

11261

LIBRO DE REGISTRO  
RECEPCION DE TESIS  
1986

EFFECTOS DE ALGUNOS DISOLVENTES INDUSTRIALES SOBRE LAS ARRITMIAS  
CARDIACAS EXPERIMENTALES EN LA RATA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS  
( FARMACOLOGÍA )

P R E S E N T A

E L

MED. CIR. GIL ALFONSO MAGOS GUERRERO

AGOSTO

1 9 8 6

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

Página.

INTRODUCCION. . . . .	1
Los disolventes industriales como problema de farmac <u>o</u> dependencia:    Antecedentes . . . . .	1
Situación actual en la Ciudad de Mé- xico. . . . .	3
Los disolventes: Grupos químicos y uso industrial . .	7
El tiner: Clasificación y formulación.	8
Muerte súbita por inhalación (MSI) de hidrocarburos - volátiles y toxicidad cardíaca: Informes clínicos . .	10
Estudios preclínicos. . . . .	13
Efectos cardiovasculares de los principales componen- tes del tiner. . . . .	15
Motivo de estudio e hipótesis de trabajo. . . . .	18
 METODOS. . . . .	 20
Arritmia por oclusión coronaria. . . . .	20
Arritmia por aconitina. . . . .	22
Efectos electrocardiográficos del tolueno . . . . .	23
Arritmias por adrenalina. . . . .	25
Sustancias y análisis estadístico . . . . .	25
 RESULTADOS. . . . .	 27
Influencia del tiner y sus componentes sobre la arrit- mia por oclusión coronaria. . . . .	27
Influencia del tolueno sobre la arritmia producida -	

por aconitina . . . . .	36
Influencia del tolueno y del benceno sobre algunos pa- rámetros ECG . . . . .	45
Influencia del tolueno y del benceno sobre los efectos de la adrenalina . . . . .	45
DISCUSION . . . . .	47
RESUMEN . . . . .	60
REFERENCIAS. . . . .	61

## I N T R O D U C C I O N

### Los disolventes industriales como problema de farmacodependencia

La inhalación voluntaria de disolventes con propósitos de experimentar efectos psíquicos es relativamente reciente en el campo del abuso de drogas, y su creciente práctica ha sido motivo de gran preocupación por diferentes sectores de la población mexicana, ya que constituye un problema de farmacodependencia y salud pública, por afectar principalmente a los niños y adolescentes en sus capacidades humanas y repercutir seriamente en la estructura social.

Antecedentes. Al finalizar la década de 1950 en los Estados Unidos de Norte América aparece la práctica de la inhalación deliberada de vapores de sustancias orgánicas volátiles - del tipo de los hidrocarburos<sup>1,2,3</sup>. Los primeros informes acerca de esta práctica se refieren al estado de California, lugar donde probablemente se inicia y propaga este abuso, de manera que para 1965 ocurría en todos los Estados de la Unión Americana<sup>4</sup>, alcanzando proporciones de epidemia en algunos de ellos<sup>5,6,7</sup>. El fenómeno de inhalación voluntaria de disolventes también ocurría en otras partes del mundo, como en Suecia (1955), donde se observaron en forma epidémica casos graves de intoxicación aguda con tiner<sup>8</sup>. Sin embargo, es en la década de los 60 cuando se difunde esta práctica y se incrementa el número de inhaladores en diferentes países como Canadá<sup>9,10</sup>, México<sup>11</sup>,

Japón<sup>12</sup>, Finlandia<sup>13</sup>, Africa y Australia<sup>14</sup>.

Desde el inicio de este fenómeno, los materiales comerciales usados con mayor frecuencia por gente joven fueron los adhesivos y cementos para hules y plásticos, en cuya formulación el componente orgánico más empleado es el tolueno<sup>15</sup>, aunque existen combinaciones con otras sustancias como benceno, xileno, acetona, butil o amil acetatos, metanol, etanol, butanol, isopropanol, acetato de metil celosolve y entre los hidrocarburos halogenados, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloruro de etileno<sup>9,16,17</sup>. A estos componentes se les agrupó bajo el nombre de inhalantes, inhalables o delirantes, cuyas propiedades más características son su rápida absorción del aire alveolar que proporciona concentraciones altas en el sistema nervioso central (SNC) y la alteración de la conciencia ya sea deprimiéndola y/o estimulándola<sup>18</sup>.

Debido a que en un principio los pegamentos son los productos más empleados por los inhaladores, se utilizó el nombre de "glue sniffing" para designar a la inhalación intencional de disolventes, sin incluir a los componentes sólidos de los cementos, por lo que el término se extendió para referirse también al abuso de tñneres, lacas, pinturas, esmaltes, barnices, removedores y otros productos que contenían los hidrocarburos mencionados<sup>2,8,10,16</sup>. Posteriormente, la inhalación voluntaria se extendió al empleo de presentaciones comerciales en aerosol que contienen hidrocarburos halogenados, los que por su bajo punto de ebullición, se utilizan como refrigerantes y propulsores de compuestos pulverizados diseñados para uso doméstico, -

medicinal y cosmético. Ejemplos de estos incluyen limpiadores de cristales, pulidores de muebles, insecticidas, desinfectantes, medicamentos, rociadores de cabello, enfriadores de copas para cóctel y antitranspirantes<sup>19</sup>.

La farmacodependencia a los inhalantes es una situación - nada halagadora de la sociedad de consumo de nuestros días que se ha venido propagando gradualmente a nivel mundial, de tal - manera que a diferencia de lo observado en la década pasada, - el abuso no es privativo de grupos marginados<sup>20</sup>. Por ejemplo, en una revisión reciente de la literatura internacional, Cohen indica que de un grupo homogéneo identificable, el uso de di--solventes se ha extendido a mujeres de clase media y a jóvenes sin problemas de hogares desintegrados<sup>20</sup>.

Las razones de la popularidad de los disolventes industria les inhalables son resumidas de la manera siguiente: "Los disolventes son atractivos porque resultan altamente accesibles a todos los estratos de la comunidad, son de bajo costo, varios tienen un uso legal, sus empaques son compactos, su efecto es de - latencia corta y se disipa con rapidez, permitiendo varias intoxicaciones, relativamente moderadas, durante el transcurso del día"<sup>21</sup>.

Situación actual en la Ciudad de México. Los modelos epidemiológicos aplicados al estudio del consumo de drogas en la República Mexicana presentan problemas para la identificación de los casos, debido a los patrones de secreto que rodean el fenómeno de la farmacodependencia; a la carencia de una infraestructura

tura institucional que permita disponer de datos demográficos básicos para la obtención de muestras representativas; a la falta de personal capacitado y a la dificultad en la recopilación y computo de los datos. Por ende, los índices de prevalencia informados como representativos de la "población general" en realidad representan a una población muy específica y limitada, por lo que los resultados no pueden generalizarse. Sin embargo, en estudios relativamente recientes los altos índices de consumo hacen pensar que en nuestro medio la intoxicación con inhalantes se incrementa en forma epidémica. En 1979, el consumo de estas sustancias era practicado por el 2% de los habitantes de una comunidad suburbana del sur de la Ciudad de México, siendo los jóvenes no estudiantes los más afectados<sup>22</sup>. Este estudio concluye que la prevalencia de consumo en la "población general" fué del 2%, aunque la muestra estudiada no fué representativa ya que se trató de una población estable y encuestada en el hogar. Sin embargo, otro estudio realizado en la misma zona utilizando un modelo de búsqueda intensiva de casos, que tiende a detectar usuarios más involucrados y más homogéneos entre sí desde el punto de vista de sus características demográficas, señaló que el 4.8% de los jóvenes no estudiantes consumía o había abusado de los inhalantes y que la tercera parte de los farmacodependientes había experimentado, por lo menos una vez en su vida, con la inhalación de disolventes<sup>23</sup>. Estudios de una muestra representativa de la población escolar de la Ciudad de México y su área Metropolitana (área suburbana situada en los bordes geográficos de la Ciudad) tomada de es--



cuelas secundarias, preparatorias, prevocacional, vocacional - y técnicas, durante el ciclo escolar 1978-1979, informaron que este consumo aumentó significativamente de 0.85% al 5.4%, convirtiéndolo a los inhalantes en las drogas preferidas por los estudiantes, aún por encima de la marihuana y las anfetaminas - (3.8% y 3.5% respectivamente)<sup>24</sup>. Para 1980 el pérfil demográfico de los estudiantes que habían experimentado por lo menos alguna vez en su vida con los inhalantes, es el de jóvenes entre 14 y 18 años que asisten a escuelas de cualquier zona socioeconómica (marginada, media o alta)<sup>25</sup>.

Estos datos estadísticos dan una idea de la magnitud del problema, aunque la frecuencia de inhalación reportada en poblaciones de mayor riesgo como son la de menores sin un lugar fijo de residencia y las comunidades suburbanas, es más alarmante: de los niños que pasan la mayor parte del día realizando actividades en la vía pública en una zona popular del sur - de nuestra ciudad, el 25% son usuarios de inhalantes y de éstos el 22% son usuarios crónicos con un tiempo promedio de 4 años y con una edad media de 12.8 años<sup>26</sup>.

Las investigaciones realizadas en la Ciudad de México hacen pensar que cada vez es más frecuente que los jóvenes prefieran los inhalantes a la marihuana, lo que acarrea el peligro de que en un futuro próximo sea aplicable a los inhalantes el membrete de "Juvenil", tan popular en la época de los años 60 para designar el uso y abuso que hacían los jóvenes de la marihuana, al igual que la generación de sus padres uso y abuso del alcohol; con la desventaja de que tanto los efectos tó-

xicos como el daño asociado al uso de disolventes es mayor que el asociado al uso de marihuana<sup>27</sup>. Se ha mostrado que el consumo de inhalantes produce graves alteraciones morfológicas y - funcionales en distintos sitios del organismo, principalmente en el SNC y periférico<sup>28</sup>, y que fomenta actitudes antisociales como baja escolaridad, abandono de la escuela, poco o nulo contacto familiar y conductas delictivas<sup>26</sup>.

Las correlaciones biopsicosociales hacen de esta práctica un problema significativo para la investigación en las áreas - de farmacodependencia, medicina industrial, medicina preventiva y terapéutica. Puede afirmarse que los disolventes, junto - con las bebidas alcohólicas caen en una categoría especial, ya que a diferencia de otras drogas, es prácticamente imposible - reducir su disponibilidad debido a su extenso uso social, doméstico e industrial. Es por esto que los aspectos preventivos representan un reto a la salud pública<sup>29</sup>. Además se ha comprobado que la población de usuarios más afectados, prepúberes y adolescentes, no acude a los centros de tratamiento y rehabilitación, debido a las características propias de su estilo de - vida, y que los que acuden llegan con un déficit funcional, - psicológico y social casi imposible de restituirse; debido a - su magnitud y al momento evolutivo en que se encuentran<sup>27</sup>.

Por lo tanto la solución a este problema es a largo plazo y corresponde al terreno de lo social y educativo, más que a - actividades de rehabilitación o disposiciones legales. Según - Cohen<sup>20</sup> "El desarrollo de los controles internos sobre las conductas, debe aprenderse desde edades tempranas, promoviendo los

estilos de vida que enfatizan el cuidado de la propia salud".

Por lo antes mencionado, el tema que nos ocupa resulta de gran importancia, y aunque aparentemente es cierto que esta farmacodependencia no tiene solución inmediata, resulta necesario conocer a fondo los efectos biológicos y sociales de los inhalantes para comprender el fenómeno de su abuso en toda su magnitud, y así poder auxiliar a la población en el cuidado de su salud.

### Los disolventes

Grupos químicos y uso industrial. Se designa con el nombre de disolventes industriales a un grupo numeroso y heterogéneo de sustancias orgánicas, altamente volátiles, con propiedades para disolver o dispersar productos de naturaleza orgánica natural o sintética, que normalmente son insolubles en agua. Se clasifican de acuerdo con sus grupos químicos funcionales o en base a su patrón de uso industrial<sup>31</sup>. Los grupos químicos son: a) Hidrocarburos alifáticos (hexano y heptano); son derivados del petróleo y más comunmente se usan como diluyentes en las formulaciones de tñeres y adhesivos.

b) Hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno y xileno); derivan del carbón de hulla y del petróleo y se emplean también como diluyentes en tñeres y adhesivos.

c) Hidrocarburos halogenados, clorados (tetracloruro de carbono y tricloroetileno) y fluorocarbonados; son productos petroquímicos generalmente utilizados como disolventes y propulsores, por lo que tienen aplicación en la industria de los aero-

soles y adhesivos.

d) Cetonas (entre las más importantes se encuentran la acetona y la metil-isobutil-cetona); son productos petroquímicos generalmente utilizados como disolventes activos de resinas vinílicas. Se utilizan para la preparación de tñeres y adhesivos.

e) Alcoholes (metanol y etanol); son compuestos polares, que tienen importancia como disolventes en la industria de los recubrimientos orgánicos y en los adhesivos.

En base al patrón de su uso industrial estas sustancias actúan como disolventes activos, latentes y diluyentes. Los disolventes activos (acetona, acetato de etilo, acetato de butilo) tienen como función disolver las sustancias y para ello se requiere, en primer lugar, determinar la viscosidad, luego el contenido de sólidos de la solución y básicamente la velocidad a la que el disolvente se evapora. Los disolventes latentes (metanol, n-butanol etc.) sirven para aumentar la capacidad adherente de las resinas, y al combinarse con los disolventes activos actúan poderosamente. La importancia de los diluyentes (tolueno, benceno y xileno) radica en que ayudan a controlar los costos de fabricación al aumentar el volumen de los productos comerciales para los cuales se emplean. En la mayoría de los casos no tienen un efecto disolvente propiamente dicho. El comportamiento de un compuesto como disolvente activo, disolvente latente o diluyente depende del soluto empleado.

El tñer: clasificación y formulación. De todos los inhalantes disponibles en la Ciudad de México el tñer y los pegamentos son los productos con mayor índice de abuso entre los -

farmacodependientes<sup>30</sup>. Se considera al tiner como sinónimo de disolvente, aunque en realidad es una mezcla balanceada de varios componentes orgánicos. En la industria se emplea para la elaboración de pegamentos, pinturas, lacas, barnices, tintes y productos relacionados, con el fin de reducir su viscosidad, disminuir los costos y controlar la velocidad de evaporación<sup>31</sup>. Dependiendo del uso al que se destina y la calidad que se desea obtener, el tiner varía en su composición y proporción de disolventes empleados para su elaboración, aunque por lo general debe de contener disolvente activo (25 a 40%), disolvente latente (menos del 20%) y diluyente (45 a 60%). Este último determina su calidad, que se ha clasificado en alta, media y baja si contiene 45 a 50%, 50 a 55% o 55 a 60% de diluyente, respectivamente<sup>32</sup>.

El análisis de las formulaciones del tiner en los diferentes países, incluyendo al nuestro, informa como componentes principales tolueno, alcohol metílico, metil acetato, metil etilcetona, heptano, hexano, acetona, benceno y otras sustancias en menor proporción<sup>33,34,35,36</sup>. Recientemente se analizaron por cromatografía de gases, muestras de tineres de baja calidad, obtenidas en tlapalerías del Distrito Federal y de varios estados de la República, y los resultados señalaron que el tolueno es el principal componente de todas las muestras (36.22<sup>±</sup>13.68%), le siguen en orden decreciente: metanol (33.97<sup>±</sup>15.7%), hexano (8.96<sup>±</sup>6.98%), metil-isobutil-cetona (10%), acetona (3.60<sup>±</sup>2.74%), benceno (0.32<sup>±</sup>0.49%) y xileno (0.02%)<sup>37</sup>.

