

## EFEECTO DE DIVERSOS AGENTES ANTIARRITMICOS SOBRE LA FIBRILACION INDUCIDA CON ACONITINA

- \* ZORAYDA FERNÁNDEZ M.  
\* CARMEN AMELIA HIGUERA M.  
\*\* ÁNGEL ENRIQUE POLO N.

### INTRODUCCION

*Uno de los aspectos más interesantes en relación con el tema de la farmacología cardiovascular, corresponde al de las arritmias cardiacas, cuyo estudio se ha realizado desde hace un tiempo y sigue siendo objeto de investigaciones que lleven a la búsqueda de nuevos medicamentos que traten estas anormalidades.*

*La reproducción de estados que simulen las diversas arritmias y permitan el estudio de sustancias que las contrarresten, se realiza con medicamentos como los heterósidos cardiacos, estimulantes cardiacos, anestésicos generales halogenados, etc., o por la aplicación de corriente eléctrica de características específicas. De estas arritmias una de las más importantes corresponde a la fibrilación.*

*En farmacología experimental se ha utilizado la aconitina para el estudio de sustancias con actividad antifibrilante. Esta sustancia cuando se aplica tópicamente, ya sea en cristales o en solución, origina focos ectópicos que posteriormente llevan a un estado de fibrilación. Debido a la aplicación local se debe realizar una serie de manipulaciones que permitan la abertura del tórax y la exposición del músculo cardiaco, con las molestias y dificultades que este tipo de operaciones ocasiona (1, 2).*

---

\* Estudiantes de Tesis.

\*\* Profesor Asistente - Departamento de Farmacia.

*El propósito del presente estudio es la aplicación de la aconitina en forma sistémica para obviar los inconvenientes enunciados anteriormente y la utilización de sustancias que se sabe tienen actividad antiarrítmica y que han sido evaluadas por otros métodos que se consideran clásicos dentro de la farmacología experimental.*

*La utilización del perro como material biológico, y el hecho de realizarlo en animal intacto, empleando la vía intravenosa, permite un mayor acercamiento al estado clínico presentado en el hombre y por lo tanto la posibilidad de aplicar en éste los medicamentos que muestren actividad terapéutica.*

## MATERIALES Y METODOS

### 1. MATERIALES.

#### 1.1. Drogas.

Las drogas utilizadas fueron suministradas por laboratorios A-B-Astra, excepto la difenilhidantoína, la aconitina y la procainamida.

Bisulfato de quinidina (Kinidin) (3, 4, 5, 6, 7).

Materia prima U.S.P., polvo blanco amarillento, lote 2826.

$C_{20} H_{24} N_2 O_2 \cdot H_2 SO_4 \cdot 4 H_2 O$  P. M. 494.55

Clorhidrato de alprenolol (Aptin) (8, 9, 10, 11, 12).

Materia prima U.S.P., polvo blanco, lote 199.

Clorhidrato de lidocaína (Xilocaína al 20%) (13, 14, 15).

Inyección U.S.P., capacidad 20 ml. Solución transparente, lote 280244 (16, 17).

$C_{14} H_{22} N_2 O$  P. M. 234.33

LD<sub>50</sub> s.c. en ratón 400 mg./Kg.

Clorhidrato de procainamida (Pronestyl) (18, 19, 20, 21).

Inyección U.S.P., dosis múltiple 10 ml., contenido 100 mg./ml.

$C_{13} H_{20} N_2 O_2 \cdot HCl$  P. M. 272.77

Difenilhidantoína sódica (Epamin) (22, 23, 24, 25, 26).

Polvo blanco, suministrada por laboratorios Parke Davis. Sabor amargo, la solubilidad es incompleta, se mejora aumentando el pH hasta 11.7; LD<sub>50</sub> en conejos 125 mg./Kg.

$C_5 H_{11} N_2 O_2 Na$  P. M. 274.25

Cloruro de potasio (Potasio Durulex) (27, 28, 29, 30).

Polvo blanco materia prima U.S.P., lote 20015.

KCl P. M. 74.55

Aconitina.

Polvo blanco, soluble en agua, venenoso.

LD<sub>50</sub> s.c. en gatos 0.4 mg./Kg.

C<sub>34</sub> H<sub>47</sub> N O<sub>11</sub> P. M. 645.72

Pentobarbital sódico.

Polvo blanco o gránulos cristalinos, sabor amargo, muy soluble en agua (31).

LD<sub>50</sub> i.p. en ratones 130 mg./Kg.

C<sub>11</sub> H<sub>17</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> Na P. M. 248.26

### 1.2. *Material biológico.*

Perros de ambos sexos, raza indefinida, procedentes del Centro de Zoonosis (Engativá).

Ratones blancos.

### 1.3. *Aparatos utilizados.*

Physiograph six.

E. & M. Instrument Co., Inc. Houston, Texas.

A Narco company.

Pressure Transducer.

P-1000-A.

Cardiac Preamplifier Phisiograf.

Part N° 93-100-70.

## 2. MÉTODOS.

### 2.1. *Determinación de la dosis letal media de aconitina por el método de Reed y Muench.*

Esta prueba se llevó a cabo en ratones blancos con peso promedio de 32 gramos, se tomaron 13 grupos de 9 animales cada uno y se les inyectó intraperitonealmente la dosis de aconitina correspondiente.

