

COMPARACION DE LA TOXICIDAD DE DIVERSOS ANESTESICOS LOCALES EN RATAS MACHOS Y HEMBRAS (*)

Comparison of the toxicity of some local anesthetics in male and female rats.

CARLOS PAEILE, SERGIO GUERRERO, ADRIANA GALLARDO y CARLOS MUÑOZ

Sección Odontología del Instituto de Farmacología, Universidad de Chile, Casilla 12967, Santiago, Chile.

Recibido para su publicación el 2 de Febrero de 1965.

RESUMEN

Se estudió la dosis letal media (DLM) de lidocaína, dibucaína y cocaína administradas por inyección intraperitoneal continua en ratas no anestesiadas de ambos sexos.

La DLM de lidocaína, en soluciones al 0,5 y al 1%, fue significativamente mayor en las ratas machos que en las hembras. Una diferencia semejante, pero menos acentuada, se observó con dibucaína en solución al 0,2%. En cambio, la DLM de cocaína, en solución al 1%, fue significativamente mayor en las ratas hembras. Estas diferencias parecen no guardar relación con el efecto anestésico local.

INTRODUCCIÓN

En trabajos anteriores hemos demostrado que las ratas machos son más resistentes a los efectos tóxicos de la procaína que las hembras; que esta diferencia no se observa en los animales menores de 60 días y que la castración disminuye pero no suprime esta diferencia (Muñoz *et al.*, 1). Estos resultados parecen ser la consecuencia de que existen diferencias en la actividad "procaínesterásica" del hígado entre las ratas machos y hembras (Paeile *et al.*, 2).

Con el objeto de precisar si esta diferencia es un fenómeno general para los anestésicos locales o se limita sólo a la procaína, era interesante estudiar la dosis letal media de otros anestésicos locales en ratas adultas de ambos sexos. Se eligieron para esta comparación tres anestésicos locales que difieren bastante en su estructura química y posiblemente en los mecanismos de inactivación: la lidocaína o xilocaína, la dibucaína o nupercaína y la cocaína.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron ratas blancas adultas de ambos sexos de la colonia del Instituto, cuyo peso fluctuó entre 150 y 300 g.

La determinación de la dosis letal media (DLM) se practicó en los animales no anestesiados mediante inyección intraperitoneal continua de una solución de las drogas utilizando un aparato de inyección continua Palmer y registro de los movimientos respiratorios y el electrocardiograma en un electroencefalógrafo Grass, Modelo III D. El momento de la muerte se reconoció por una disminución acentuada y brusca de la frecuencia cardíaca que es simultánea o precede en algunos segundos a la detención de los movimientos respiratorios.

Los anestésicos locales se disolvieron en agua destilada, en las concentraciones siguientes: clorhidrato de lidocaína (Dimecaína® Beta) al 0,5 y 1%; clorhidrato de dibucaína (Nupercaína® Ciba) al 0,1 y 0,2% y clorhidrato de cocaína al 1%. Las concentraciones indicadas corresponden a las sales. La velocidad de inyección fue aproximadamente de 0,22 ml por minuto. Los resultados se comparan con los obtenidos con procaína en solución al 2%, y que han sido previamente comunicados (1, 2).

RESULTADOS

Procaína. La DLM de procaína al 2% en inyección intraperitoneal determinada anteriormente (2), que se menciona

(*) Esta investigación fue financiada por la Facultad de Medicina, Universidad de Chile (Proyecto Nº 59.3) y por la Fundación Rockefeller (Grant Nº 63015), bajo un programa conjunto.

TABLA I

Dosis letal media (DLM) de lidocaína determinada mediante inyección intraperitoneal continua en ratas.

Concentr. %	Sexo	N	DLM mg/kg (*) (**)
0,5	♂	9	231 ± 10,6
0,5	♀	9	192 ± 10,3
1,0	♂	10	290 ± 16,0
1,0	♀	10	225 ± 12,3

(*) Significación estadística de la diferencia entre machos y hembras: para concentración 0,5%, $P < 0,02$; para concentración 1,0%, $P < 0,01$.

(**) Media aritmética ± su error típico.

para su comparación con los otros anestésicos locales ha sido la siguiente: ratas machos adultas $656 \pm 74,0$ mg/kg y ratas hembras adultas $446 \pm 11,2$ mg/kg.

Lidocaína. Los resultados obtenidos en la determinación de la DLM de lidocaína administrada en inyección continua intraperitoneal en solución al 0,5 y 1% en ratas de ambos sexos, aparecen en la Tabla I. Puede observarse que con ambas concentraciones esta dosis fue significativamente mayor en los machos que en las hembras, $t = 2,64$; $P < 0,02$ y $t = 3,22$; $P < 0,01$, para la lidocaína inyectada en solución al 0,5 y al 1% respectivamente.