Muerte súbita por inhalación (MSI) de hidrocarburos volátiles  
y toxicidad cardiaca

Informes clínicos. Los primeros reportes de intoxicación aguda física y psicológica no hacen referencia a un daño orgánico serio, por lo que el abuso de inhalantes se consideraba una -- práctica sin peligro<sup>15,38</sup>. No fué sino hasta que se popularizó el abuso de la inhalación de aerosoles, cuando este grupo de sus tancias psicotrópicas adquirió importancia toxicológica, además de la social. Los fallecimientos de jóvenes inhaladores ocurri-- dos en los años 60 relacionados con el consumo de hidrocarburos clorados y fluorados como triclorofluorometano\*(11 ), diclorodifluorometano\*(12 ) y diclorotetrafluoroetano o crio fluorano\* -- (114 ) fueron tan frecuentes, que está práctica mereció estudios epidemiológicos.

En Japón, Takeyama, citado por Cohen (1973), refiere 104 de funciones debidas a los efectos de estos propelentes<sup>1</sup>. En los - Estados Unidos, Bass (1970) describe 110 muertes súbitas de las cuales 90 se asociaron con la inhalación de hidrocarburos haloge nados<sup>39</sup>; Press y Done (1967) recopilan 12 muertes<sup>7</sup>; Reinhardt - y cols. (1971)<sup>40</sup> reportan 65 y Alha y cols. (1973) describieron 12 muertes ocurridas entre 1968 y 1971 en Finlandia<sup>13</sup>.

Existen informes de muertes esporádicas asociadas al consu mo de tricloroetano<sup>41</sup>, dicloruro de etileno<sup>42</sup>, tricloroetileno<sup>43</sup> y tetracloruro de carbono<sup>44</sup>. Como se mencionó anteriormente, al-

\* La compañía Dupont, bajo la marca de patente Freon designó a - la serie de estos compuestos con números entre paréntesis.

gunos de estos hidrocarburos halogenados coinciden en los pegamentos y probablemente hayan contribuido en los decesos atribuidos a la inhalación de los principales disolventes incluidos en estos productos, como el benceno y el tolueno<sup>39,45,46</sup>.

La explicación fisiopatológica de los fallecimientos es variada y en algunos casos poco precisa. Cuando se pudo establecer correlación epidemiológica y anatomoclínica, se plantearon los siguientes mecanismos como causa de la muerte: 1) Sofocación debida a la forma de inhalación, que consistía en vaciar el aerosol o cemento a una bolsa de plástico o de papel cuya abertura se ajusta a la cara, cubriendo nariz y boca; las inhalaciones profundas y frecuentes provocan depresión del centro respiratorio que conduce a apnea, asfixia y paro respiratorio<sup>7,40,41</sup>. 2) Asfixia por la bolsa de plástico, la cual se coloca sobre la cabeza y se estira con el fin de inspirar altas concentraciones del material volátil impidiendo con ello la ventilación adecuada<sup>7,41</sup>. En estos mecanismos la participación de los hidrocarburos es indirecta, a diferencia de los siguientes en donde el inhalante tiene un efecto directo. 3) Enfriamiento e irritación del aparato respiratorio que origina laringoespasmo reflejo, neumonía química, edema pulmonar y subsecuente obstrucción de la vía respiratoria<sup>41</sup>. 4) Arritmias cardíacas<sup>39,40</sup>. Este último mecanismo es el que se cita con más frecuencia como causa de muerte. En una investigación retrospectiva epidemiológica y forense, Bass<sup>39</sup> integra un síndrome llamado de muerte súbita por inhalación (MSI), caracterizado por muerte repentina con situaciones previas de ejercicio físico o stress, y ausencia de alteraciones anatómi-

cas en la necropsia. Basándose en la analogía estructural de los hidrocarburos halogenados inhalados con ciertos anestésicos volátiles y la similitud fisiopatológica del síndrome con las defunciones acontecidas en el quirófano durante la anestesia con productos volátiles, el autor sugiere que la muerte se debe a arritmias cardíacas.

Con estos antecedentes se postula que los inhalantes sensibilizan el corazón a las acciones de la adrenalina y de la noradrenalina, sustancias que al aumentar su concentración en el torrente circulatorio por actividad, stress e hipercapnia, produciría arritmias cardíacas súbitas y letales<sup>39</sup>. Este proceso fisiopatológico invocado para explicar la MSI no es nuevo, pues se da por hecho que en el hombre y en los animales los anestésicos generales como el cloroformo, ciclopropano, halotano, metoxifluorano, enfluran, tricloroetileno y éter sensibilizan el corazón a las acciones arritmogénicas de las catecolaminas<sup>47</sup>. Estudios recientes sobre los mecanismos de sensibilización miocárdica, han establecido algunas acciones directas de estos anestésicos sobre el automatismo, disminuyendo la dominancia del nodo sinusal, así como sobre la conducción, impidiendo la propagación del impulso a través del nodo A V y de la región ventricular, lo que favorecería disturbios del ritmo por la aparición de focos ectópicos y/o excitación reentrante<sup>47</sup>.

Por otra parte, se observó en Gran Bretaña, Australia, Europa y Estados Unidos un incremento en la mortalidad de los pacientes asmáticos. Una revisión retrospectiva de los medicamentos - broncodilatadores que se aplican en aerosol, señaló a los fluoro



carbonados propulsores de agentes simpaticomiméticos, como causa probable de arritmias cardíacas letales. Si bien la disminución en el índice de mortalidad en asmáticos debido a la introducción de otros propulsores "sin toxicidad", no permitió llegar a una conclusión acerca del papel de los hidrocarburos halogenados, en cambio se fomentó el interés académico para estudiar la hipótesis de arritmogenicidad cardíaca de los broncodilatadores en aerosol 48

Estudios preclínicos. En realidad la investigación preclínica de la MSI, se inicia cuando se analiza la toxicidad de las presentaciones en aerosol consumidas por los asmáticos. Taylor y Harris fueron los primeros en demostrar que la inhalación de hidrocarburos halogenados en ratones, ratas y perros bajo condiciones de asfixia, inducen bradicardia sinusal, depresión de la onda T y bloqueo A V de aparición rápida o lenta<sup>49</sup>. No obstante, portavoces de los fabricantes de broncodilatadores en aerosol, a menudo aludían a que la asfixia por sí misma produjo alteraciones cardíacas parecidas en ratones y perros<sup>50,51,52,53,54</sup>. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que en ausencia de hipoxemia e hipercapnia, la inhalación de fluoro-cloro carbonados provoca en monos<sup>55</sup> y perros<sup>56</sup> aumento o depresión de la frecuencia sinusal, disociación A V por escape del ritmo nodal y/o ventricular, bigeminismo, taquicardia y latidos ectópicos ventriculares, con eventos terminales de asistolia eléctrica o fibrilación ventricular. Estos efectos fueron bloqueados con propranolol por lo que se piensa que sean mediados por receptores beta adrenérgicos o resulten de una acción tóxica simpaticomimética -

de los hidrocarburos halogenados sobre el corazón<sup>55</sup>. En monos, - la presencia simultánea de isquemia y de propelentes, aumenta la sensibilidad del corazón a las arritmias experimentales<sup>57</sup>. Al parecer quedó establecido que los propulsores de aerosol son potentes "tóxicos" cardiovasculares en varias especies y se sugirió esta acción para explicar las MSI<sup>58</sup>.

Los mecanismos a través de los cuales los disolventes fluorocarbonados inducen arritmias cardíacas han sido explicados por Aviado<sup>59</sup> y consisten en: sensibilización del corazón al efecto proarrítmico de la adrenalina, depresión de la contractilidad del miocardio, reducción del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo coronario, y aumento reflejo de los impulsos provenientes del sistema simpático y del vago en el corazón, debido a la irritación de la mucosa de las vías respiratorias altas y bajas.

Harris y Taylor, motivados por sus hallazgos con los aerosoles, se propusieron demostrar que las 9 muertes probablemente producidas por tolueno durante la epidemia de MSI<sup>39</sup> se debían a arritmias cardíacas. Para ello repitieron el procedimiento de inhalación en ratones, sustituyendo los propulsores por pegamento o tolueno. Observaron "bradiarritmias" similares a las ya descritas para los aerosoles<sup>49</sup>. Pese a las deficiencias metodológicas, al desconocimiento de las cantidades de tolueno administradas y a las condiciones de asfixia, los resultados obtenidos en ratones fueron extrapolados al ser humano, con la advertencia de que por ser una especie diferente podría ser más susceptible a extrasístoles y fibrilación ventricular, y más resistente a la lentificación senoauricular y a bloqueo A V<sup>60</sup>. En las revisiones

relativamente reciente sobre los efectos tóxicos del tolueno<sup>61,62</sup>, se considera a este trabajo como evidencia fundamental de la cardiotoxicidad del tolueno y se infiere, aunque con reservas, que puede producir arritmias ventriculares en el hombre, aún cuando sólo es una extrapolación de lo conocido y demostrado en animales para los disolventes usados como propulsores, ya que los estudios con tolueno no se continuaron.

De 1970 a 1985, el número de muertes atribuidas a la acción directa de los disolventes comerciales ha disminuido y los artículos existentes en la literatura mundial, siguen señalando a los propulsores como principales responsables de las muertes súbitas<sup>63,64,65,66</sup>. En casos esporádicos, donde las muertes se han atribuido a la probable inhalación de tolueno, también han estado presentes los hidrocarburos halogenados<sup>63</sup>. En un estudio reciente de más de 200 muertes por abuso de sustancias volátiles, las determinaciones toxicológicas han reportado, entre otras sustancias, la presencia de tolueno, aunque no fué posible sustentar a la arritmia cardíaca como mecanismo de muerte<sup>67</sup>. Por otra parte la asfixia y el paro respiratorio han explicado otros decesos<sup>68,69,70</sup>. En realidad no se ha precisado si el tolueno es responsable o no de MSI, fenómeno que no ha sido informado en la Ciudad de México; esto tal vez tienda a implicar a los propulsores más que al tolueno en la producción de muertes súbitas, ya que en nuestro medio la inhalación de aerosoles practicamente no se utiliza.

Efectos cardiovasculares de los principales componentes  
del tñner

Se desconocen los efectos de la intoxicación aguda con tñner o con cada uno de sus componentes sobre el sistema cardiovascular humano. Las manifestaciones clínicas descritas en inhaladores voluntarios de tñner y pegamentos, hacen referencia a múltiples alteraciones del SNC y periférico caracterizado por mareo, euforia, alucinaciones auditivas y visuales, disartria, incoordinación motora (ataxia, dismetría, adiadococinecia), lasitud, dolor de cabeza, disminución del apetito, alteraciones respiratorias<sup>7,17,18,71,72</sup>; en cambio sólo se mencionan como trastornos cardiovasculares a la taquicardia sinusal<sup>2,19</sup>, así como repercusiones secundarias a la anestesia general, manifestadas por bradicardia e hipotensión. Por otra parte existen pocos estudios experimentales en animales que refieren efectos cardiacos y hemodinámicos por la inhalación aguda de mezclas volátiles (tñner). La literatura seña la los efectos cardiovasculares de los disolventes individuales y se desconoce si hay interacciones entre los componentes de las mezclas. En estos estudios no es posible establecer analogías entre las concentraciones ambientales de los disolventes empleados y los efectos observados, debido a la forma particular de exposición que utiliza cada investigador.

De los componentes del tñner el tolueno es la sustancia más estudiada. Además del trabajo de Taylor y Harris sobre las bradiarritmias producidas por el tolueno en ratones, se han publicado estudios sobre sus efectos cardiovasculares en otras especies. Flowers y cols.<sup>56</sup>, sometieron un perro a inhalar, de una bolsa ventilada con oxígeno, cemento para plástico que contenía 37.9% de tolueno y 49.1% de cetona. El registro electrocardiográfico (ECG) -

mostró taquicardia sinusal sin modificación de la conducción - A V (aurícula-haz de His y haz de His-ventrículo). Pryor y cols.<sup>73</sup>, utilizando también perros, evaluaron los efectos tóxicos - agudos de mezclas comerciales de tiner y removedor conteniendo tolueno, heptano, metanol y cloruro de metileno. Los efectos - atribuidos al tolueno incluyen disminución de la presión ventri- cular izquierda, de la presión arterial sistémica y del flujo - aórtico, cambios que fueron calificados como leves, en compara- ción con los trastornos severos de deterioro y depresión cardio vascular ocasionados por el cloruro de metileno y el heptano. - En el mismo estudio se intento sensibilizar el miocardio de un perro con la mezcla de tiner y removedor (2:1), a las acciones arritmogénicas de la adrenalina, sin resultados positivos.

En ratas, Morvai y cols.<sup>74</sup>, estudiaron los efectos ECG de concentraciones tóxicas de benceno, tolueno y xileno. En gene- ral el tolueno y xileno carecieron de efectos significativos - cuando se aplicaron por inhalación, en cambio el tolueno admi- nistrado por vía i.p. e i.v. produjo trastornos importantes de repolarización, bajo voltaje, elevación del segmento S-T, fibrilación auricular, bradiarritmias y extrasístoles. Estos efec- tos fueron diferentes de aquellos observados con benceno, el - cual invariablemente produjo fibrilación ventricular. El mismo grupo de investigación señala que en la rata el efecto del en- venenamiento crónico por tolueno sobre la circulación es el de - aumento de la resistencia vascular miocárdica y de reducción - del flujo sanguíneo cerebral<sup>75</sup>.

La toxicidad cardiaca de las cetonas y del metanol es me

nos conocida que la del tolueno. En realidad hasta hace poco - las cetonas fueron generalmente consideradas como inocuas y - su toxicidad conocida incluía dolor de cabeza, náusea e irritación de mucosas. Recientemente los efectos neurotóxicos de la metil-isobutil-cetona (M-I-cetona) y del hexano han llamado la atención debido a su severidad<sup>76</sup>. La inhalación de M-I-cetona induce hipertensión pulmonar por constricción de los vasos sanguíneos de los pulmones y en concentraciones más elevadas deprime la contractilidad del miocardio<sup>77</sup>, pero la muerte por este disolvente es aparentemente debida a la narcosis más que a la alteración cardiopulmonar<sup>76</sup>.

El envenenamiento agudo con metanol produce depresión cardiaca en las etapas tardías de la acidosis metabólica<sup>78</sup>. En perros se ha mencionado un leve efecto depresor de la frecuencia cardiaca e hipotensión<sup>73</sup>. Al parecer el metanol junto con otros alcoholes inhibe la unión de agonistas y antagonistas a receptores muscarínicos del corazón de rata, posiblemente por disminuir las interacciones hidrófobas de las sustancias y/o modificar la fluidez de la membrana<sup>79</sup>.

#### Motivo de estudio e hipótesis de trabajo

El amplio uso industrial y doméstico de los disolventes, así como la fácil adquisición de las mezclas (tíneres), pegamentos y otros, han favorecido que un extenso grupo de niños y adolescentes abusen de estos productos para experimentar sus efectos psíquicos. De acuerdo con la bibliografía existente, -

además de estar expuestos a la toxicidad de estas sustancias volátiles, tienen el riesgo potencial de morir súbitamente por probable arritmia cardíaca.

La causa y el mecanismo de la mayoría de los fallecimientos en humanos relacionados con la inhalación de disolventes y propulsores, siguen siendo desconocidos, ya que desafortunadamente la naturaleza retrospectiva de las investigaciones y la carencia de registros ECG terminales, salvo contadas excepciones<sup>80</sup>, han hecho imposible su esclarecimiento. Si bien algunos propulsores fluorocarbonados, disolventes clorados e hidrocarburos aromáticos como el benceno son capaces de sensibilizar al corazón a los efectos arritmogénicos de la adrenalina y originar trastornos cardíacos cuando se inhalan en grandes cantidades, se desconoce si el tolueno comparte estas acciones. Aunque es notable la falta de datos clínicos y experimentales a este respecto, por extensión se ha supuesto que este disolvente posee propiedades arritmogénicas<sup>61,62</sup>.