Se siguió el procedimiento llamado de acumulación de datos observados durante un período de 24 horas, acumulando todos los animales vivos y todos los animales muertos (32).

## 2.2. *Método usado para la inducción de arritmia cardíaca con aconitina.*

a. *Animal.* Se usan en el estudio perros adultos de raza indefinida de ambos sexos, de peso entre 10-25 Kg., se anestesian con pentobarbital sódico, solución al 6%, en dosis de 30 mg./Kg. de peso i.v., se prueban los distintos reflejos del animal para asegurar anestesia completa.

Se canula la vena safena externa para administración de las drogas. Se efectúa una incisión longitudinal en la línea media del cuello, se localiza y se expone la carótida derecha, se separa el nervio de la arteria, se verifica que el perro respire normalmente.

b. *Registro electrocardiográfico.* Se utilizó la derivación II, se estudió el efecto de varias dosis (100, 50, 30 y 20 mcg./Kg. de peso del animal) de aconitina sobre el ECG y la presión arterial sanguínea, para encontrar una dosis que produjera un máximo de efectividad para inducir arritmia cardíaca y que permitiera mantenerla por un tiempo apreciable.

Se obtiene un registro control de la presión sanguínea arterial y el ECG., a una velocidad de 2.5 cm./seg.; se escoge esta velocidad para poder apreciar mejor los cambios electrocardiográficos. Se administra la dosis de aconitina necesaria para producir arritmia; luego de aparecer ésta, se aplica la dosis correspondiente del agente antiarrítmico, registrando simultáneamente la presión arterial sanguínea y el ECG con intervalos de 5 seg., a la velocidad indicada anteriormente.

Se evaluaron seis agentes antiarrítmicos conocidos, ensayándose de cada uno de ellos 4 dosis diferentes y empleando un perro para cada dosis.

Además se realizaron seis experimentos con las drogas ensayadas a la dosis más elevada, con el objeto de observar si se producían efectos electrocardiográficos irregulares. A continuación se administró aconitina (ensayo de protección).

## RESULTADOS Y DISCUSION

### 1. DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL MEDIA DE ACONITINA.

#### 1.1. *Método de Reed y Muench.*

Las dosis empleadas corresponden a una progresión geométrica de razón 1.2.

a. *Gráfica en espejo.*

Se estableció en base a los siguientes datos:

TABLA NUMERO I

Dosis mg./Kg.	Muertos	Vivos	Muertos acumulados	Vivos acumulados	N	% de mortalidad
0.200	0	9	0	40	40	0
0.240	1	8	1	31	32	3.13
0.238	3	6	4	23	27	14.81
0.345	3	6	7	17	24	29.16
0.414	3	6	10	11	21	47.61
0.497	4	5	14	5	19	73.68
0.597	9	0	23	0	23	100

El valor hallado fue de 0.424 mg./Kg. correspondiente a la DL<sub>50</sub>. Los valores obtenidos anteriormente son sensiblemente iguales. Sacando un promedio se obtiene un valor para la DL<sub>50</sub> de aconitina de 0.423 mg./Kg. de peso.

2. DETERMINACIÓN DE LA DOSIS ÓPTIMA DE ACONITINA NECESARIA PARA PRODUCIR ARRITMIA.

Se ensayaron varias dosis (0.02 a 0.10 mg./Kg.) de aconitina administradas por vía intravenosa. Los resultados son resumidos en la Tabla número II.

TABLA NUMERO II

*Respuestas cardiovasculares de diferentes dosis de aconitina administradas por vía intravenosa.*

Aconitina mg./Kg.	Nº de perros	Arritmia cardiaca		Tiempo de aparición de la arritmia (minutos)	Presión arterial sanguínea	Muerte (tiempo en minutos)
		Presente	Ausente			
0.100	4	4	0	1	Baja a 0	1½
0.050	4	4	0	1½	Baja a 0	2½
0.030	4	4	0	3	Baja a 0	10
0.020	4	2	2	3½	Baja a 0	10



FIGURA 1

- A. Registro normal.
- B. Aconitina 0.030 mg./Kg.
- C. Muerte.

Se escogió la dosis de 0.030 mg./Kg. de aconitina por la intensidad y la duración de la arritmia.

Se observa en el electrocardiograma que inmediatamente después de administrar la dosis de aconitina escogida (0.030 mg./Kg.), la frecuencia cardiaca disminuye notoriamente, a los tres minutos aparece la arritmia, notándose un marcado aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardiaca, en ocasiones con inversión del complejo QRS y desaparición de la onda T.

### 3. EVALUACIÓN DE LOS AGENTES ANTIARRÍTMICOS CONOCIDOS.

#### 3.1. Efecto del bisulfato de quinidina.

TABLA NUMERO III

*Eficacia antiarrítmica del bisulfato de quinidina frente a la arritmia cardiaca inducida con aconitina 0.03 mg./Kg.*

Dosis mg./Kg.	Tiempo hasta comienzo recuperación (minutos)	Acción antiarrítmica	Duración del efecto antiarrítmico (minutos)	Variación en la presión arterial sanguínea (mm. Hg.)	Muerte (tiempo en minutos)
5.0	—	—	—	Disminuye 60	6
10.0	5	++	120	Disminuye 5	No muere
15.0	3	+	3	Disminuye 10	No muere
25.0	—	—	—	Disminuye 10	5

- ++ Disminuye considerablemente la arritmia cardiaca.
- + Leve disminución de la arritmia cardiaca.
- Ninguna acción sobre la arritmia cardiaca.

