ellas puede observarse que dosis inferiores a 8 mg/kg no alteran el ritmo respiratorio, mientras que las dosis superiores producen una taquipnea transitoria.

*Tiempo de latencia según la vía de administración.* En los mismos experimentos señalados anteriormente se estudió el tiempo que medió entre la inyección y la aparición de la taquipnea, según la vía de administración. Los datos aparecen en la segunda columna de la Tabla I. En general, la bradicardia y los cambios respiratorios fueron prácticamente simultáneos (Fig. 3). El tiempo de latencia fue

menor de un segundo en los casos en que la administración de la droga se practicó en el ventrículo izquierdo o en el cayado aórtico, y vecina de 4 segundos cuando se administró en el lado venoso. Estos resultados muestran que la acción de la droga se ejerce en zonas irrigadas por la circulación mayor.

*Influencia de la vagotomía.* En los mismos 4 experimentos antes relatados, se estudió la influencia de la vagotomía sobre los efectos respiratorios de SCH 600. Los resultados mostraron que el aumento de la frecuencia producido por la administración de 16 mg/kg de la droga fue de  $45,0 \pm 8,7\%$ , antes de la vagotomía, y de  $30,0 \pm 5,0$  después de ella. La diferencia entre estos valores no es estadísticamente significativa, lo que excluye la mediación del vago en el efecto sobre la frecuencia respiratoria.

*Efecto de varias dosis consecutivas.* Con el objeto de estudiar si la acción de SCH 600 sobre el corazón y la respiración presenta taquifilaxis, se estudió en 4 ratas el efecto de 3 dosis de 8 mg/kg administradas en una vena del muslo y separadas por un intervalo de cinco minutos. Los resultados, que aparecen resumidos en la Tabla III, muestran claramente que estas acciones del SCH 600 no presentan taquifilaxis.

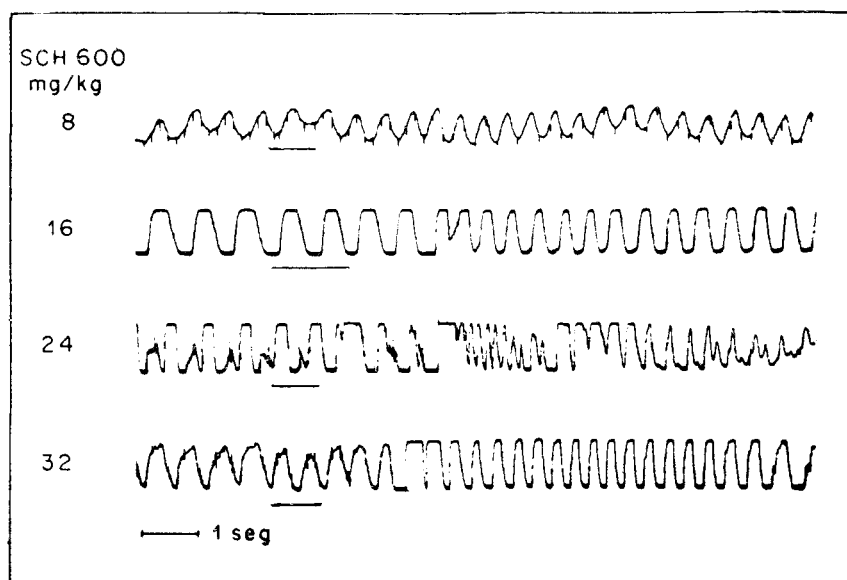


FIG. 4. Efecto de diversas dosis de SCH 600 administradas en una vena del muslo sobre la respiración, en ratas anestesiadas con uretano. Las líneas horizontales indican el momento de la administración.

TABLA III

Efecto de dosis consecutivas de 8 mg/kg de SCH 600 separadas por 5 minutos de intervalo, sobre la frecuencia cardiaca y respiratoria en 4 ratas

Dosis	QB <sub>3</sub> (*) %	QR <sub>6</sub> (*) %
Primera	27 ± 4	22 ± 9
Segunda	39 ± 5	31 ± 8
Tercera	38 ± 8	41 ± 6

(\*) Media aritmética ± su error típico.