En vista de la falta de información para el tolueno y otros componentes del tiner, se decidió llevar a cabo la presente investigación. En ella se plantea la posibilidad de que las arritmias cardíacas inducidas en la rata por ligadura de una arteria coronaria, por la administración de aconitina o de adrenalina puedan agravarse por inhalación previa de tiner o de sus principales componentes administrados individualmente.

## M E T O D O S

Arritmias por oclusión coronaria. El método empleado para producir arritmias por la oclusión de una rama de la arteria coronaria izquierda, descendente anterior, en la rata anestesiada, fué descrito inicialmente por Johns y Olson<sup>81</sup>, basado en la técnica de Harris<sup>82</sup> y posteriormente modificado por Selye y cols.<sup>83</sup> y Clark y cols.<sup>84</sup>. La oclusión coronaria se caracteriza principalmente por el desarrollo de marcada actividad ectópica ventricular. Esta se inicia en el minuto 4 después de realizada la ligadura y alcanza un pico máximo alrededor del minuto 10. La respuesta arrítmica que se presenta incluye extrasístoles aisladas, bigeminismo y descargas de taquicardia ventricular y de fibrilación ventricular la cual en la rata puede espontáneamente revertir a ritmo sinusal. En éste modelo, a los 30 min posteriores a la ligadura, los animales retornan a un ritmo sinusal estable.

En el presente estudio, esta primera serie de experimentos se realizó en 66 ratas macho adultas de la Cepa Wistar, de 200 a 280 g de peso, mantenidas con alimento y agua ad libitum. Los animales se dividieron en 11 grupos, 3 de los cuales fueron expuestos individualmente a concentraciones de tñner<sup>36</sup> de 60, 120 y 240 mg/l de aire, durante 15 min. El grupo testigo fué expuesto sólo a aire bajo las mismas condiciones experimentales que los tratados. Las concentraciones de tñner se calcularon suponiendo la evaporación total de los volúmenes depositados en la cámara de inhalación y que fueron de 0.2, 0.4 y 0.8 ml del di -



solvente. La exposición se realizó en un desecador de cristal con un volúmen de 2774 ml. La temperatura ambiente fué de  $22 \pm 2$  °C . Después de colocar a la rata sobre una rejilla que la separaba del fondo de la cámara, el volúmen correspondiente a cada concentración de tiner se depositó con una jeringa de cristal tipo tuberculina en el fondo e inmediatamente se selló la cámara con grasa siliconizada. Al finalizar la exposición las ratas se extrajeron, se dejaron reposar durante 10 min, y se anestesiaron con pentobarbital sódico a la dosis de 40 mg/Kg, administrado por vía i.p.. Previa traqueostomía, se introdujo una cánula de plástico conectada a una bomba de respiración Harvard Modelo 681 que se ajustó para proporcionar un volúmen de aire de 12 ml/Kg a una frecuencia de 60/min. A continuación se insertaron electrodos de aguja bajo la piel de ambos miembros anteriores y del miembro posterior izquierdo para el registro del ECG en la derivación III. Se utilizó un polígrafo Grass Modelo 79, con pre-amplificador 7P4F , la velocidad del papel fué de 25 ó 50 mm/seg y la sensibilidad de 1 mV/cm.. Se registró un trazo ECG control durante 2 min, posteriormente se efectuó toracotomía anterior en el 5° espacio intercostal izquierdo y se abrió el saco pericárdico para exteriorizar el corazón. Habiendo transcurrido 15 min desde que terminó la inhalación, se procedió a ligar la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda, según la técnica de Selye y cols.<sup>83</sup>, introduciendo una aguja atraumática montada con hilo de seda calibre 6-0, en un punto medio de la línea imaginaria que conecte el margen izquierdo del tronco de la pulmonar con

el punto más próximo situado sobre la línea de insercción del apéndice auricular izquierdo. Después de atar la ligadura y regresar el corazón a la cavidad torácica se procedió a registrar el ECG durante 1 min en minutos alternos por espacio de media hora. En cada registro se determinó visualmente el número de latidos anormales y normales, según estuvieran los complejos ventriculares precedidos o no por una onda P.

Para tratar de establecer si la actividad ectópica ventricular - producida por oclusión coronaria, se incrementa o no con alguna sustancia conocida como arritmogénica, se introdujo un grupo, expuesto a 0.2 ml de benceno (63 mg/l de aire), al mismo procedimiento y análisis antes descrito.

En vista de que la inhalación previa de tiner disminuyó la severidad de la arritmia cardiaca, se analizaron bajo la misma metodología en otros 4 grupos de animales los principales componentes de la mezcla de tiner utilizada que fueron: tolueno, M-I-cetona, hexano y metanol a concentraciones de 125, 925, 190 y 456 mg/l de aire respectivamente. Estas concentraciones fueron las máximas alcanzables en la cámara de inhalación para cada una de las sustancias, sin que se produjera la muerte. Por último, ya que de los componentes sólo el tolueno ejerció algún efecto sobre la cantidad de latidos ectópicos ventriculares, se introdujeron 2 grupos adicionales que se expusieron a 31.25 y 62.5 mg/l del disolvente.

Arritmias por aconitina. Con el propósito de determinar si los efectos observados con el tolueno en la primera serie de experimentos, aparecen también en una arritmia experimental

sin isquemia, se efectuó una segunda serie de experimentos en condiciones similares a la primera, con las diferencias de que en el grupo pretratado con benceno se utilizaron 3 animales y arritmia se produjo con aconitina. Este modelo corresponde a una serie de procedimientos que utilizan la aconitina con el objeto de cernir en forma relativamente rápida la posibilidad de actividad antiarrítmica de los compuestos en estudio<sup>85</sup>. Los trastornos del ritmo cardíaco que son inducidos por la administración intravenosa de este compuesto son de severa taquicardia ventricular la cual se alterna con latidos sinusales, bloqueos AV y fibrilación ventricular. En nuestro estudio la sustancia arritmogénica se administró después del trazo ECG basal, la dosis de 20 mcg/Kg, a través de un catéter insertado en la vena femoral izquierda. Se obtuvieron registros ECG durante 1 min en minutos alternos por espacio de media hora, los cuales se cuantificaron según el criterio ya descrito.

Efectos electrocardiográficos del tolueno. Puesto que pareció de interés investigar si existía alguna relación entre la disminución producida por el tolueno, de las arritmias estudiadas y sus efectos sobre la actividad eléctrica del corazón, se procedió a determinar algunos parámetros electrocardiográficos durante un período de exposición lo suficientemente prolongado como para permitir observar los efectos de concentraciones sistémicas crecientes del disolvente. En esta tercera serie de experimentos se emplearon 18 ratas Wistar macho con pesos entre 220 y 242 g divididos en 3 grupos iguales. Uno fue expuesto al tolueno, otro al benceno para comparación, y -

el tercero, que no recibió ningún disolvente, se incluyó como -  
testigo. Con el fin de disminuir el efecto depresor sobre el -  
sistema nervioso autónomo producido más importantemente por el  
pentobarbital,<sup>86,87,88</sup> los animales se anestesiaron con cloralosa, 100  
mg/Kg i.p.. Estos se colocaron en posición supina sobre una re-  
jilla que los separaba del fondo de la cámara de exposición an-  
tes descrita y se les insertaron electrodos de aguja en ambos -  
miembros anteriores y en el miembro posterior izquierdo, sus co-  
rrespondientes cables fueron sacados de la cámara a través de -  
un tapon perforado situado en la tapa y conectados a un polígra-  
fo Grass Modelo 79. Se registró el ECG en la derivación III co-  
rriendo el papel a una velocidad de 25 mm/seg. Se determinó la  
duración de la onda P, el intervalo PR (medido del inicio de la  
onda P al inicio del complejo QRS), el complejo QRS y el inter-  
valo QT (medido del principio de QRS al final de la onda T). Se  
midió además la frecuencia cardiaca contando los complejos ven-  
triculares. Después de obtener trazos basales, se depositaron  
0.8 ml de tolueno o 0.2 ml de benceno en el fondo de la cámara.  
Estas cantidades de disolvente, que generaron concentraciones de  
250 y 63 mg/l de aire respectivamente al evaporarse por comple-  
to, produjeron paro respiratorio aproximadamente a los 35 min -  
de exposición, según pudo constatarse en experimentos prelimina-  
res. Para conseguir la reproducibilidad de este efecto letal, -  
la temperatura circundante a la cámara se mantuvo con una lámpa  
de mesa en 26 °C en los experimentos con tolueno y en 22 °C  
en los de benceno. Una vez aplicado el disolvente, se obtuvie-  
ron registros de ECG a intervalos de 5 min durante media hora.-

En cada tiempo, los parámetros ya mencionados se midieron en 6 complejos representativos y el valor medio fué tomado como el dato para esa rata en ese intervalo. El grupo testigo, expuesto en la cámara sin disolvente, se sometió a condiciones de experimentación y de cuantificación semejantes a las de los grupos tratados.

Arritmias por adrenalina. En vista que durante la exposición a concentraciones letales de tolueno no se observaron alteraciones del ritmo cardiaco, se decidió investigar si el efecto disrítmico del disolvente aparece en presencia de cantidades arritmogénicas de adrenalina. Este posible efecto sensibilizante sobre el corazón, fué ensayado en 3 grupos de 6 animales cada uno sometidos a procedimientos de inhalación y registro semejantes a los de la serie anterior. Un grupo se expuso a 0.8 ml de tolueno (250 mg/l de aire), otro, a 0.2 ml de benceno y un tercero, testigo no recibió ningún disolvente. Todos los animales recibieron 10 mcg/Kg de adrenalina en una vena femoral canulada, antes y 25 min después de la aplicación de los disolventes. Se obtuvieron registros ECG durante 1 min después de la administración de la catecolamina y se determinó el número de latidos ventriculares ectópicos y sinusales. Como ya se mencionó, los latidos ectópicos fueron definidos como aquellos complejos ventriculares no precedidos por onda P.

Sustancias y análisis estadístico. El tiner utilizado se preparó en nuestro laboratorio con disolventes cuyas proporciones se determinaron según la cuantificación y caracterización

del tñner comercial de baja calidad realizada por cromatografía de gases<sup>36</sup>. Los porcentajes de los componentes empleados, todos ellos grado reactivo (Merck), fueron: tolueno 55%, hexano 20%, metanol 11%, M-I-cetona 2%, xileno 1% y benceno 1%. La aconitina y el bitartrato de (1)-epinefrina, ambos de Sigma, se disolvieron en solución salina isotónica y se administraron en un volúmen de 1 ml/Kg. El disolvente de la catecolamina con tenía ácido ascórbico al 5% como antioxidante; la dosis se expresa en función de la sal.

El significado estadístico de diferencias entre los grupos testigos y tratados para la primera y segunda serie de experimentos se determinó utilizando análisis de varianza de una ruta con la subsecuente aplicación de la prueba de Dunnett de una o dos colas. En la tercera serie de experimentos los parámetros ECG en cada intervalo de tiempo se compararon con aquellos observados antes de la inhalación por análisis de varianza de 2 rutas, seguido por prueba de Dunnett de 2 colas. En la cuarta serie de experimentos, el número de latidos ectópicos, así como el total de latidos observados (ectópicos y sinusales) antes y después de la administración de adrenalina y durante la inhalación de disolventes, se compararon dentro de cada grupo por una prueba de t pareada.

En todos los casos, el valor de probabilidad para establecer el criterio de significado estadístico, fué de 0.05.

## RESULTADOS

Influencia del tiner y sus componentes sobre la arritmia por oclusión coronaria. La arritmia observada en este modelo experimental varió desde extrasístoles ventriculares aisladas hasta fibrilación ventricular, incluyendo períodos de bigeminismo y taquicardia ventricular (Fig. 1). Nótese en la figura la persis

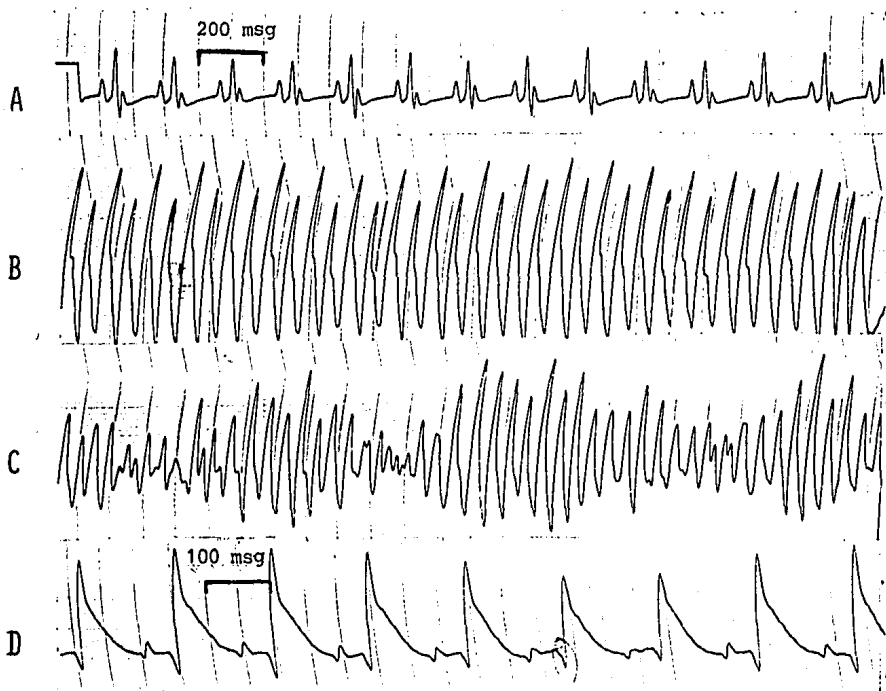


Fig. 1. ECG en Derivación I de una rata sin pretratar sometida a ligadura coronaria. El trazo A corresponde al ECG antes de la ligadura y los trazos B y C muestran taquicardia y fibrilación ventricular, respectivamente, después de la ligadura. En D se muestra la reaparición de ritmo sinusal, con algunas alteraciones morfológicas 30 min después de la ligadura (véase texto).

tencia de signos ECG de infarto (ondas Q profundas, elevación del segmento ST, prolongación del intervalo QT) una vez desaparecida la arritmia. Estas alteraciones concuerdan con las señaladas por otros autores<sup>84</sup>. La frecuencia cardiaca cuantificada inmediatamente antes de la ligadura disminuyó con M-I-cetona y aumentó con benceno. Ambos valores fueron significativamente diferentes al del grupo testigo (Tabla 1). En las Figs. 2 y 3 se muestran los efectos del pretratamiento con vapores de tí-

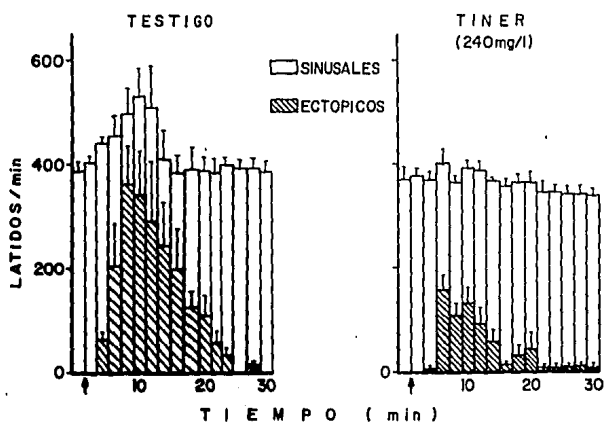


Fig. 2. Respuesta arritmogénica a la ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (↑) en ratas anes-tesiadas con pentobarbital previa inhalación de aire o de tiner. Las barras representan la media de 6 animales. La porción no sombreada de cada barra corresponde a los latidos cardiacos sinusales, mientras que la porción sombreada indica los latidos ectópicos; la altura total de las barras corresponde a la frecuencia cardiaca total (latidos sinusales + ectópicos). Las líneas verticales son los errores estandar. Las abscisas señalan el tiempo transcurrido después de la ligadura; las ordenadas, la cantidad de latidos cardiacos cuantificados en cada minuto de registro.