Como se observa en la tabla anterior, con una dosis de 10.0 mg./Kg. de bisulfato de quinidina, cinco minutos después de administrada, aparecen los primeros signos de recuperación, los cuales aumentan progresivamente y de esta manera se elimina casi totalmente la arritmia.

Se observó el perro por dos horas, durante las cuales el registro es casi normal pues se presentan breves periodos de arritmias.

La variación en la presión arterial sanguínea es menor a esta dosis.

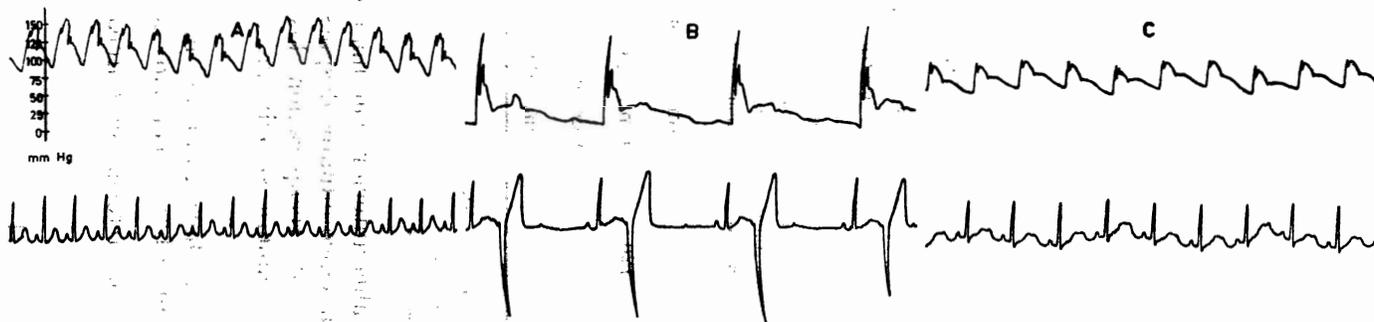


FIGURA 2

- A. Registro normal.
- B. Aconitina 0.03 mg./Kg.
- C. Bisulfato de quinidina 10 mg./Kg.

3.2. Efecto de la difenilhidantoína sódica.

TABLA NUMERO IV

Eficacia antiarrítmica de la difenilhidantoína sódica frente a la arritmia cardíaca inducida con aconitina 0.03 mg./Kg.

Dosis mg./Kg.	Tiempo hasta comienzo antiarrítmica recuperación (segundos)	Acción antiarrítmica	Duración del efecto antiarrítmico (minutos)	Variación en la presión arterial sanguínea (mm. Hg.)	Muerte (tiempo en minutos)
2.0	30	+	2	Disminuye 15	No muere
3.5	30	++	5	Disminuye 30	No muere
5.0	20	+++	10	Aumenta 15	No muere
6.5	—	—	—	Baja a 0	1

- +++ Revierte a ritmo normal.
- ++ Disminuye considerablemente la arritmia cardíaca.
- + Leve disminución de la arritmia cardíaca.
- Ninguna acción sobre la arritmia cardíaca.

De los resultados anteriores se observa que el efecto de la difenilhidantoína sódica es casi inmediato pero de corta duración. Con una dosis de 5 mg./Kg. se logra el efecto más rápido y más duradero aunque hay un aumento en la presión arterial sanguínea, a diferencia de las otras dosis que ocasionan disminución. Nótese que a la mayor dosis utilizada, 6.5 mg./Kg., se produce la muerte casi instantánea del perro, por lo cual se estima que esta dosis es tóxica.

3.3. Efecto del clorhidrato de lidocaína.

TABLA NUMERO V

Eficacia antiarrítmica del clorhidrato de lidocaína frente a la arritmia cardíaca inducida con aconitina 0.03 mg./Kg.

Dosis mg./Kg.	Tiempo hasta comienzo antiarrítmica recuperación (segundos)	Acción antiarrítmica	Duración del efecto antiarrítmico (minutos)	Variación en la presión arterial sanguínea (mm. Hg.)	Muerte (tiempo en minutos)
1.50	10	+	1	Disminuye 30	5
2.50	10	++	3	Disminuye 85	8
3.00	8	+++	120	Disminuye 55	No muere
6.00	5	+	2	Disminuye 60	3

- +++ Revierte a ritmo normal.
- ++ Disminuye considerablemente la arritmia cardíaca.
- + Leve disminución de la arritmia cardíaca.
- Ninguna acción sobre la arritmia cardíaca.