#### DISCUSIÓN

Los resultados experimentales permiten concluir que el SCH 600 ejerce en la rata una acción directa sobre el marcapaso y sobre el tejido éxcito-conductor. Los efectos sobre la onda P y la disociación A-V son semejantes a los que se obtienen por excitación del vago, ya sea directamente o en forma refleja por inyección intravenosa de morfina (5). Sin embargo, los resultados experimentales obligan a pensar que el mecanismo es diverso. En efecto, la mediación del vago queda excluida por la persistencia del efecto después de la sección de estos nervios y la acción colinérgica local, por su persistencia después de administrar dosis de hasta 2 mg/kg de atropina. El efecto levemente inhibitorio de estas dosis de atropina hace pensar que hubiera una participación colinérgica, pero es evidente que ésta no constituye el mecanismo principal. La latencia más breve observada cuando la inyección se practicó en el ventrículo izquierdo o en la aorta, está de acuerdo con un efecto directo de la droga en el corazón.

Los efectos sobre la respiración parecen ser ocasionados sobre zonas reflexógenas que no quedan excluidas por la sección de los vagos en el cuello, o bien por acción directa sobre el centro respiratorio. En este sentido habla la persistencia después de la vagotomía y la latencia menor observada cuando la inyección se practica en el lado arterial.

Conviene señalar que las acciones de esta droga no presentan taquifilaxis.

Si se comparan los efectos observados en la rata con los observados por Soehring y Frahm (3) en el gato anestesiado con uretano, llama la atención que estos au-

tores sólo obtuvieron una ligera disminución de la frecuencia del pulso cuando administraban dosis elevadas. En segundo lugar, los efectos respiratorios observados en la rata son opuestos a los que se presentan en el gato, pues en la rata con todas las dosis se produjo polipnea y nunca apnea, mientras que los autores mencionados refieren que en el gato dosis de 3 mg/kg produjeron bradipnea y dosis superiores, apnea.

Como los efectos cardio-respiratorios del SCH 600 aparecen fugaces no es de esperar una interferencia entre ellos y los que produce la inyección intravenosa de morfina administrada una vez que han desaparecido, y por consiguiente no dificultan el estudio de la acción "endoes-tésica" de SCH 600 sobre los efectos reflejos de la inyección intravenosa de morfina.

#### SUMMARY

The effect of SCH 600, a hydroxy-polyethoxy-dodecane of general formula  $CH_3(CH_2)_{11}O(CH_2CH_2O)_xCH_2CH_2OH$  where the average of  $x$  is 8, on electrocardiogram and respiration of the rat was studied.

The intravascular injection of the drug induced a decrease in the auricular frequency, inversion of the P wave and A-V dissociation (Fig. 1). The effect on the ventricular frequency increased normally with the log of the doses (Fig. 2). Doses of 32 mg/kg induced ventricular fibrillation (Fig. 1).

Latency time (Table I) was significantly higher when the drug was administered intravenously (femoral o jugular) than when the injection was given in the left ventricle or in the aorta. Neither vagotomy nor previous treatment with atropine, prevented the cardiac effects. All these results suggest a direct effect of the drug on the heart. The effect on the ventricular frequency was slightly but significantly smaller after atropine treatment, revealing a certain cholinergic component in this action.

The intravascular injections of SCH 600 in doses higher than 8 mg/kg induced a transient taquipnea (Table II and Fig. 3) which was not influenced by previous vagotomy or atropine treatment.

No tachyphylaxis in these effects was observed.

## REFERENCIAS

1. -SCHOELLER, C. *et al.* — U. S. Pat. 1930  
Nº 1970578 y 2085706.
2. - SOEHRING, K., FRAHM, M. y M. PETZKO,  
K. — Arch. int. Pharmacodyn. **91**:112,  
1952.
- 3.— SOEHRING, K. y FRAHM, M. — Arznei-  
mittel-Forsch. **5**: 655, 1955.
- 4.— ZIPF, H. F. y HANSEN, K. — Arch. f. exptl.  
Path. u. Pharmacol. **242**: 284, 1961.
- 5.— PRIETO, R., ALDUNATE, J. y MARDONES,  
J. Arzneimittel-Forsch. **11**: 655, 1961.