## T A B L A I

FRECUENCIA CARDIACA 15 MINUTOS DESPUES DE LA EXPOSICION  
AL DISOLVENTE.

Grupo	Concentración mg/l de aire	Frecuencia Cardiaca latidos/min <sup>a</sup>
Testigo	0	388 ± 16.77
Tíner	60.0	406 ± 15.07
	120.0	387 ± 13.40
	240.0	371 ± 20.26
Tolueno	31.75	398 ± 8.92
	62.5	374 ± 20.83
	125.0	396 ± 23.81
M-I-Cetona	925.0	309 ± 12.27 <sup>*</sup>
Hexano	190.0	336 ± 11.98
Metanol	456.0	368 ± 23.23
Benceno	63.0	467 ± 5.11 <sup>*</sup>

a) Promedio de 6 animales ± error estandar de la media.

\*) Diferencia significativa vs el grupo testigo (p < 0.05).

ner sobre la incidencia de latidos ventriculares sinusales y ectópicos en ratas sujetas a ligadura coronaria.

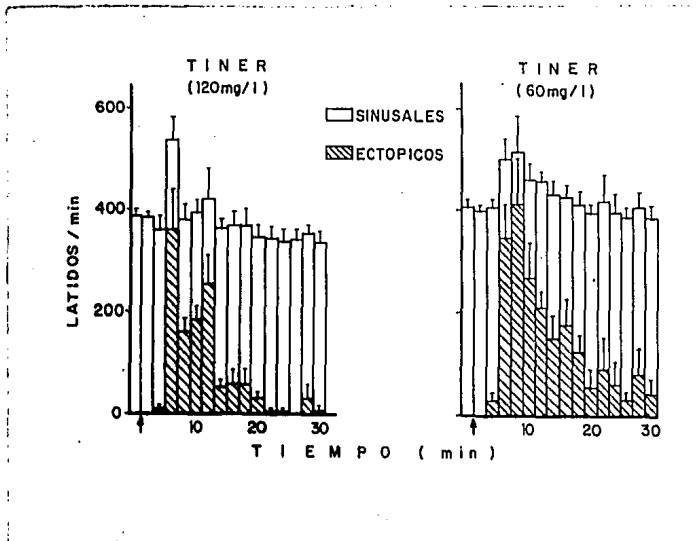


Fig. 3. Influencia del pretratamiento con tiner sobre la respuesta arritmogénica a la ligadura coronaria. Detalles como en la Fig. 2,

Obsérvese que el área de actividad cardíaca ectópica, representada por las barras sombreadas, fué menor en los grupos pretratados con 120 y 240 mg/l de tiner que en el grupo testigo, fenómeno que fué más notable con la concentración alta - (Fig. 2). En el grupo de ratas expuestas a 60 mg/l de tiner - no se observaron diferencias evidentes.

La Fig. 4 resume la actividad cardíaca sinusal y ectópica durante el periodo de observación (30 min). Se comprobó - que la concentración más alta de tiner produjo una disminu -

ción estadísticamente significativa en el número de latidos ectópicos. El efecto fué claro pero de menor magnitud con la concentración intermedia.

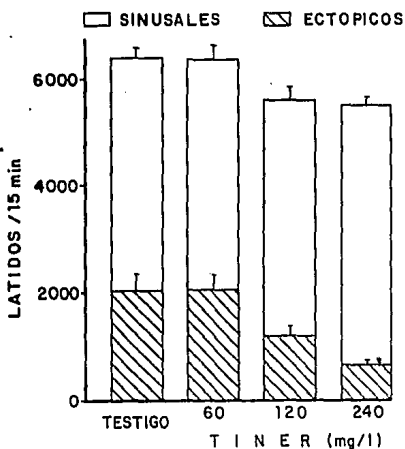


Fig. 4. Efecto global de la inhalación de diversas concentraciones de tiner sobre la respuesta arritmogénica a la ligadura coronaria. Las barras representan el número de latidos contados en minutos alternos durante los 30 min posteriores a la ligadura. El asterisco indica diferencia significativa con respecto al testigo. La abscisa señala las concentraciones de tiner utilizadas. Detalles como en la Fig. 2.

En el grupo pretratado con benceno la incidencia de latidos ectópicos ventriculares se incrementó marcadamente (Fig.5), mientras que los experimentos con cada uno de los principales componentes del tiner, mostraron que el tolueno (Fig. 6) y la M-I-cetona (Fig. 7) disminuyen la actividad arrítmica como se aprecia en el área sombreada de las figuras. En cambio, ni el

hexano ni el metanol parecieron modificar esta actividad (Fig. 8).

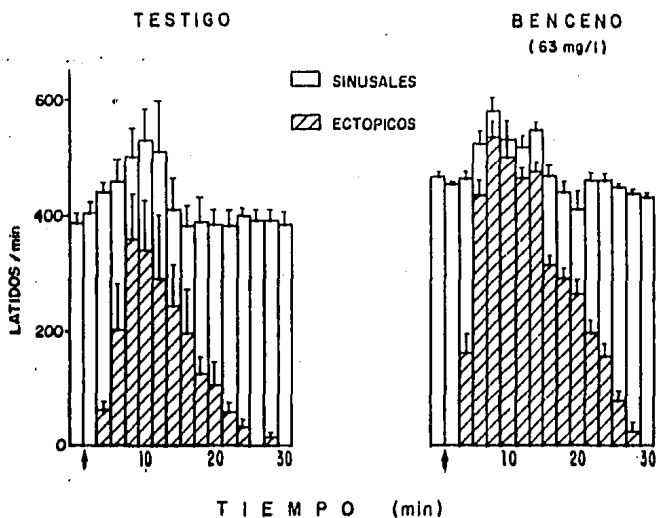


Fig. 5. Influencia del pretratamiento con benceno sobre la respuesta arritmogénica a la ligadura coronaria. Detalles como en la Fig. 2.

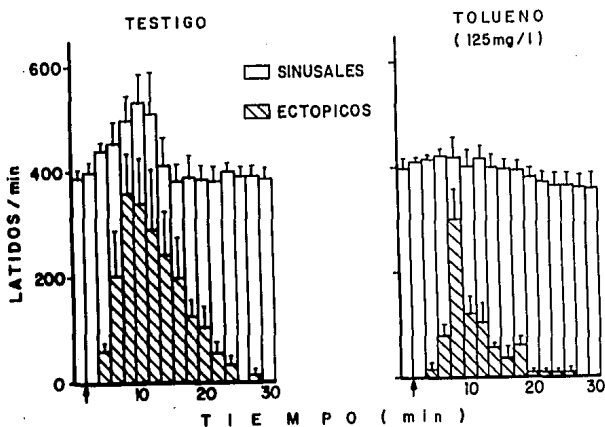


Fig. 6. Influencia del pretratamiento con tolueno administrado por inhalación a la concentración máxima utilizada. Detalles como en la Fig. 2.

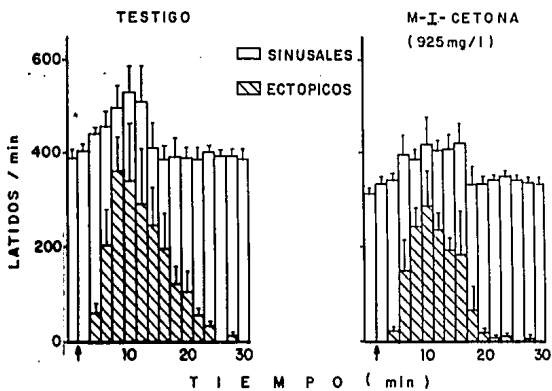


Fig. 7. Influencia del pretratamiento con M-I-cetona sobre la respuesta arritmogénica a la ligadura coronaria. Detalles como en la Fig. 2.

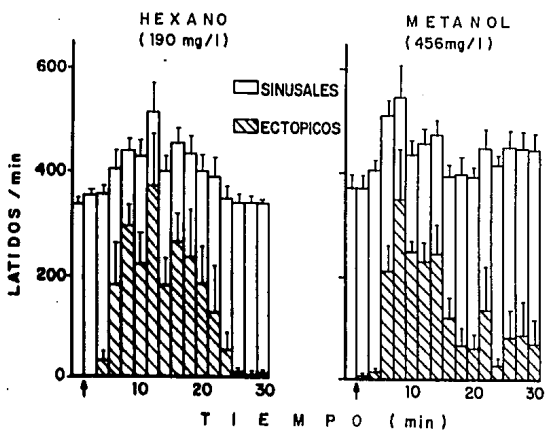
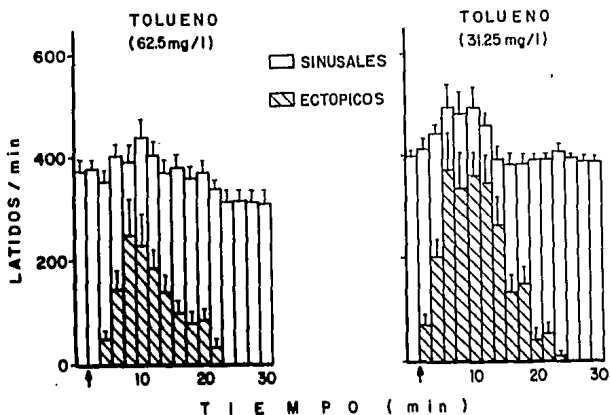


Fig. 8. Influencia del pretratamiento con hexano y metanol administrados por inhalación. Detalles como en la Fig. 2.

Nótese que en las ratas pretratadas con metanol la arritmia persistió hasta el final de la observación a diferencia de los demás grupos, incluyendo el testigo, en los que el fenómeno tendió a desaparecer en ese lapso. De los otros grupos pretratados con concentraciones de tolueno de 31.25 y 62.5 mg/l - (Fig. 9), sólo en el segundo se redujeron los latidos de manera significativa como ocurrió con la concentración más alta de tolueno (Fig. 10).



**Fig. 9.** Influencia del pretratamiento con diversas concentraciones de tolueno administrado por inhalación. Detalles como en la Fig. 2.

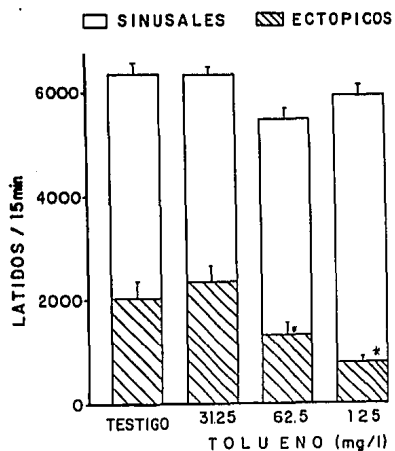


Fig. 10. Efecto global de la inhalación de diversas concentraciones de tolueno sobre la respuesta arritmogénica a la ligadura coronaria. Detalles como en las Figs. 2 y 4.

La Fig. 11 resume los efectos del pretratamiento con tñ - ner y algunos de sus componentes sobre la cantidad de latidos cardiacos anormales, los cuales se redujeron de manera significativa con las máximas concentraciones de tñner y tolueno, y se incrementaron de igual manera, con la exposición previa al benceno. En cambio la reducción de latidos ectópicos ventriculares observada con M-I-cetona no fué significativa, aunque esta disminución podría estar en relación con los valores iniciales bajos de frecuencia cardiaca (Tabla 1). El hexano y el metanol al parecer no modificaron la actividad arritmogénica.

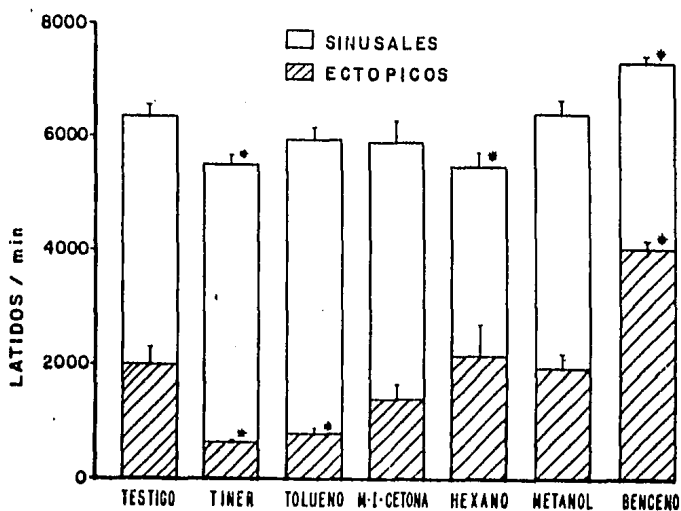


Fig. 11. Efecto global de la inhalación de concentraciones máximas de tñner y de algunos de sus componentes sobre la respuesta arritmogénica a la ligadura coronaria. Las barras representan el número de latidos contados en minutos alternos durante los 30 min posteriores a la ligadura. Los asteriscos indican diferencias significativas con respecto al testigo. La abscisa señala las diversas sustancias utilizadas. Detalles como en la Fig. 2.

Influencia del tolueno sobre la arritmia producida por aconitina. El efecto arritmogénico de la aconitina se inició inmediatamente después de su administración y fué de mayor duración que el producido por la ligadura coronaria. Consistió principalmente en taquicardia ventricular con episodios de fibrilación ventricular (Fig. 12). A diferencia de la ligadura coronaria, el ritmo sinusal no se restauró por completo al término de la observación. El tolueno redujo claramente la actividad ectópica



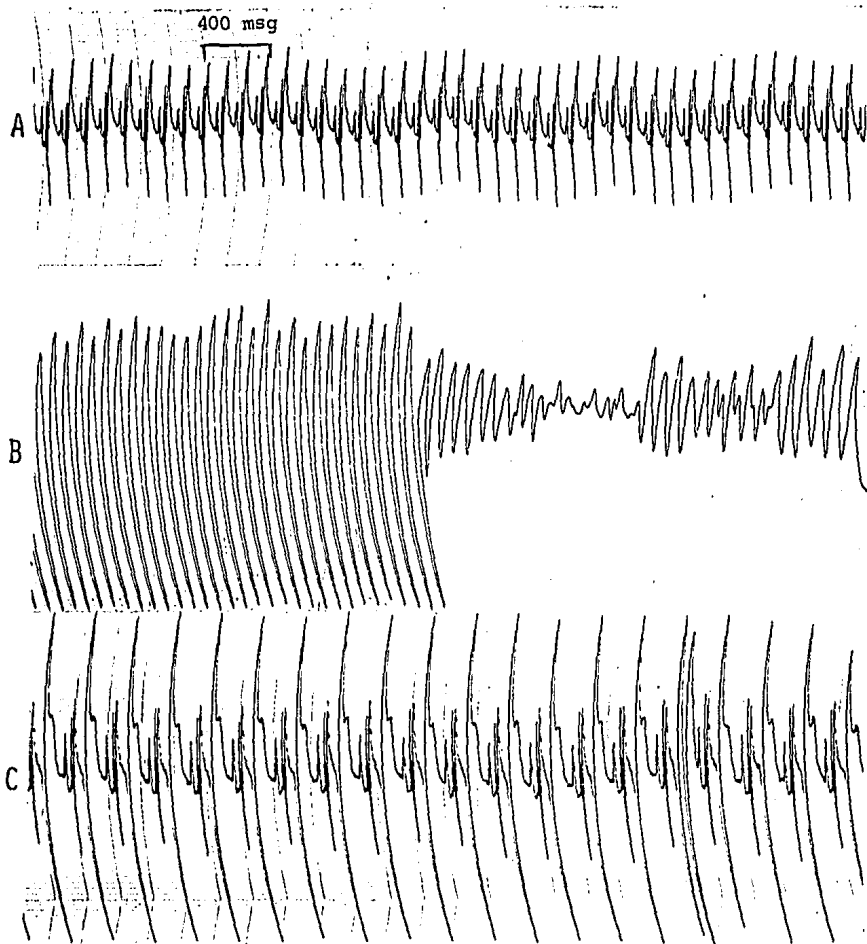


Fig. 12. ECG en Derivación II de una rata sin pretratar sometida a la administración i.v. de aconitina. El trazo A corresponde al ECG previo a la administración y el trazo B muestra taquicardia y fibrilación ventricular después de la administración. En C se muestra ritmo bigeminal obtenido 30 min después de haber administrado la sustancia arritmogénica.

ventricular, como se muestra en las Figs. 13 y 14 al comparar el área sombreada de los grupos pretratados con 62.5 y 125 mg/l del disolvente con la del grupo testigo. Se comprueba en la Fig. 15 que esta disminución fué estadísticamente significativa y estuvo relacionada con la concentración de tolueno.