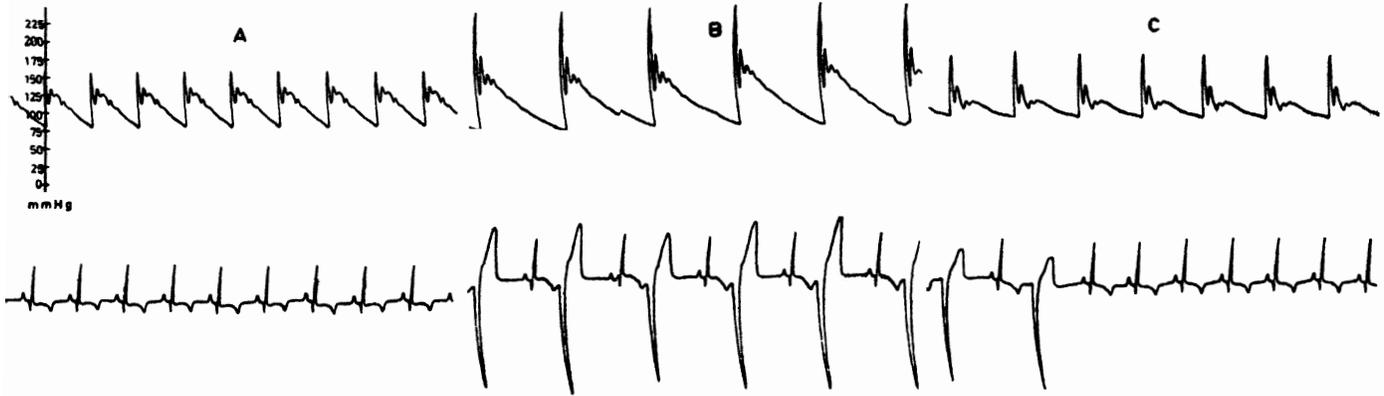


FIGURA 3

- A. Registr<sup>o</sup> normal.
- B. Aconitina 0.03 mg./Kg.
- C. Difenilhidantoína sódica 5.0 mg./Kg.

Los resultados anteriores nos muestran que una dosis de 3 mg./Kg. del clorhidrato de lidocaína revierte rápidamente a ritmo normal. A los 8 segundos se presentan los primeros signos de recuperación, la cual aumenta progresivamente hasta obtener un electrocardiograma normal, aunque la presión arterial sanguínea disminuye considerablemente, el perro no muere después de dos horas de observación. Con las demás dosis hay también una recuperación casi instantánea, pero la duración del efecto es muy corta y los perros mueren en poco tiempo.

3.4. *Efecto del clorhidrato de procainamida.*

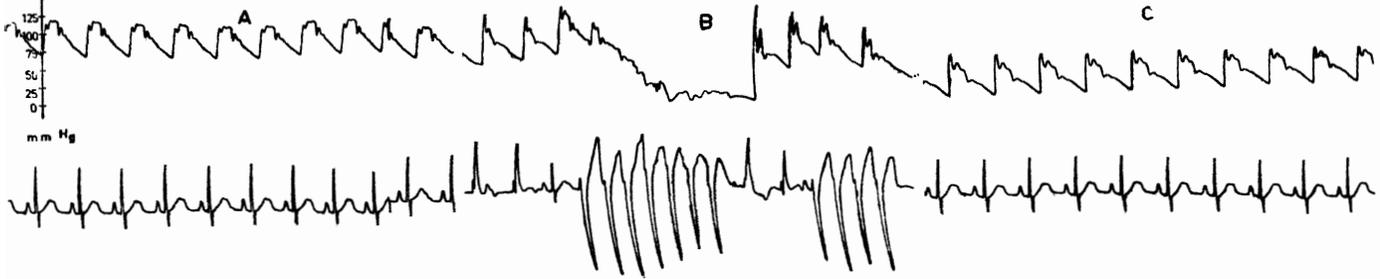
TABLA NUMERO VI

*Eficacia antiarrítmica del clorhidrato de procainamida frente a la arritmia cardíaca inducida con aconitina 0.03 mg./Kg.*

Dosis mg./Kg.	Tiempo hasta comienzo recuperación (minutos)	Acción antiarrítmica	Duración del efecto antiarrítmico (minutos)	Variación en la presión arterial sanguínea (mm. Hg.)	Muerte (tiempo en minutos)
10	10	+	2	Disminuye 25	10
15	10	+	15	Disminuye 30	No muere
20	8	++	60	Disminuye 55	No muere
25	5	+++	120	Disminuye 65	No muere

- +++ Revierte a ritmo normal.
- ++ Disminuye considerablemente la arritmia cardíaca.
- + Leve disminución de la arritmia cardíaca.
- Ninguna acción sobre la arritmia cardíaca.

De los resultados anteriores se observa que con la dosis de 25 mg./Kg. de clorhidrato de procainamida los signos primarios de recuperación aparecen después de cinco minutos y la arritmia desaparece lentamente hasta lograrse una normalización total en el electrocardiograma. La presión arterial sanguínea muestra severa disminución con todas las dosis administradas y con la menor el perro



**FIGURA 4**

- A. Registro normal.
- B. Aconitina 0.03 mg./Kg.
- C. Clorhidrato de lidocaína 3.0 mg./Kg.