Dibucaina. Los valores de la DLM de dibucaina en solución al 0,1 y al 0,2% en ratas adultas de ambos sexos pueden observarse en la Tabla II. Estos valores muestran que la DLM de dibucaina es considerablemente menor que la de procaina o de lidocaína, lo cual está de acuerdo con la reconocida mayor toxicidad de este anestésico local. Puede observarse también que cuando se inyectó en solución al 0,1% no hubo diferencia en la DLM de dibucaina entre machos y hembras, mientras que en solución al 0,2% fue mayor en las ratas machos que en las hembras. El estudio estadístico de esta diferencia mostró que el valor de $t = 2,18$; $P < 0,05$.

Cocaína. La DLM de cocaína, administrada en inyección intraperitoneal continua en solución al 1%, se presenta en la Tabla III. Llama la atención que, a diferencia de lo observado con procaina y lidocaína y en menor grado con dibucaina, la DLM es en este caso significativamente mayor en las hembras que en los machos ($t \pm 5,26$; $P < 0,001$).

TABLA II

Dosis letal media (DLM) de dibucaina determinada mediante inyección intraperitoneal continua en ratas.

Concentr. %	Sexo	N	DLM mg/kg (*) (**)
0,1	♂	7	49 ± 7,2
0,1	♀	8	48 ± 6,6
0,2	♂	10	59 ± 3,0
0,2	♀	10	50 ± 2,9

(*) Significación estadística de la diferencia entre machos y hembras: para concentración 0,1%, $P > 0,9$; para concentración 0,2%, $P < 0,05$.

(**) Media aritmética ± su error típico.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que si bien en las ratas existe una diferencia entre machos y hembras con respecto a la sensibilidad a los efectos tóxicos de los anestésicos locales, esta diferencia no parece ser una propiedad característica de la acción anestésica local. En efecto, mientras las ratas machos son más resistentes que las hembras a los efectos tóxicos de la lidocaína y, en menor grado, a la dibucaina, lo cual coincide con las diferencias descritas anteriormente para la procaina (1, 2); en cambio, la diferencia es inversa con respecto a la cocaína, es decir son las ratas hembras las que presentan una DLM significativamente mayor.

Los experimentos descritos no permiten explicar, y está fuera de los objetivos del presente trabajo, los mecanismos de estas diferencias. Sin embargo, de acuerdo con los estudios anteriores sobre el mecanismo de estas diferencias en la procaina (2) y

TABLA III

Dosis letal media (DLM) de cocaína determinada mediante inyección intraperitoneal continua en solución al 1% en ratas.

Sexo	N	DLM mg/kg (*) (**)
♂	14	119 ± 4,1
♀	16	163 ± 7,3

(*) Significación estadística de la diferencia entre machos y hembras: $P < 0,001$.

(**) Media aritmética ± su error típico.

con los experimentos más recientes con cocaína (3) es posible pensar en que en las ratas adultas los sistemas enzimáticos que inactivan a estos fármacos sean cuantitativamente diferentes en el macho y en la hembra.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Laboratorio Ciba y al Laboratorio Beta la Nupercaina® y la Dimercaína® utilizadas en el presente trabajo, respectivamente.

SUMMARY

In previous papers (1, 2) a significant sex difference in the sensitivity to procaine in rats has been reported. In this paper the mean lethal dose (MLD) of lidocaine, dibucaine and cocaine injected by intraperitoneal infusion, was studied in unanesthetized rats of both sexes.

When 0.5 and 1.0% solutions of lidocaine hydrochloride were tested, the MLD was significantly higher in male rats as compared with females (Table I). The

MLD of dibucaine hydrochloride was not different in male and female rats of a group receiving a 0.1% solution, but was higher in male rats ($P < 0.05$) when a 0.2% solution was tested (Table II). These differences were qualitatively similar to those observed with procaine (1). A sex difference but in opposite direction, was observed with cocaine hydrochloride, i.e., the MLD of this drug injected as 1% solution was significantly higher ($P < 0.001$) in female rats as compared with males (Table III).

These sex differences appear not to be related with the local anesthetic activity of the compared drugs.

REFERENCIAS

- 1.—MUÑOZ, C., GUERRERO, S., PAEILE, C. y CAMPOS, I. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 3:445, 1961.
- 2.—PAEILE, C., GUERRERO, S., CAMPOS, I., MUÑOZ, E., NOVOA, L. y MUÑOZ, C. — *Arch. Biol. Med. Exper.* 1:152, 1964.
- 3.—GUERRERO, S., GALLARDO, A. y MUÑOZ, C. — (Por publicar).