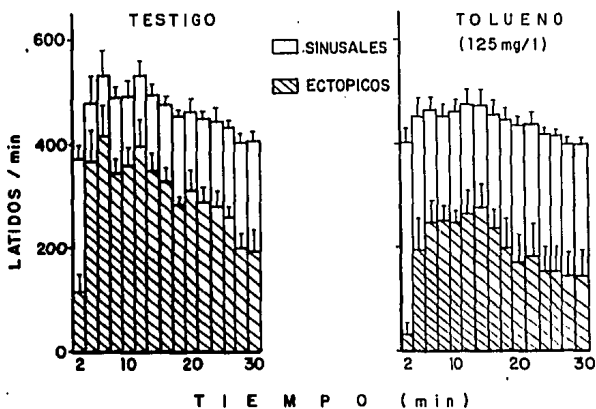


Fig. 13. Respuesta arritmogénica a la administración i.v. de aconitina en ratas anestesiadas con pentobarbital pre via inhalación de aire o de aire y tolueno. Detalles como en la Fig. 2.

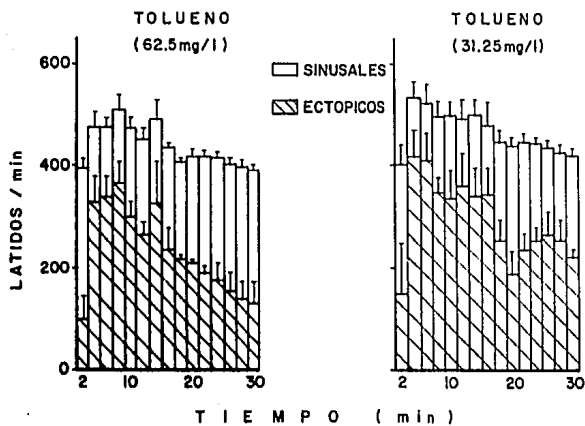


Fig. 14. Influencia del pretratamiento con tolueno sobre la respuesta arritmogénica a la aconitina. Detalles como en la Fig. 2.

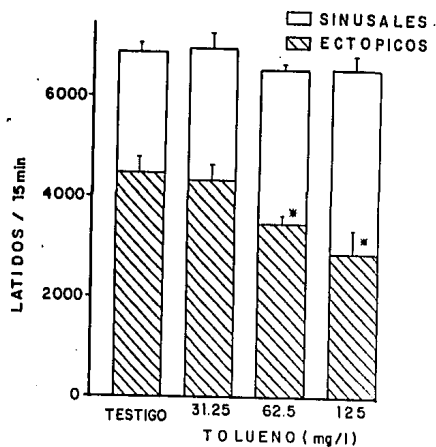


Fig. 15. Efecto global de la inhalación de diversas concentraciones de tolueno sobre la respuesta arritmogénica a la aconitina. Detalles como en las Figs. 2 y 4.

En los animales pretratados con benceno la aconitina produjo actividad ectópica total a partir del minuto 4. Los trazos característicos de taquicardia ventricular alternados con fibrilación fueron disminuyendo en amplitud a partir del minuto 10 a 16 hasta hacerse casi imperceptibles (Fig. 16).

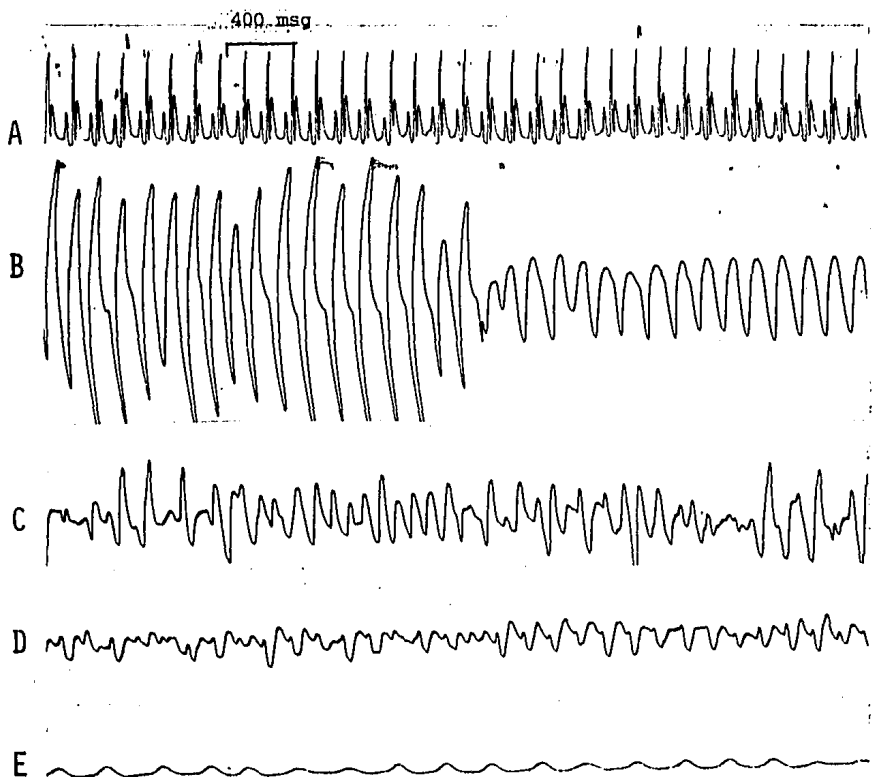


Fig. 16. ECG en Derivación II de una rata pretratada con benceno y sujeta a la administración i.v. de aconitina. El trazo A corresponde al ECG previo a la administración y los trazos B, C, D y E a las alteraciones producidas - después de la administración (véase texto).

Influencia del tolueno y del benceno sobre algunos parámetros ECG. Los valores ECG al iniciar la exposición a los disolventes o al aire se muestran en la Tabla II. No se detectaron diferencias significativas entre estas cifras cuando se sometieron a análisis de varianza de una ruta. El grupo de animales que inhaló sólo aire, no presentó cambios significativos en la frecuencia cardíaca durante los 30 min de la observación; en cambio, en el grupo que inhaló tolueno la frecuencia cardíaca tendió a incrementarse pero sin alcanzar significancia estadística. Sólo en el grupo que recibió benceno, la frecuencia cardíaca se incrementó claramente a los 10 min de inhalación y permaneció elevada hasta el final de los experimentos (Fig. 17).

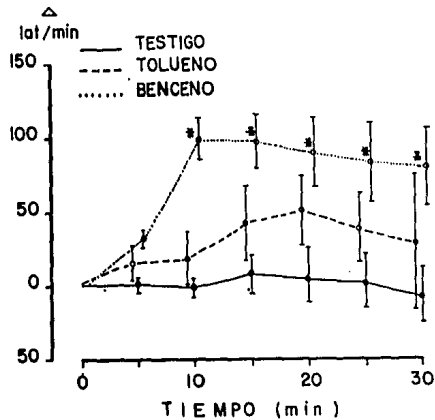


Fig. 17. Influencia de la inhalación de tolueno o benceno sobre la frecuencia cardíaca en ratas anestesiadas con cloralosa. Los puntos representan la media de 6 animales. Las líneas verticales son los errores estandar y los asteriscos señalan diferencias significativas con los valores registrados previamente a la inhalación. Las abscisas indican los minutos de inhalación; las ordenadas las diferencias en la frecuencia cardíaca con respecto a los valores iniciales.

T A B L A II

PARAMETROS ECG AL INICIO DE LA INHALACION EN RATAS ANESTESIADAS CON CLORALOSA

Grupo	Frecuencia Cardíaca latidos/min	P msg	PR msg	QRS msg	QT msg
Testigo	383 $\pm$ 19.09	25.8 $\pm$ 0.60	48.8 $\pm$ 0.80	26.1 $\pm$ 0.50	49.5 $\pm$ 0.60
Tolueno	360 $\pm$ 21.90	27.6 $\pm$ 0.80	49.6 $\pm$ 0.33	26.0 $\pm$ 0.80	47.6 $\pm$ 0.19
Benceno	368 $\pm$ 20.06	27.7 $\pm$ 0.33	51.3 $\pm$ 1.11	26.7 $\pm$ 0.84	46.7 $\pm$ 1.60

Los valores representan el promedio de 6 animales  $\pm$  error estandar de la media.

Los cambios en la morfología del ECG que se observaron en los grupos expuestos a tolueno o benceno, consistieron en aplanamiento y en algunos casos desaparición de la onda T; estos cambios aparecieron después del minuto 20 de exposición y en ningún momento se acompañaron de trastornos del ritmo. En algunos casos el registro ECG se continuó hasta la muerte de los animales, alrededor del minuto 35. Con ninguno de los disolventes se observaron episodios de taquicardia o fibrilación ventricular; después del paro respiratorio aparecieron bloqueos AV de diferente grado (Fig. 18).

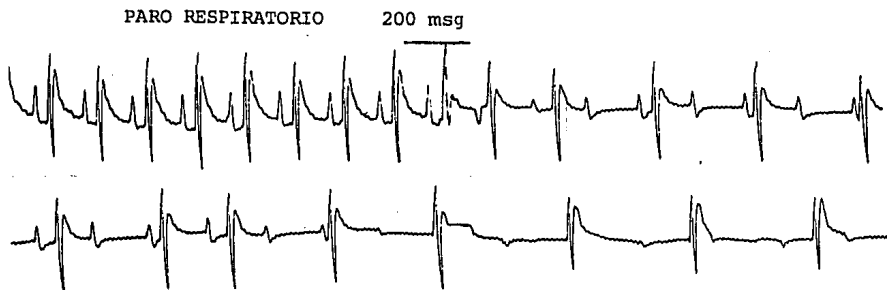


Fig. 18. ECG obtenido de una rata anestesiada y pretratada con tolueno. Obsérvese que después del paro respiratorio hay un claro bloqueo AV.

La morfología y la duración de los parámetros ECG permanecieron generalmente constantes en las ratas del grupo testigo. El intervalo QT no fué afectado por ninguno de los disolventes. La duración del complejo QRS se prolongó moderadamente al final de la exposición con tolueno, mientras que la de la onda P

disminuyó con la exposición al benceno. El intervalo PR se incrementó marcadamente durante la segunda mitad de la exposición al tolueno (Figs.19 y 20).

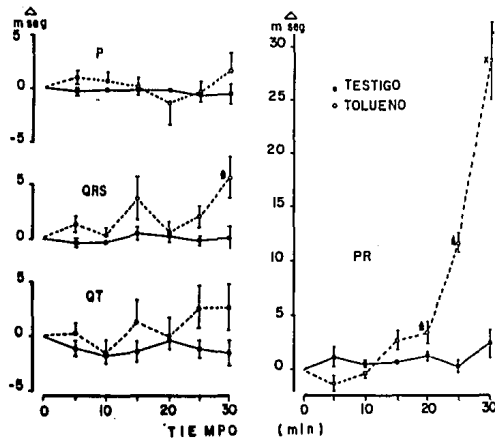


Fig. 19. Influencia de la inhalación de tolueno sobre la duración de diversos parámetros ECG registrados en ratas anestesiadas con cloralosa. Las abscisas indican los minutos de inhalación; las ordenadas las diferencias en los parámetros ECG con respecto a los valores iniciales. Otros detalles como en la Fig. 17.



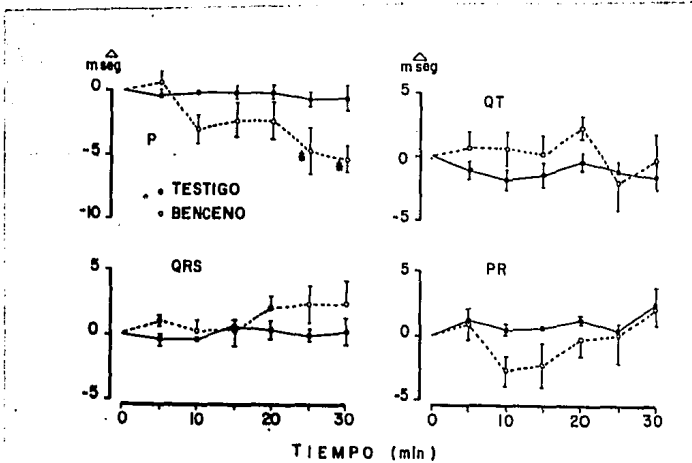


Fig. 20. Influencia de la inhalación de benceno sobre la duración de diversos parámetros ECG registrados en ratas anestesiadas con cloralosa. Detalles como en las Figs. 17 y 19.

Influencia del tolueno y del benceno sobre los efectos de la adrenalina. En los tres grupos expuestos a los disolventes, las variaciones de la frecuencia cardíaca fueron similares a las anotadas anteriormente (ver Fig. 17), es decir, taquicardia con la inhalación del benceno y ningún cambio significativo en los grupos expuestos al aire o al tolueno. Cuando se inyectó la catecolamina antes de la inhalación, la frecuencia cardíaca disminuyó a menos de la mitad y aparecieron un número reducido de latidos ectópicos. Este fenómeno fué cuantitativa-

mente semejante en los tres grupos de animales y permaneció constante en el grupo testigo (Fig. 21). Después de 25 min de inhalación las ratas expuestas al tolueno mostraron una marcada reducción en la disminución de la frecuencia cardiaca producida por adrenalina y una casi total ausencia de latidos ectópicos (sólo se observaron 2 extrasistoles en un animal). La bradicardia producida por la adrenalina desapareció en el grupo expuesto al benceno, mientras que el número de latidos ectópicos inducidos por la catecolamina aumentó significativamente.

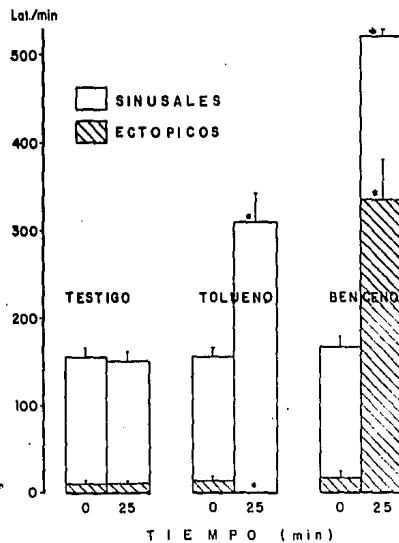


Fig. 21. Influencia de la inhalación de tolueno o benceno sobre los latidos cardiacos ectópicos y sinusales que aparecen después de la administración de adrenalina a ratas anestesiadas con cloralosa. Las barras representan el número de latidos registrados en el minuto siguiente a la inyección i.v. de 10 mcg/Kg de la catecolamina en grupos de 6 animales. La primera barra de cada par (tiempo 0) corresponde a las observaciones hechas antes de la exposición a los disolventes y la segunda a las hechas después de 25 min de la inhalación. Las líneas verticales señalan los errores estandar y los asteriscos las diferencias significativas con respecto al tiempo 0 correspondiente.