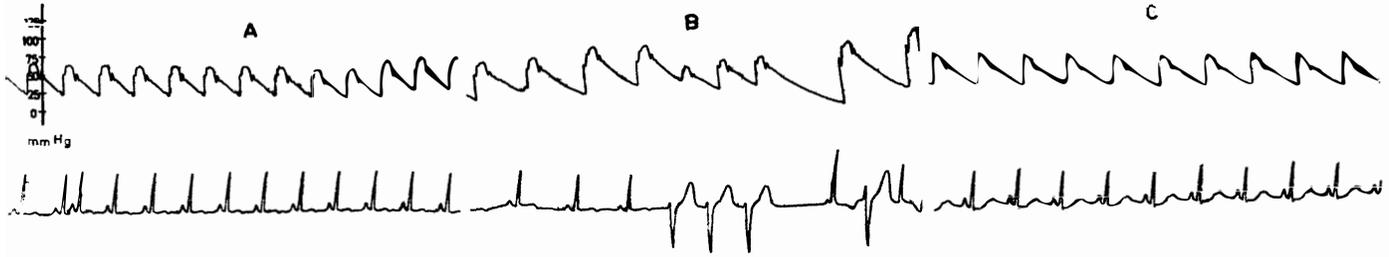


FIGURA 5

- A. Registro normal.
- B. Aconitina 0.03 mg./Kg.
- C. Clorhidrato de procainamida 25 mg./Kg.

muere en poco tiempo. El efecto antiarrítmico de las dosis 15 y 20 mg./Kg., se mantiene por un tiempo considerable, durante el cual se presentan intervalos de arritmia, el perro no muere pero tampoco se logra una completa normalización del electrocardiograma.

### 3.5. Efecto del clorhidrato de alprenolol.

T A B L A   N U M E R O   V I I

*Eficacia antiarrítmica del clorhidrato de alprenolol frente a la arritmia cardiaca inducida con aconitina 0.03 mg./Kg.*

Dosis mg./Kg.	Tiempo hasta comienzo recuperación (minutos)	Acción antiarrítmica	Duración del efecto antiarrítmico (minutos)	Variación en la presión arterial sanguínea (mm. Hg.)	Muerte (tiempo en minutos)
2.00	—	—	—	Disminuye 45	45
3.00	5	++	5	Disminuye 25	10
3.75	5	+++	120	Disminuye 50	No muere
4.50	3	+	2	Disminuye 100	5

+++ Revierte a ritmo normal.

++ Disminuye considerablemente la arritmia cardiaca.

+ Leve disminución de la arritmia cardiaca.

— Ninguna acción sobre la arritmia cardiaca.

Los resultados anteriores muestran que el clorhidrato de alprenolol a la dosis de 3.75 mg./Kg., causa reversión a ritmo normal. Los primeros signos de normalización aparecen a los tres minutos, aumentando progresivamente la recuperación. La presión arterial sanguínea presenta una disminución con todas las dosis empleadas; la dosis de 3.00 mg./Kg. causa la menor disminución pero la acción antiarrítmica es corta y no hay normalización completa, el perro muere al igual que con la dosis de 2.0 y 4.5 mg./Kg.

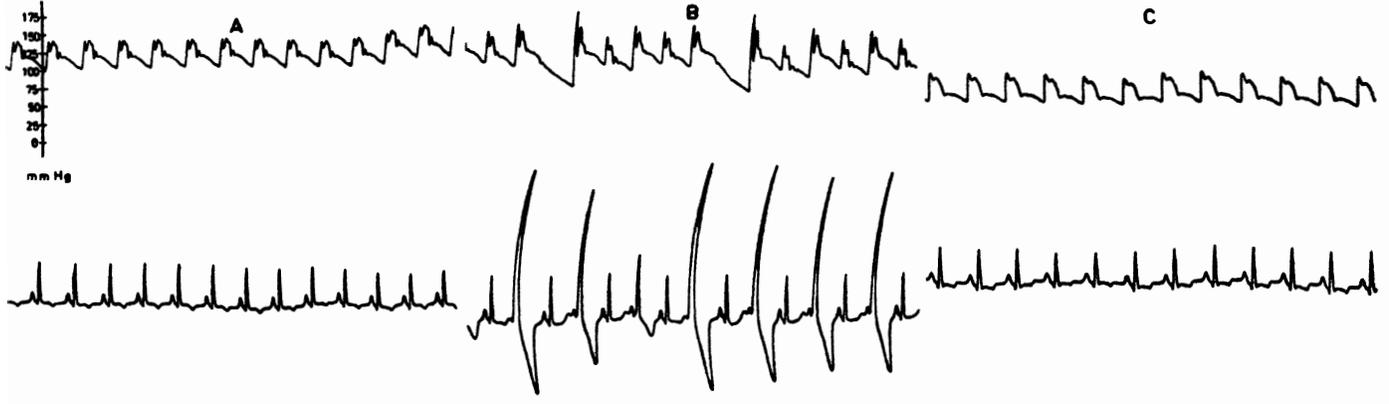


FIGURA 6

- A. Registro normal.
- B. Aconitina 0.03 mg./Kg.
- C. Clorhidrato de alprenolol 3.75 mg./Kg.

## 3.6. Efecto del cloruro de potasio.

TABLA NUMERO VIII

Eficacia antiarrítmica del cloruro de potasio frente a la arritmia inducida con aconitina 0.03 mg./Kg.

Dosis mg./Kg.	Tiempo hasta comienzo recuperación (minutos)	Acción antiarrítmica	Duración del efecto antiarrítmico (minutos)	Variación en la presión arterial sanguínea (mm. Hg.)	Muerte (tiempo en minutos)
2.5	—	—	—	Disminuye 60	2
5.0	5	+++	120	Disminuye 30	No muere
7.5	3	+	5	Disminuye 15	11
10.0	2½	+	2	Disminuye 35	15

+++ Revierte a ritmo normal.

+ Leve disminución de la arritmia cardíaca.

— Ninguna acción sobre la arritmia cardíaca.

Observando los resultados anteriores, con la dosis de 5 mg./Kg., de cloruro de potasio, a los cinco minutos aparecen los primeros signos de recuperación, ésta aumenta progresivamente y a los 45 minutos se obtiene una normalización total del electrocardiograma.

La presión arterial sanguínea disminuyó en todos los casos, muriendo los perros, a excepción de aquel al que se le administró 5.0 mg./Kg.

## 3.7. Dosis óptimas de los agentes antiarrítmicos evaluados.

Los resultados de la Tabla IX, muestran que la menor dosis corresponde al clorhidrato de lidocaína, seguida por el clorhidrato de alprenolol. Para el cloruro de potasio y la difenilhidantoína sódica se tiene una dosis igual de 5 mg./Kg.

Las dosis mayores corresponden al bisulfato de quinidina y al clorhidrato de procainamida.

El tiempo transcurrido hasta el comienzo de la recuperación es de 8 y 20 segundos para el clorhidrato de lidocaína y la difenilhidantoína sódica, respectivamente, mientras que para las demás drogas evaluadas es de 3 a 5 minutos.

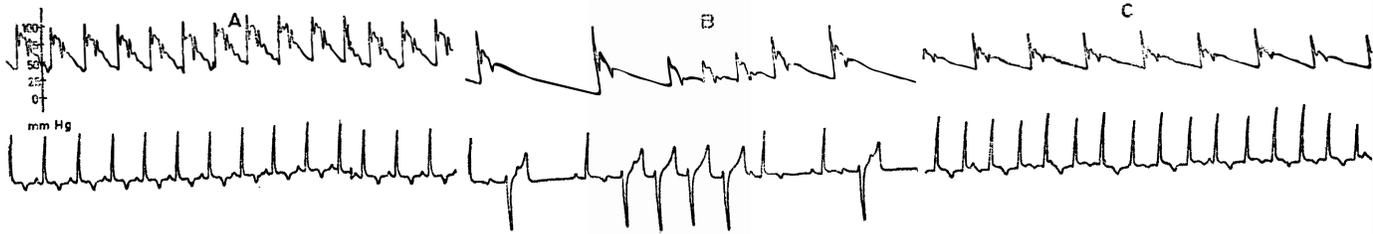


FIGURA 7

- A. Registro normal.
- B. Aconitina 0.03 mg./Kg.
- C. Cloruro de potasio 5.0 mg./Kg.

T A B L A   N U M E R O   I X

*Efectos de la mejor dosis de cada una de las drogas antiarrítmicas evaluadas.*

Droga	Dosis mg./Kg.	Tiempo hasta comienzo recuperación	Acción antiarrítmica	Duración del efecto antiarrítmico (mm.)	Variación en la presión arterial sanguínea (mm. Hg.)	Muerte (tiempo en minutos)
Bisulfato de quinidina	10.00	5 minutos	++	120	Disminuye 5	No muere
Difenilhidantoína sódica	5.00	20 segundos	+++	10	Aumenta 15	No muere
Lidocaína	3.00	8 segundos	+++	120	Disminuye 55	No muere
Clorhidrato de procainamida	25.00	5 minutos	+++	120	Disminuye 65	No muere
Clorhidrato de alprenolol	3.75	3 minutos	+++	120	Disminuye 50	No muere
Cloruro de potasio	5.00	5 minutos	+++	120	Disminuye 30	No muere

++· Revierte a ritmo normal.

++ Disminuye considerablemente la arritmia cardiaca.

La menor acción antiarrítmica se presenta con el bisulfato de quinidina. Nótese que con la difenilhidantoína sódica el efecto es de corta duración, sin embargo la arritmia que se presenta nuevamente no ocasiona la muerte del animal durante el período de observación (120 minutos). Con el bisulfato de quinidina se presentan períodos muy cortos de arritmia. Con las demás drogas no se presentan arritmias, después que el ritmo se ha normalizado.

Todas las drogas producen disminución de la presión arterial a excepción de la difenilhidantoína sódica, siendo mayor con el clorhidrato de procainamida y menor con el bisulfato de quinidina. No hay una explicación para el aumento de la presión que se produce con la difenilhidantoína sódica.

### 3.8. *Ensayo de protección con los agentes antiarrítmicos evaluados a la mayor dosis.*

TABLA NUMERO X

*Efecto protector de las drogas antiarrítmicas evaluadas a la dosis más alta usada en los experimentos y posterior administración de aconitina por vía intravenosa.*

Droga	Dosis mg./Kg.	Efectos sobre el electrocardiograma	Efectos sobre el electrocardiograma después de administrar aconitina
Bisulfato de quinidina	25.0	—	+
Difenilhidantoína sódica	6.5	—	++
Lidocaína	6.0	—	+
Clorhidrato de procainamida	25.0	—	—
Clorhidrato de alprenolol	4.5	—	—
Cloruro de potasio	10.0	—	—

— No hay irregularidades en el electrocardiograma.