## D I S C U S T I O N

Los resultados de este estudio muestran que la exposición previa a vapores de tiner o tolueno disminuye la intensidad de las arritmias inducidas experimentalmente en la rata. Esta modificación se manifestó por disminución en el número de latidos ectópicos ventriculares provocados por la ligadura de la arteria coronaria izquierda o por la administración i.v. de aconitina o de adrenalina, aunque con esta última la actividad ectópica ventricular en los animales testigo fué escasa. Los modelos utilizados en el presente trabajo permitieron someter a prueba la hipótesis de que el tiner o alguno de sus componentes podrían desencadenar o agravar las arritmias cardiacas, ya que en el grupo de animales utilizado como testigo positivo, la exposición al benceno incrementó significativamente la actividad ectópica ventricular. Esto sugiere que los modelos de arritmia pueden ser utilizados para buscar efectos arritmogénicos sobre todo si las sustancias investigadas exacerbaban uno o varios de los mecanismos que inducen o sostienen las arritmias, como ocurre con los hidrocarburos halogenados que por sus acciones directas sobre el corazón<sup>40,47,48,57,58,59</sup>, y posiblemente por su efecto beta adrenérgico<sup>55</sup>, lo sensibilizan a las catecolaminas. Al parecer, las catecolaminas participan en la primera etapa de las arritmias ventriculares que siguen a la isquemia miocárdica provocada por la ligadura de la arteria coronaria izquierda de perros<sup>89,90,91</sup>, ratas anestesiadas<sup>92</sup> o corazones aislados de rata<sup>93,94</sup>. El presente estu -

dio, sin embargo, muestra que en la rata la inhalación de tolueno no produce los efectos deletéreos sobre el corazón descritos para algunos propelentes de aerosoles<sup>40</sup>, anestésicos volátiles<sup>47</sup> o hidrocarburos aromáticos<sup>95</sup>, sino por el contrario bajo nuestras condiciones experimentales tiene efecto protector.

El modelo de ligadura de la arteria coronaria izquierda en la rata anestesiada con tórax abierto, es cada vez más utilizado para investigar las acciones antiarrítmicas de diversas sustancias como prostaglandinas<sup>96</sup>, anestésicos<sup>97,98</sup>, antiinflamatorios<sup>99</sup> y nuevos antiarrítmicos<sup>100,101</sup>, así como para profundizar en el conocimiento de sustancias antiarrítmicas de uso clínico<sup>102</sup>, ya que por su simplicidad, reproducibilidad, bajo costo y requerimiento mínimo de sustancias facilita el cernimiento de compuestos con actividad antiarrítmica potencial<sup>103</sup>. No obstante, a pesar de producir respuestas definidas y precisas, la extrapolación de los resultados a otras especies es limitada. No se ha definido cuál es la especie ideal para estudiar las arritmias de origen isquémico y la elección depende del fin perseguido<sup>104</sup>. En estudios de toxicología básica como el presente, la selección de la especie es menos importante, por lo que se empleó la rata Wistar con plena conciencia de que existen marcadas diferencias con el ser humano que no permiten utilizar los resultados obtenidos para predecir la toxicidad cardiaca en los inhaladores abusadores voluntarios.

Otra limitación para la extrapolación de los resultados podría ser el hecho de utilizar animales anestesiados en este

estudio, puesto que el inhalador humano no está bajo anestesia. Se conoce que el sistema nervioso autónomo podría modificar el desarrollo de las arritmias ventriculares que ocurren inmediatamente después de la oclusión de la arteria coronaria izquierda; el parasimpático las disminuiría y el simpático las exacerbaría<sup>87</sup>. El pentobarbital inhibe la liberación de acetilcolina de la fibra cardíaca parasimpática postganglionar y por ende tendería a incrementar las arritmias, fenómeno que se observa cuando se compara este barbitúrico con otros anestésicos en el modelo de la ligadura coronaria izquierda en la rata<sup>98</sup>. El hallazgo de que aún en los animales anestesiados con pentobarbital el tolueno haya reducido los latidos ectópicos ventriculares sugiere que este efecto podría ser mayor sin anestesia. Por los estudios en perros, se conoce que la alfa-cloralosa preserva el tono parasimpático<sup>86</sup> y que a diferencia del pentobarbital parece respetar los reflejos cardiovasculares y no deprime el nodo sinusal ni retarda la conducción AV<sup>88</sup>; por tales motivos se decidió utilizarla como anestésico en las ratas sujetas al análisis de algunos parámetros del ECG.

El efecto antiarrítmico del tiner parece deberse fundamentalmente al tolueno, ya que en los experimentos con los diversos componentes de la mezcla, esta sustancia produjo un importante efecto protector parecido al obtenido con el tiner. La M-I-cetona, a una concentración superior a la que ocurre en la mezcla, tendió a producir este efecto, que aunque modesto quizás pueda sumarse al del tolueno. Esta sustancia redujo significativamente la frecuencia cardíaca antes de la ligadura de la -

arteria coronaria, lo que podría explicar su acción protectora, pues se sabe que la taquicardia favorece la incidencia de arritmias en la isquemia aguda, tanto en perros<sup>105,106</sup> como en humanos<sup>107,108</sup> y en cambio la bradicardia reduce las extrasístoles ventriculares en la primera fase de isquemia miocárdica aguda - 109,110. La disminución de la arritmia ventricular producida por el tolueno se mantuvo durante los 30 min de la ligadura, y fué más evidente entre los 8 y 10 min, período de máxima actividad ectópica observada durante la primera etapa de arritmia en la rata anestesiada<sup>84,103</sup>. El tolueno no modificó el tiempo de aparición ni el curso temporal de la arritmia; en cambio el metanol tendió a incrementarla hacia el final de la observación, lo que podría deberse a la generación en ese tiempo de productos de biotransformación capaces de producir acidosis metabólica. Se ha considerado que en la intoxicación con metanol en la especie humana la muerte se produce por acidosis metabólica<sup>78</sup>. En la rata la ligadura coronaria izquierda colocada de 3 a 5 mm de la raíz aórtica, origina isquemia e infarto de una gran parte de la pared ventricular correspondiente, originándose arritmias que posiblemente sean el resultado de alteraciones electrofisiológicas que dependan principalmente de la misma isquemia y secundariamente de factores como actividad simpática, frecuencia cardiaca, presión arterial y otros que podrían o no actuar independientemente alterando el automatismo y la conducción de las fibras cardiacas<sup>92</sup>. En este modelo, una gran diversidad de agentes antiarrítmicos que incluyen estabilizantes de la membrana<sup>100,103,111</sup>, bloqueadores beta adrenérgicos<sup>92,112</sup>, agentes que pro -

longan la duración del potencial de acción<sup>100</sup> y fármacos que - inhiben el movimiento transmembranal de calcio<sup>111,113</sup> reducen - la gravedad de las arritmias. El modelo por lo tanto carece de especificidad, ya que cualquier clase de antiarrítmico<sup>114</sup> puede afectar por uno o varios mecanismos la producción de arritmias. Por esta razón los efectos del tolueno fueron estudiados tam - bién en otro modelo más selectivo, como es el de las arritmias inducidas por aconitina, que al parecer resultan de una disminu - ción del potencial de reposo transmembrana y de un aumento en la conductancia al sodio<sup>115</sup>. Esta característica permite reconocer antiarrítmicos de Clase I como la quinidina, que antagonizan es - te mecanismo. El hecho de que el tolueno haya reducido importan - temente la taquicardia ventricular causada por la aconitina, pa - rece sugerir que entre sus acciones antiarrítmicas está la de - disminuir el automatismo impidiendo el flujo de entarada de so - dio aumentado por el agente arritmogénico.

Los efectos electrocardiográficos del tolueno y del bence - no muestran claras diferencias. Aunque ambos disolventes tien - den a incrementar la frecuencia cardiaca, el tolueno lentifica la conducción ventricular y particularmente la conducción AV, - mientras que el benceno acelera la conducción en la aurícula. - El efecto del tolueno sobre el segmento PR está acorde con los - hallazgos de Taylor y Harris obtenidos en el ratón<sup>60</sup>. Ambos di - solventes carecieron en lo absoluto de actividad arritmogénica durante la exposición. Esto contrasta con los resultados de Mor - vai y cols.<sup>74</sup>, quienes observaron fibrilación auricular y ven - tricular con ambas sustancias, siempre acompañadas de paro res -

piratorio, y con los de Taylor y Harris que encontraron bloqueo AV completo después de asfixia deliberada. Esta discrepancia podría señalar la participación de la hipoxia marcada en los resultados de estos investigadores. La hipoxia, si bien fué inevitable en la técnica de exposición utilizada en este estudio, puesto que se empleó una cámara cerrada que contiene los máximos volúmenes de vapores de los disolventes, no parece ser determinante en los resultados obtenidos. Se sabe que la hipoxia puede agravar las arritmias<sup>47,57</sup>, lo que favorecería los posibles efectos arritmogénicos del tolueno. Esto no se observó lo que hace pensar que el efecto protector hubiera sido tal vez más importante sin la presencia de hipoxia. Por otra parte en el modelo de la ligadura de arteria coronaria, los animales fueron aereados previamente y mantenidos con respiración artificial, garantizando así una ventilación adecuada. La depresión del nodo AV puede observarse en condiciones de hipoxia<sup>52,116</sup>; si a esto se debiera el efecto depresor observado con el tolueno, también debería haberse producido con el benceno, ya que se aplicaron concentraciones equitóxicas cercanas a la letalidad para ambos disolventes.

La diferencia entre los efectos del tolueno y del benceno sobre la actividad ectópica inducida por la adrenalina también es clara. Como era de esperarse el benceno incrementó esta actividad, mientras que el tolueno la redujo. Esta diferencia, aunque estadísticamente significativa, es difícil de calificar como un efecto protector o antiarrítmico definido, ya que las arritmias inducidas por adrenalina antes de la inhalación fueron



escasas. Es interesante señalar que en estos experimentos ambos inhalantes impidieron la bradicardia refleja producida por la adrenalina, acción que puede ser debida al aumento de la frecuencia cardiaca, la cual podría oponerse a la bradicardia en forma inespecífica. El fenómeno también podría ser mediado por un bloqueo específico de la influencia vagal involucrada en la bradicardia refleja producida por la adrenalina. Este mecanismo sería semejante a la inhibición inducida in vitro por altas concentraciones de tolueno y benceno sobre la respuesta peristáltica del esófago de rata a la estimulación nerviosa<sup>117</sup>.

Durante la inhalación de tolueno se observaron efectos como aumento de la secreción salival y bronquial, lagrimeo y defecación, que podrían indicar una activación vagal. Es posible que el efecto protector contra las arritmias sea debido en parte a esta hiperactividad parasimpática, que también podría ser responsable del bloqueo AV observado durante la exposición a tolueno. En contra de esta posibilidad está la ausencia de un efecto cronotrópico negativo en estos experimentos, así como la falta de efecto de la atropina sobre el bloqueo AV inducido por el tolueno en el ratón<sup>60</sup>.

Aunque en este trabajo no se llevaron a cabo registros de potencial de acción o con fijación de voltaje que permitieran definir los cambios electrofisiológicos cardiacos producidos por el tolueno, es posible sugerir con base en sus propiedades fisicoquímicas, que esta sustancia podría influir sobre la fluidez de la membrana y permeabilidad a los iones en las diferentes fases del potencial de acción, lo que probablemente ex -

plique parte del efecto antiarrítmico. El tolueno es una molécula estable, sumamente liposoluble, con un coeficiente de partición iso-octanol/agua de 37 a la temperatura ambiente<sup>118</sup>. Su núcleo bencénico no permite fácilmente reacciones de adición, pero el grupo metilo incrementa su densidad electrónica<sup>119</sup>, así como la solubilidad en disolventes hidrofóbicos y el coeficiente de Ostwald<sup>120</sup>. Los coeficientes de partición agua/aire, sangre/aire, aceite/aire, aceite/agua y aceite/sangre medidos en forma indirecta fueron de 2.23, 15.6, 1471, 659 y 94 para el tolueno y de 2.78, 7.8, 492, 177 y 63 para el benceno, respectivamente<sup>121</sup>. Esto señala una mayor afinidad del tolueno para las grasas con respecto al benceno, el cual resulta más soluble en agua que el tolueno. Quizás para ciertos efectos como la depresión del sistema nervioso, se esperaría de acuerdo a los coeficientes mencionados, que el tolueno fuera más potente que el benceno<sup>121</sup>. Sin embargo, como lo puntualizaron Morgan y cols.<sup>122</sup>, la correlación estrecha entre el coeficiente de partición y la respuesta biológica, no necesariamente implica que la sustancia con mayor coeficiente de partición sea más tóxica. Tal puede ser el caso del benceno cuya toxicidad demostrada en la médula ósea y el corazón<sup>123</sup> obligó a que fuera disminuido su uso como disolvente industrial. En este estudio el benceno muestra claramente ser arritmogénico, mientras que su análogo metilado es antiarrítmico. Esto no se esperaba ya que la analogía química y los informes de muertes súbitas aparentemente producidos por el tolueno, hacían pensar en un efecto similar al del benceno. Los resultados diametralmente opuestos obtenidos con -

ambos disolventes, no parecen guardar relación con sus coeficientes de partición. La explicación de esta marcada diferencia resulta difícil, ya que se carece de evidencias experimentales de los efectos de estas sustancias sobre la membrana celular. No obstante y teniendo en mente esta limitación, se pueden postular dos posibles explicaciones, una que implica un mecanismo de acción inespecífico y la otra que supone una relativa selectividad.

El tolueno debido a su grupo metilo tiene un momento dipolar de 0.37 que contrasta con el benceno que es de  $0.0^{124}$ . Esto tiene como consecuencia que la velocidad de paso a través de la membrana celular sea mayor para el benceno, ya que su simetría estructural favorece su penetración y la subsecuente desestabilización de la estructura fosfolipídica membranal. Por lo mismo, es posible que las concentraciones letales utilizadas, pudieran tener un efecto parcial de disolución de la capa bimolecular de fosfolípidos modificando el arreglo estructural, la fluidez y quizá la permeabilidad de la membrana, lo que posiblemente se traduciría en una mayor sensibilidad de la fibra cardíaca al efecto arritmogénico de la adrenalina. Este efecto de disolución, posiblemente no sea suficiente para que el benceno por sí sólo genere arritmias. El tolueno también comparte este mecanismo desestabilizador de membrana y aunque su penetración es más lenta, el grupo metilo aumenta su liposolubilidad y reactividad química. Los enlaces de tipo hidrofóbico del tolueno con las cadenas libres de los ácidos grasos, modificarían la estabilidad estructural de la membrana, pero sin llegar a diluirla. El sen-

tido de este desarreglo podría ser hacia la disminución de la fluidez en la membrana celular, lo que implicaría, funcionalmente, el impedimento del potencial de acción conocido como "estabilización de membrana". Este fenómeno se ha postulado en neuronas para tratar de explicar el efecto depresor del tolueno sobre el SNC que se manifiesta por etapas sucesivas de anestesia, coma y muerte. Es posible que una acción directa de este tipo sobre las células cardiacas explique parte del efecto antiarrítmico y la disminución de la velocidad de conducción en el corazón expuesto al tolueno.

Un modelo experimental que se ha utilizado como indicador de "estabilización de membrana" es la resistencia de eritrocitos a la hemólisis. Este modelo representa una extensión de la estabilización del evento eléctrico de membranas excitables a la protección mecánica de la membrana eritrocítica no excitable contra la hemólisis en un medio hipotónico. El tolueno protege la estructura de la membrana del eritrocito de rata tanto in vitro<sup>125</sup> como en exposiciones por inhalación in vivo<sup>125,126</sup> y com parte esta acción con infinidad de sustancias incluyendo el ben ceno<sup>118</sup>, los anestésicos, los tranquilizantes, los esteroides, los antiinflamatorios, y otros<sup>127</sup>.