+ Signos primarios de arritmia cardíaca.

++ Arritmia cardíaca que ocasiona la muerte al perro.

Como se observa en la tabla anterior, ninguna de las drogas antiarrítmicas evaluadas ocasionan irregularidades o cambios en el electrocardiograma; cuarenta minutos después de la administración de la aconitina se observó que el clorhidrato de procainamida, el clorhidrato de alprenolol y el cloruro de potasio, ejercen un efecto protector contra la arritmia cardíaca, ya que durante treinta minutos de observación no apareció ningún signo de arritmia.

Con el clorhidrato de lidocaína, el bisulfato de quinidina y la difenilhidantoína sódica no hay un efecto protector total frente a la arritmia inducida con aconitina, ya que después de administrar ésta aparecen signos primarios de arritmia con las dos primeras drogas, mientras que en el caso de la difenilhidantoína sódica se produce una arritmia que ocasiona la muerte del perro.

#### CONCLUSIONES

1. La dosis letal media de aconitina, determinada en ratones blancos utilizando la vía i.p., durante un período de observación de 24 horas es de 0.423 mg./Kg.
2. La dosis óptima de aconitina necesaria para provocar arritmia en perros, por administración intravenosa rápida (10 segundos) es de 0.03 mg./Kg.
3. Se obtiene un modelo experimental de evaluación de drogas antiarrítmicas por un método fácilmente aplicable, con la ventaja de que se evitan manipulaciones complicadas. La arritmia se obtiene al cabo de 3 minutos y con una duración adecuada (7 minutos).
4. Las seis drogas evaluadas, bisulfato de quinidina, difenilhidantoína sódica, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de alprenolol y cloruro de potasio, independientemente de su naturaleza química presentan actividad antiarrítmica frente a la arritmia inducida con aconitina.
5. La droga que presenta acción más rápida es la lidocaína.
6. La difenilhidantoína sódica presenta la acción antiarrítmica más corta.
7. De las drogas ensayadas la lidocaína es la más efectiva ya que antagoniza la arritmia inducida con aconitina a la dosis experimental más baja.
8. El bisulfato de quinidina, a la mejor dosis (10 mg./Kg.), produce la menor variación de la presión arterial sanguínea.
9. El clorhidrato de procainamida, a la mejor dosis (25 mg./Kg.), produce el mayor descenso de la presión arterial sanguínea.
10. El clorhidrato de alprenolol, el cloruro de potasio y el clorhidrato de procainamida, ejercen un efecto protector total frente a la arritmia inducida con aconitina.

11. El modelo de evaluación de drogas antiarrítmicas desarrollado en este trabajo, puede servir de ayuda en la búsqueda de nuevos agentes antiarrítmicos, ya que reúne una serie de características indispensables para la evaluación de un agente antiarrítmico, a saber:
  - Arritmia persistente.
  - Reversión a ritmo normal (punto final).
  - Es posible la evaluación cuantitativa de drogas.
  - Arritmia semejante a la encontrada en la práctica clínica.
  - La arritmia posee bases fisiológicas.
  - Fácil y consistente.
12. Este trabajo proporciona el material necesario (electrocardiogramas, tablas, etc.) para un estudio más amplio, como es el análisis electrovectocardiográfico, que permita la determinación precisa del estado funcional del corazón en las diferentes etapas del registro, lo cual se escapa al objetivo del presente estudio y además requiere de un conocimiento especializado sobre la materia.

#### RESUMEN

Se realizó el estudio comparativo de seis productos comerciales. Se utilizó el perro como animal de experimentación, al cual se le administró la aconitina por vía intravenosa para producir arritmia cardíaca. Se midió la presión arterial y se obtuvieron los diferentes electrocardiogramas, utilizando la derivación II. Las drogas estudiadas también se administraron por vía intravenosa. Se determinó la dosis óptima, el tiempo de latencia, la intensidad del efecto antiarrítmico, la duración del efecto antiarrítmico, las variaciones en la presión arterial y el tiempo de espiración (cuando se presentó). Por último se observó el efecto protector frente a la aconitina.

#### SUMMARY

The comparative study of six commercial products was made. The dog was used as experimental animal and the aconitine was administered by intravenous way in order to produce cardiac arrhythmia. The arterial blood pressure was measured and the different electrocardiograms were registered, using the II derivation. The drugs in study were administered by IV way.

The optimum dosis, latency time, antiarrhythmic effect intensity and duration, arterial blood pressure variations and death time (ocasionally) were determined.