El prolongado tiempo de permanencia del tolueno en la grasa supondría un tiempo de "estabilización de membrana" igualmente prolongado. Esto explica que el efecto antiarrítmico haya podido observarse aún 15 min después de la inhalación, lo que hace suponer la existencia en ese lapso de concentraciones tisulares efectivas. A este respecto es pertinente la observación de

Pyykko y cols.<sup>128</sup> de que la concentración máxima de  $^3\text{H}$ -tolueno en el corazón y otros tejidos de rata se alcanzó 15 a 30 min después de una exposición de 10 min.

Con los resultados obtenidos no es posible saber si el tolueno produce cambios específicos en la permeabilidad iónica, sin embargo, tales cambios son sugeridos por el hecho de que el disolvente protegió contra las arritmias por aconitina y deprimió la conducción en el nodo AV, pero no por la falta de influencia sobre el automatismo del nodo sinusal. En relación con este último punto, debe señalarse que se ha descrito bradicardia por tolueno en el ratón<sup>60</sup>, el perro<sup>73</sup> y el hombre<sup>129</sup>.

El papel del sistema nervioso simpático en precipitar y/o mantener arritmias ventriculares se ha establecido tanto en situaciones clínicas como en los modelos de arritmias cardiacas en animales. Se ha demostrado claramente que las manipulaciones que incrementan el tráfico nervioso simpático eferente precipitan el desarrollo de las arritmias, por lo que no es sorprendente que los fármacos que disminuyen este tráfico pudieran ser antiarrítmicos<sup>130</sup>. El tolueno a las concentraciones usadas en este estudio pudiera reducir la gravedad de las arritmias interrumpiendo la actividad simpática de origen central cuya participación durante la fase inicial de la isquemia miocárdica es importante<sup>87,131</sup>. Dicho efecto pudiera estar mediado por un incremento en la actividad serotoninérgica central que conduciría a una disminución del tráfico simpático<sup>132,133</sup>, y con ello a efectos antiarrítmicos como los que se han descrito con la administración de diversos serotoninérgicos centrales

133,134. Esta hipótesis se basa en el hecho de que las ratas expuestas al tolueno muestran la mayor parte de la sintomatología del síndrome serotoninérgico conductual descrito por Jacobs en esta especie<sup>135</sup> y que se ha tomado como un modelo animal de gran especificidad para estudiar la actividad funcional de sinapsis serotoninérgicas centrales. Este síndrome también fué observado - en nuestros experimentos y se caracterizó principalmente por - tremor en reposo, aumento de la base de sustentación y movimientos antero-posteriores y laterales de la cabeza. Es posible que la capacidad del tolueno para producir efectos serotoninérgicos - centrales en la rata<sup>136</sup> pueda extrapolarse al hombre, ya que el disolvente produce efectos psicotomiméticos semejantes a los - descritos para el LSD y otros alucinógenos. Se ha postulado la participación de mecanismos mediados por serotonina en las respuestas a sustancias de este tipo<sup>135</sup>.

Por último, queda la posibilidad de que el mecanismo serotoninérgico postulado no sea más que una consecuencia de la acción membranal analizada en primer término. La alteración de las membranas neuronales producida por el tolueno merced a sus propiedades fisicoquímicas pudiera modificar el acoplamiento de los receptores de diversos neurotransmisores con sus efectores (canales iónicos, adenil ciclasa, procesos de liberación-captación). Esta modificación podría traducirse en aumento de la actividad serotoninérgica y por ende disminución del flujo simpático eferente.

Dentro de las limitaciones en cuanto a extrapolación que supone todo estudio experimental y que en el presente trabajo -

se refieren a especie, modelos de arritmia utilizados y forma de exposición al tolueno, al parecer los resultados no apoyan la hipótesis de fibrilación ventricular como mecanismo de muerte súbita en inhaladores de tolueno. De hecho, los resultados sugieren un efecto antiarrítmico, cuyo mecanismo de acción no es posible establecer con los modelos de arritmia experimental empleados.

RESUMEN

La fibrilación ventricular como causa de las muertes relacionadas con la intoxicación aguda por diferentes disolventes industriales, no ha sido confirmada en humanos, y para algunos disolventes (tolueno) se carecen de evidencias preclínicas que apoyen el supuesto efecto arritmogénico. En el presente estudio se analizó la influencia de la inhalación previa de tiner y de cada uno de sus principales componentes (tolueno, metanol, hexano, M-I-cetona), sobre las arritmias provocadas por la oclusión de la arteria descendente anterior rama de la coronaria izquierda o por la administración i.v. de aconitina en ratas anestesiadas. El análisis de los registros ECG durante los primeros 30 min de la arritmia experimental, mostró sorprendentemente que el tiner redujo significativamente la frecuencia de latidos ectópicos ventriculares en función a la concentración empleada. De los componentes explorados sólo el tolueno comparte este efecto. También se estudió la influencia de la inhalación de este disolvente sobre algunos parámetros ECG y la posibilidad de un efecto sensibilizante cardiaco a la adrenalina en ratas anestesiadas. Estas acciones fueron comparadas con las del benceno. El tolueno aumentó la duración del segmento PR y del complejo QRS, mientras que el benceno disminuyó la duración de la onda P. El tolueno parece disminuir el número de latidos ectópicos inducidos por la adrenalina, en contraste con el incremento significativo producido por el benceno. Los resultados bajo nuestras condiciones experimentales sugieren que el tolueno, produce un evidente efecto antiarrítmico, lo que contradice la hipótesis de arritmogenicidad cardiaca señalada como causa de muerte de farmacodependientes a esta sustancia.



R E F E R E N C I A S

1. Cohen, S.: The volatile solvents. Pub. Health Rev. II:185-214, 1973.
2. Glaser, H.H. and Massengale, O.N.: Glue-sniffing in children J.A.M.A. 181:300-303, 1962.
3. Winick, C.: Teen-age glue sniffers reported in many areas. Soc. Health News 37:1-2, 1962.
4. Corliss, L.M.: A review of the evidence on glue-sniffing, a persistent problem. J. Sch. Health 35:442-449, 1965.
5. Allen, S.M.: Glue-sniffing. Int. J. Addict. 1:147-149, 1966.
6. Brozovsky, M. and Wilkler, E.G.: Glue sniffing in children and adolescents. N.Y. State J. Med. 65:1984-1989, 1965.
7. Press, E. and Done, A.K.: Solvent sniffing: Physiologic effects and community control measure for intoxication from the intentional inhalation of organic solvents. I. Pediatrics 39:451-461, 1967.
8. Nylander, I.: "Thinner" addiction in children and adolescents. Acta Paedopsychiatrica 29:273-283, 1962.
9. Blatherwick, C.E.: Understanding glue sniffing. Canad. J. Publ. Health 63:272-276, 1972.
10. Gellman, V.: Glue sniffing among Winnipeg school children. Canad. Med. Ass. J. 98:411-413, 1968.
11. Lammoglia-Ruiz E., Cuevas, A. y Rivera Barrios, V.M.: Inhalación de solventes y cementos plásticos por adolescentes. Rev. Mex. Prev. Readapt. Soc. 3:21-34, 1972.
12. Tsukue, I., Kimura, N. and Namba, Y.: Conditions Regarding

- thinner sniffing intoxication in Japan. *J. Stud. Alcohol.* - 6:193-199, 1971.
13. Alha, A., Korte, T. and Tenhu, M.: Solvent sniffing death. *Z. Rechtsmedizin* 72:299-305, 1973.
  14. Nurcombe, B.: A hunger for stimuli: The psychological ground back of petrol inhalation. *Brit. J. Med. Psychol.* 43: - 367-374, 1970.
  15. Verhulst, H.L. and Page, L.A.: Glue-sniffing in national house clearing for poison control centers. *Bull. U.S. Dept. -- Health Education Welfare* February-March, 1962.
  16. Krug, D.C., Socol, J. and Nylander, I.: Inhalation of commercial solvents: A form of deviance among adolescents. *Drug - addiction in youth. International Series of monographs. Pergamon Press, New York, 1965, pags. 36-45.*
  17. Barman, M.L., Sigel, N.B., Beedle, D.B. and Larson, R.K.: Acute and chronic effects of glue sniffing. *California Med.* 100:19-22, 1964.
  18. Lewis, P.W. and Patterson, D.W.: Acute and chronic effects of the voluntary inhalation of certain commercial volatile solvents by juveniles. *J. Drug Issues* 4:162-175, 1974.
  19. Cohen, S.: Glue-sniffing. *J.A.M.A.* 231:653-654, 1975.
  20. Cohen, S.: The intentional inhalation of volatile substances. *Adv. Subst. Abuse* 2:123-143, 1981.
  21. Cohen, S.: ¿Por qué los disolventes industriales? En: Inhalación voluntaria de disolventes industriales. Contreras-Pérez, C.M., editor, Trillas, México, D.F., 1977, págs. 401-405.

22. Medina-Mora, M.E. and Terroba, G.: Drug use among youth population, México. Paper presented at the WHO Meeting of Collaborative Investigators in the Research and Reporting Project on the Epidemiology of Drug Dependence. Universidad -- Saens, Malasia, 1979.
23. Medina-Mora, M.E.: Descripción y análisis comparativo de -- dos modelos de investigación del consumo de drogas: Búsqueda intensiva de casos y encuestas de hogares. Cuad. Cient. CEMESAM (Méx.) 12:49-64, 1980.
24. Castro, M.E. and Valencia, M.: Drug consumption among the student population of México City and its metropolitan area: Subgroups affected and the distribution of users. Bull. - Narc. 32:29-37, 1980.
25. Castro, M.E. y Maya, M.A.: Consumo de sustancias intoxicantes y tabaco en la población estudiantil de 14 a 18 años del Distrito Federal y zona metropolitana. Salud Pub. Méx. 24:565-574, 1982.
26. Medina-Mora, M.E., Ortíz, A., Caudillo, C. y López, S.: Inhalación deliberada de disolventes en un grupo de menores mexicanos. Salud Mental 5:77-81, 1982.
27. Medina-Mora, M.E. y Castro, M.E.: El uso de inhalantes en - México. Salud Mental 7:13-18, 1984.
28. Prockop, L.D.: Nervous system damage secondary to inhalation of industrial solvents, Sharp, C.W. and Carroll, L.T. editors. U.S. Department of Health, Education and Welfare, - Rockville, Maryland, 1978, pags 198-209.

29. Castro, M.E., Terroba, G. y Medina-Mora, M.E.: La distribución de los usuarios de drogas en diferentes tipos de consumidores de la población mexicana. *Salud Mental* 5:74-80, -- 1982.
30. Belsasso, G: Aspectos generales sobre inhalantes. *Cuad. -- Cient, CEMEF (Méx.)* 2:25-34, 1975.
31. Gutiérrez-Flores, R.R.: Solventes industriales. *Cuad. Cient. CEMEF (Méx.)* 2:35-48, 1975.
32. Mellan, I.: *Industrial solvents handbook*. Noyes Data Corporation, 1970, pages 1-5, 50, 123, 266, 293, 337.
33. Ikeda, M.: Supresión mutua de la oxidación implicada en el metabolismo de los componentes del tñner. En: *Inhalación voluntaria de disolventes industriales*. Contreras-Pérez, C.M., editor, Trillas, México, D. F., 1977, págs. 23-37.
34. Contreras, C.M., González-Estrada, M.T., Paz, C. y Fernández Guardiola, A.: Aspectos electrográficos y conductuales de la intoxicación crónica con disolventes industriales en gatos. En: *Inhalación voluntaria de disolventes industriales*. Contreras-Pérez, C.M. editor, Trillas, México, D. F. - 1977, págs. 104-124.
35. Costero, I. y Barroso-Miguel, R.: Alteraciones encontradas en gatos intoxicados experimentalmente con inhalación de disolventes industriales. En: *Inhalación voluntaria de disolventes industriales*. Contreras-Pérez, C.M., editor, Trillas, México, D.F., 1977, págs. 163-185.
36. Gómez, H., Lorenzana-Jiménez, M. y Capella, S.: Determinación de concentraciones sanguíneas de "thinner" por cromato

- grafía en fase de vapor. Rev. Soc. Quím. Méx. 23:82-87, ---  
1979.
37. Lorenzana-Jiménez, M., Labastida, C., Capella, S., Magos, G. A., y Amancio-Chassin, O.: Determinación de la composición de varias muestras de tiner por cromatografía en fase de vapor. VIII Congreso Nacional de farmacología, Monterrey, Nuevo León. México, 1984, pág. 92.
38. Massengale, O.N., Glaser, H.H., Lelievre, R.E., Dodds, J.B. and Klock, M.E.: Physical and psychologic factors in glue sniffing. N. Engl. J. Med. 269:1340-1344, 1963.
39. Bass, M.: Sudden sniffing death. J.A.M.A. 212:2075-2079, --  
1970.
40. Reinhardt, C.F., Azar, A., Maxfield, M.E., Smith, P.E. and Mullin, L.S.: Cardiac arrhythmias and aerosol "sniffing". - Arch. Environ. Health 22:265-279, 1971.
41. Hall, F.B. and Hine, C.H.: Trichloroethane intoxication: A report of two cases. J. Forensic Sci. 11:404-413, 1966.
42. Jacobziner, H. and Raybin, H.W.: Activities of the poison - control center: Ethylene dichloride poisoning. Arch. Pediat. 78:490-495, 1961.
43. Musclow, C.E. and Awen, C.F.: Glue sniffing: Report of a fatal case. Canad. Med. Ass. J. 104:315-319, 1971.
44. Watts, R.W.E.: Carbon tetrachloride poisoning. Lancet 1:66, 1950.
45. Winek, C.L., Collom, W.D. and Wecht, C.H.: Fatal benzene exposure by glue-sniffing. Lancet 1:683, 1967.

46. Winek, C.L., Wecht, C.H. and Collom, W.D.: Toluene fatality from glue-sniffing. *Pennsylvania Med.* 71:81, 1968.
47. Reynolds, A.K.: On the mechanism of myocardial sensitization to catecholamines by hydrocarbon anesthetics. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 62:183-198, 1984.
48. Aviado, D.M.: Toxicity of aerosols. *J. Clin. Pharmacol.* 15:86-104, 1975.
49. Taylor, G.J. and Harris, W.S.: Cardiac toxicity of aerosol propellants. *J.A.M.A.* 214:81-85, 1970.
50. Silverglade, A.: Aerosols and aerosol propellants in asthma. *J.A.M.A.* 215:118, 1971.
51. Jack, D.: Sniffing syndrome. *Br. Med. J.* 2:70-709, 1971.
52. Azar, A.: Cardiac toxicity of aerosol propellants, *J.A.M.A.* 215:1501-1502, 1971.
53. McClure, D.A.: Failure of fluorocarbon propellants to alter the electrocardiogram of mice and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22:221-230, 1972.
54. Egle, J.L., Putney, J.W. and Borzelleca, J.F.: Cardiac rate and rhythm in mice affected by haloalkane propellants. *J.A.M.A.* 222:786-789, 1972.
55. Taylor, G.J., Harris, W.S. and Bogdonoff M.D.: Ventricular arrhythmias induced in monkeys by the inhalation of aerosol propellants. *J. Clin. Invest.* 50:1546-1550, 1971.
56. Flowers, N.C. and Horan, L.G.: Nonanoxic aerosol arrhythmias. *J.A.M.A.* 219:33-37, 1972.
57. Belej, M.A., Smith, D.G. and Aviado, M.D.: Toxicity of aero

sol propellants on the respiratory and circulatory systems.