The protective effect against aconitine was also observed.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LITTER, M. *Farmacología Experimental y Clínica*, 4ª edición, editorial El Ateneo, Argentina, 1970.
2. HOFF, H. E., GEDDES, L. A. *Fisiología Experimental*, 1ª edición en español, Editorial Baylor University College of Medicine, Houston, Texas, 1966.
3. LYON, A. F., DE GRAFF, A. C. *Antiarrhythmic drugs Part I, Mechanism of Quinidine Action*, American Heart Journal, 69, 713-5, may, 1965.
4. GOTH, A. *Farmacología médica*, 7ª edición, Editorial Interamericana, Méjico, 1974.
5. GOODMAN, L. S., GILMAN, A. *Bases farmacológicas de la terapéutica*, 4ª edición, Editorial Interamericana, Méjico, 1974.
6. BRAUNWALD, E. *Symposium on cardiac arrhythmias*, The American Journal of Medicine, 37, 5, 665-9, november, 1964.
7. LYON, A. F., DE GRAFF, A. C. *Antiarrhythmic drugs Part II, Clinical use of quinidine*, American Heart Journal, 69, 834-7, june, 1965.
8. LINKO, E., SIITONEN, L. and RUOSTEENGA, R. *A new Beta - adrenergic receptor blocking agent, H56/28, in the treatment of cardiac arrhythmias*, Acta Médica Scandinavica, 181, fasc. 5, 547-55, 1967.
9. ANTHONY, J. R., JICK, H., et al. *Control of persistent ventricular ectopic beats by alprenolol, a new beta-adrenergic blocking agent*, American Heart Journal, 77, 598-602, 1969.
10. LEMBERG, I., ARCEBAL, A., et al. *Use of alprenolol in acute cardiac arrhythmias*, The American Journal of Cardiology, 30, 77-81, july 11, 1972.
11. LUND LARSEN, P. G., SIVERTSSEN, E. *Hemodynamic effects of propranolol (Inderal®) and H56/28 (Aptin®) in patients with acute myocardial infarction*, Acta Médica Scandinavica, 186, 3, 187-191, 1969.
12. HARRISON, D. E. *Beta adrenergic blockade, 1972, Pharmacology and Clinical uses*, The American Journal of Cardiology, 29, 432-435, march, 1972.
13. FLENSTED, E., JENSEN and SANDE, E. *Lidocaine as in antiarrhythmic agent*, Acta Médica Scandinavica, 185, 4, 297-302, april, 1969.
14. FRIEDEN, J. *Antiarrhythmic drugs Part VII, Lidocaine as antiarrhythmic agent*, American Heart Journal, 70, 713-15, november, 1965.
15. SMITH, E. R., DUCE, B. R. and BOYES, R. N. *Antiarrhythmic effects in dogs of lidocaine administered orally and intravenously*, American Heart Journal, 83, 3, 365-72, march, 1972.

16. GROSSMAN J. I., LUBOM, L. A., et al. *Lidocaine in arrhythmias*, *Arch Intern Med.*, 121, 396-401, may, 1968.
17. HARRISON, D. E., SPROUSE, J. H. and MORROW, A. G. *The antiarrhythmic properties of lidocaine and procainamide*, *Circulation*, 28, 486-91, 1963.
18. KAYDEN, H. J., STEELE, J. M., MARK, L. C., et al. *The use of procainamide in cardiac arrhythmias*, *Circulation*, 4, 13-22, 1951.
19. PAINE, R. *Procainamide hydrochloride and lupus erythematosus*, *JAMA*, 194, 23, 1965.
20. SCHWARTZ, M. L., et al. *Comparative antiarrhythmic effects of intravenously administered lidocaine and procainamide and orally administered quinidine*, *The American Journal of Cardiology*, 26, 520-3, november, 1970.
21. SANDE, E., FLENSTED-JENSEN, E., OLESEN, K. H. *Symposium on cardiac arrhythmias*, editado por AB Astra, Elsinore, Denmark, abril 23, 25, 1970.
22. CONN, R. D. *Diphenylhydantoin sodium in cardiac arrhythmias*, *The New England Journal of Medicine*, 272, 6, 277-82, february 11, 1965.
23. KARLINER, J. S. *Intravenous diphenylhydantoin sodium (Dilantin) in cardiac arrhythmias*, *Diseases of the Chest*, 51, 3, 256-269, 1967.
24. ROSEN, M., LISAK, R. and RUBIN, I. L. *Diphenylhydantoin in cardiac arrhythmias*, *The American Journal of Cardiology*, 20, 675-8, november, 1967.
25. SCHERF, D., BLUMENFELD, S., TANER, D. and YILDIZ, M. *The effect of diphenylhydantoin sodium (Dilantin) on atrial flutter and fibrillation provoked by focal application of aconitine or delphinine*, *American Heart Journal*, 60, 6, 936-47, december, 1960.
26. PAMINTUAN, J. C., DREIFUS, L., WATANABE, F. Y. *Comparative mechanism of antiarrhythmic agents*, *The American Journal of Cardiology*, 26, 512-19, 1970.
27. BURCHELL, B. H. *Dilemmas in potassium therapy*, *Circulation*, 47, 1144-5, june, 1973.
28. THOMSEN, J. H., CARLISS, R. J. *Potassium loading test in the differentiation of T wave abnormalities*, *The American Journal of Cardiology*, 30, 298-303, august, 1972.
29. PICK, A. *Arrhythmias and potassium in man*, *American Heart Journal*, 72, 3, 295-306, september, 1966.
30. BALLARINO, M., RUMDO, R. and RECALTI, P. *La somministrazione di potasio nei disturbi del ritmo*, *Effectti sui battiti ectopici*, *Folia Cardiol.*, 26, 4, 173-189, 1967.
31. *The Merck Index*, Seventh edition, Editorial Merck & Co., Inc., Rahway, N. J., U.S.P., 1960.
32. RUIZ e IBÁÑEZ. *Métodos biológicos de valoración de medicamentos*, Editorial Alhambra, Madrid, 1ª edición, 525, 1955.