IV. Cardiotoxicity in the monkey. *Toxicology* 2:381-395, ---  
1974.

58. Harris, W.S.: Aerosol propellants are toxic to the heart. *J.A.M.A.* 223:1508-1509, 1973.
59. Aviado, D.M.: Farmacología de los inhalantes de abuso. En: *Inhalación voluntaria de disolventes industriales*. Contreras-Pérez, C.M., editor, Trillas, México, D.F., 1977, págs. 15-22.
60. Taylor, G.J. and Harris, W.S.: Glue sniffing causes heart block in mice. *Science* 170:866-868, 1970.
61. Hayden, J.W., Peterson, R.G. and Bruckner, J.V.: Toxicology of toluene (methylbenzene): Review of current literature. - *Clin. Toxicol.* 11:549-559, 1977.
62. Benignus, V.A.: Health effects of toluene: A review. *Neurotoxicology* 2:567-588, 1981.
63. Garriott, J. and Petty, C.S.: Death from inhalant abuse: Toxicological and pathological evaluation of 34 cases. *Clin. Toxicol.* 16:305-315, 1980.
64. Watson, J.M.: Morbidity and mortality statistics on solvent abuse. *Med. Sci. Law* 19:246-252, 1979.
65. Anderson, H.R., Dick, B., Macnair, R.S., Palmer, J.C. and Ramsey, J.D.: An investigation of 140 deaths associated with volatile substance abuse in the United Kingdom. *Hum. Toxicol.* 1:207-221, 1982.
66. King, G.S. Smialck, J.E. and Troutman, W.G.: Sudden death

- in adolescents resulting from the inhalation of typewriter correction fluid. J.A.M.A. 253: 1604-1606, 1985.
67. Anderson, H.R., Macnair, R.S. and Ramsey, J.D.: Deaths from abuse of volatile substances: A national epidemiological study. Br. Med. J. 290:304-307, 1985.
68. Paterson, S.C.: Plastic bag death a toluene fatality. Med. Sci. Law. 23:64-66, 1983.
69. Kirk, L.M.: Sudden death from toluene abuse. Ann. Emerg. Med. 13:68-69, 1984.
70. Cronk, S.L., Barkley, D.E. and Farrell, M.F.: Respiratory arrest after solvent abuse. Br. Med. J. 290:897-898, 1985.
71. Baker A.B., and Tichy, F.Y.: The effects of the organic solvents and industrial poisonings on the central nervous system. Metabolic and toxic disease of the nervous system. H. Merritt y C. Clarence. Eds. Baltimore: The Williams & Wilkins Co., 1953, pages 475-505.
72. Torres-Ruiz, A.: Manifestaciones clínicas en los usuarios y/o abusadores de volátiles inhalables. Cuad. Cient. CEMEF (Méx.) 2:73-84, 1975.
73. Pryor, G.T., Bingham, L.R., Reberte, C.S., Jensen, R.A., -- How, R.A. and Mitoma, C.: Biomedical studies on the effects of abused inhalant mixtures. National Institute on Drug Abuse, Rockville, Maryland, 1980, pages 145-197
74. Morvai, V., Hudák, A., Ungváry, G. and Varga, B.: ECG changes in benzene, toluene and xylene poisoned rats. Acta Med. Acad. Scient. Hung. 33:275-286, 1976.



75. Morvai, V. and Ungváry, G.: Effects of simultaneous alcohol and toluene poisoning on the cardiovascular system of rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 50:381-389, 1979.
76. Aviado, D.M.: Physiological and biochemical responses to specific groups of inhalants: Concluding remarks. Fed. Proc. 37:2508-2509, 1978.
77. Couri, D. and Milks, M.: Toxicity and metabolism of the neurotoxic hexacarbons n-hexane, 2-hexanone, and 2,5-hexanedione. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22:145,166, 1982.
78. Becker, C.E.: Acute methanol poisoning-"the blind drunk". West. J. Med. 135:122-128, 1981.
79. Waelbroeck, M., Robberecht, P., De Neef, P. and Christophe, J.: Multiple effects of short-chain alcohols on binding to rat heart muscarinic receptors. Biochem. J. 219:563-571, 1984.
80. Kamm, R.C.: Fatal arrhythmia following deodorant inhalation. For. Sci. 5:91-93, 1975.
81. Johns, T., Olson, B.: Experimental myocardial infarction. I. A method of coronary occlusion in small animals. Ann. Surg. 140:675-682, 1954.
82. Harris, A.: Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. Circ. 1:1318, 1950.
83. Selye, H., Bajusz, E., Grassos, S. and Mendell, P.: Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. Angiology 11:398-407, 1970.
84. Clark, C., Foreman, M.I., Kane, K.A., McDonald, E.M., Parrat,

- J.R.: Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental disrhythmias and for the determination of infarct size. *J. Pharmacol. Methods.* 3:357-368, 1980.
85. Eichbaum, F.W.: Screening of heart arrhythmic and anti-arrhythmic drugs in the male albino rat. *Basic. Res. Cardiol.* 68: 73, 1973.
86. Van Citters, R.L., Franklin, D. L. and Rushmer, R. F.: Left ventricular dynamics in dogs during anesthesia with alpha-chloralose and sodium pentobarbital. *Am. J. Cardiol.* 13:349-354, 1964.
87. Ruffy, R., Lovelace, D. E., Knoebel, S.B. and Zipes D. P.: Influence of secobarbital and a-chloralose, and of vagal and sympathetic interruption, on left ventricular activation after acute coronary artery occlusion in the dog. *Circ. Res.* 48:884-894, 1981.
88. Duchene-Marullaz, P., Fabry-Delaigue, R., Yueorguier, G. and Kantelip, J. P.: Influence of chloralose and pentobarbitone sodium on atrioventricular conduction in dogs. *Br. J. Pharmac.* 77:309-317, 1982.
89. Schwartz, P. J. and Vanoli, E.: Cardiac arrhythmias elicited by interaction between acute myocardial ischemia and sympathetic hyperactivity: A new experimental model for the study of antiarrhythmic drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3:1251-1259, 1981.
90. Euler, D.E., Nattel, S., Spear, J.F., Moore, N.E. and Scanlon, P.J.: Effect of sympathetic tone on ventricular arrhythmias.

- mias during circumflex coronary occlusion. *Am. J. Physiol.* 249: H1045- H1050, 1985.
91. Forfar, J. C., Russel, D.C. and Riemersma, R. A.: Control of myocardial catecholamine release during acute ischemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7(Suppl. 5): S33-S39, 1985.
  92. Campbell, C. A. and Parratt, J. R.: The effect of B-adrenoceptor blocking agents, with differing ancillary properties, on the arrhythmias resulting from acute coronary artery ligation in anaesthetized rats. *Br. J. Pharmacol.* 79:939-946, 1983.
  93. Abrahamsson, T., Almgren, O. and Carlsson, L.: Ischemia-Induced release of myocardial noradrenaline. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7(suppl. 5): S19-S22, 1985.
  94. Parratt, J. R.: Beta-adrenoceptor blockade and early post infarction arrhythmias, in: *The clinical impact of beta-adrenoceptor blockade, an international symposium.* eds. D. M. Burly and G. F. B. Bidwood Ciba, Horsham, 1981, pag. 29.
  95. Nahum, L. H. and Hoff, H. E.: The mechanism of sudden death in experimental acute benzol poisoning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 50:336-345, 1934.
  96. Au, T. L. S., Collins, G. A., Harvie, C. J. and Walker, M. J. A.: The actions of prostaglandins  $I_2$  and  $E_2$  on arrhythmias produced by coronary occlusion in the rat and dog. *Prostaglandins* 18:707-720, 1979.
  97. Macleod, B. A., Augereau, P. and Walker, J. A.: Effects of halothane anesthesia compared with fentanyl anesthesia and no anesthesia during coronary ligation in rats. *Anesthesiology*

gy 58:44-52, 1983.

98. Au, T. L. S., Collins, G. A., Macleod, B. A. and Walker, J. A.: Effects of prostaglandin  $E_2$ , propranolol and nitroglycerine with halothane, pethidine or pentobarbitone anesthesia on arrhythmias and other responses to ligation of a coronary artery in rats. Br. J. Pharmacol. 79:929-937, 1983.
99. Coker, S. J. and Parratt, J. R.: The effects of prostaglandins  $E_2$ ,  $F_2\alpha$ , prostacyclin, flurbiprofen and aspirin on arrhythmias resulting from coronary artery ligation in anesthetized rats. Br. J. Pharmacol. 74:12-14, 1981.
100. Kane, K. A., McDonald, F. M. and Parratt, J. R.: What pharmacological properties are necessary for the prevention of early postinfarction ventricular dysrhythmias. Br. J. Pharmacol. 72: S12-S13, 1981.
101. Kane, K. A., McDonald, F. M. Parratt, J. R., Timmer C. and Vink, J.: Antiarrhythmic effects of Org 6001 in rats: correlation with plasma and tissue drug concentrations. Br. J. Pharmacol. 75:319-323, 1982.
102. Marshall, R. J., Muir, A. W. and Winslow, E.: Comparative antidysrhythmic and haemodynamic effect of orally or intravenously administered mexiletine and Org 6001 in the anaesthetised rat. Br. J. Pharmacol. 74:381-388, 1981.
103. Kane, K. McDonald, F. and Parratt, J. R.: Coronary artery ligation in anaesthetized rats as a model for the assessment of antidysrhythmic activity: The effects of lignocaine, propranolol and Org 6001. Br. J. Pharmacol. 66:463-464, 1979.

104. Harken, A. H., Sinson, M. B., Haselgrove, J., Wetstein, L., Harden III, W. R. and Barlow, C. H.: Early ischemia after - complete coronary ligation in the rabbit, dog, pig and monkey. *Am. J. Physiol.* 241: H202-H210, 1981.
105. Scherlag, B. J., Helfant, R. H., Haft, J. I. and Damato, A. N.: Electrophysiology underlying ventricular arrhythmias due to coronary ligation. *Am. J. Physiol.* 219:1665-1671, 1970.
106. Chadda, K. D., Banka, V. S., Helfant, R. H.: Rate dependent-ventricular ectopia following acute coronary occlusion. The concept of an optimal antiarrhythmic heart rate. *Circulation* 49:654-658, 1974.
107. Norris, R. M., Mercer, C. J., Yeates, S. E.: Sinus rate in acute myocardial infarction. *Br. Heart. J.* 34:901-904, 1972.
108. Epstein, S. E., Goldstein, R. E., Redwood, D. R., Kent, K. K. and Smith, E. R.: The early phase of acute myocardial infarction: Pharmacologic aspects of therapy. *Ann. Intern. Med.* 78:918-923, 1973.
109. Vassalle, M., Greenspan, K. and Brian, F. H.: An analysis of arrhythmias induced by ouabain in intact dogs. *Circulat. Res.* 13:132-148, 1963.
110. Hope, R. R., Williams, D. O., El-sherif, N., Lazzara, R. and Scherlag, B. J.: The efficacy of antiarrhythmic agents during acute myocardial ischemia and the role of heart rate. *Circulation* 50:507-514, 1974.
111. Kane, K. A. and Winslow E.: Antidysrhythmic and electro-physiological effects of a new antianginal agent, bepridil. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2:193-203, 1980.

112. Marshall, R. J., Muir, A. W. and Winslow, E.: Development of a severe model of early coronary artery ligation-induced dysrhythmias in the anaesthetized rat. *Br. J. Pharmacol.* 73:951-959, 1981.
113. Fagbemi, O. and Parratt, J. R.: Calcium antagonist prevent early post-infarction ventricular fibrillation. *Eur. J. Pharmacol.* 75:179-185, 1981.
114. Vaughan-Williams, E. M.: Electrophysiological basis for a rational approach to antidysrhythmic drug therapy. *Adv. Drug. Res.* 9:69-101, 1974.
115. Matsuda, K., Hoshi, T. and Kameyama, S.: Effects of aconitine on the cardiac membrane potential of the dog. *Jap. J. Physiol.* 9:419-429, 1959.
116. Millar, J. S. and Vaughan-Williams, E. M.: Differential actions on rabbit nodal, atrial, Purkinje cell and ventricular potentials of meperone a brady-cardiac agent delaying repolarization: Effects of hypoxia. *Br. J. Pharmacol.* 75:109-121, 1982.
117. Hukovic, S. and Stankovic, D.: Dual action of benzene, toluene, phenol and aniline on isolated organs. *Yugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta.* 4:283-288, 1968.
118. Holmberg, B., Jakobson, I. and Malmfors, T.: The effect of organic solvents on erythrocytes during hypotonic hemolysis. *Environ. Res.* 7:193-205, 1974.
119. Noller, C. R.: Chemistry of organic compounds. 3rd ed. Philadelphia: NB Saunders, 1965, pags. 466, 473, 596.
120. Sherwood, R. J.: Ostwald solubility coefficients of some -

- industrially important substances. Br. J. Ind. Med. 33:106-107, 1976.
121. Sato, A. and Nakajima, T.: Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. Br. J. Ind. Med. 36:231-234, 1979.
122. Morgan, A., Black, A. and Belcher, D. R.: Studies on the absorption of halogenated hydrocarbons and their excretion in breath using  $^{38}\text{Cl}$  tracer techniques. Ann. of Occup. Hygiene 15:273-282, 1972.
123. Fishbein, L.: An overview of environmental and toxicological aspects of aromatic hydrocarbons. I. Benzene. Sci. Total. Environ. 40:189-218, 1984.
124. Streitwieser, A. and Heathcock C. H.: Introduction to organic chemistry 2nd. ed. Macmillan Publishing Co., Inc. New York, 1981, Pags. 637-689.
125. Korpela, M., Vapaatalo, H. and Thati, H.: Effect of toluene on the hemolytic resistance of rat erythrocytes. Toxicol. Lett. 17:253-257, 1983.
126. Korpela, M. and Tahti, H.: Follow-up the antihemolytic effect of toluene inhalation in rats. Toxicol. Lett. 21:15-19, 1984.
127. Seeman, P. M.: The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. Pharmacol. Rev. 24:583-655, 1972.
128. Pyykko, K., Tahti, H. and Vapaatalo, H.: Toluene concentrations in various tissues of rats after inhalation and oral administration. Arch. Toxicol. 38:169-176, 1977.
129. Chi-Sung Zee-Cheng, Muller, C. E. and Gibbs, H. R.: Toluene

- sniffing and severe sinus bradycardia. *Ann. Intern. Med.* - 103:482, 1985.
130. Watanabe, A. M. and Bailey, J. C.: The role of the autonomic central nervous system in mediating and modifying the action of cardiac antiarrhythmic drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 432:90-102, 1984.
131. Zaza, A. and Schwartz, P. L.: Role of the autonomic nervous system in the genesis of early ischemic arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7(Supp. 5): S8-S12, 1985.
132. Baum, T. and Shropshire: Inhibition of efferent sympathetic nerve activity by 5-hydroxytryptophan and centrally administered 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacol.* 14:227-223, 1975.
133. Lehnert, H., Lombardi, F., Verrier, R. L., Lown, B. and Wurtman, R. J.: Suppression of cardiocardiac sympathetic reflexes during myocardial ischemia by increasing central serotonergic neurotransmission (abstr). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2:696, 1983.
134. Blatt, Ch. M., Rabinowitz, S. H. and Lown, B.: Central serotonergic agents raise the repetitive extrasystole threshold of the vulnerable period of the canine ventricular myocardium. *Circ. Res.* 44:723-730, 1979.
135. Jacobs, B. L.: An animal behaviour model for studying central serotonergic synapses. *Life Sci.* 19:777-786, 1976.
136. Yamawaki, S., Segawa, T. and Sarai, K.: Effects of acute and chronic toluene inhalation on behavior and (<sup>3</sup>H)-serotonin binding in rat. *Life Sci.* 30:1997-2002, 1982.
137. Arora, R. C. and Meltzer, H. Y.: In vitro effect of phency-



clidine and other psychomotor stimulants on serotonin uptake in human platelets. Life Sci. 27:1607-1613,1980.