

11205

ISSN 0020-3785

# ARCHIVOS *del* INSTITUTO *de* CARDIOLOGIA *de* MEXICO



0346595-

AÑO 60. VOL 60 NUMERO 4 JULIO-AGOSTO 1990



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 esta 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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: DR. JUAN JESUS

ALCANTARA BERNA

FECHA: 4-AGOSTO-05

FIRMA: 

# EFFECTOS DE LA CIPROHEPTADINA SOBRE LAS CARACTERISTICAS ELECTROFISIOLÓGICAS DEL NODO SINUSAL, MIÓCITOS VENTRICULARES AISLADOS Y MUSCULO PAPILAR DEL CORAZON DE COBAYO

361

Adriana Santillán, Juan Almanza, Fermín Valenzuela.

## RESUMEN

La ciproheptadina es un antagonista de los receptores serotoninérgicos  $S_1$  e histaminérgicos  $H_1$ , al que se le reconocen efectos cardiovascular, entre los que sobresalen una vasodilatación periférica y un efecto cronotrópico negativo. Se ha sugerido que la ciproheptadina junto con otros agentes antiserotoninérgicos ejerce estos efectos por bloqueo del canal de calcio. Para explorar esta posibilidad, se estudiaron los efectos de este fármaco sobre el nodo sinusal, miocitos ventriculares aislados del corazón del cobayo y sobre la actividad eléctrica y mecánica del músculo papilar. Los estudios se realizaron con las técnicas convencionales de registro de la actividad bioeléctrica intracelular y de tensión isométrica. Se estudiaron dosis desde 0.25  $\mu$ M hasta 1.0  $\mu$ M. Se encontró que la ciproheptadina provocó: en nodo sinusal; a) una inhibición de la actividad espontánea; b) una disminución de la velocidad máxima de despolarización; c) un acortamiento de la duración del potencial de acción y d) una caída del nivel de la meseta. En miocitos ventriculares aislados; a) una disminución de la velocidad de despolarización; b) una caída del nivel de la meseta y c) un acortamiento del potencial de acción. En músculo papilar se produjo; a) una disminución de la tensión y b) una caída de la meseta. Todos los efectos, dependientes de la dosis, son concordantes con un bloqueo de los canales de calcio.

## SUMMARY

EFFECTS OF CYPROHEPTADINE ON THE ELECTRICAL SUBSISTEM PROPERTIES OF THE SINUS NODE, VENTRICULAR MYOCYTES AND PAPILLARY MUSCLE OF GUINEA PIG.

Cyproheptadine is an antagonist of  $S_1$  serotoninergic and  $H_1$  histaminergic receptors, with a well known cardiovascular activity, mainly vasodilation and a negative chronotropic effect. It has been suggested that cyproheptadine as other antiserotoninergic drugs act by blocking the calcium channel. In order to explore this possibility the actions of this drug were studied in several cardiac preparations: sinus node, isolated ventricular myocytes and papillary muscle from guinea-pig's heart. The experiments were performed using the conventional recording techniques of intracellular electrical activity and isometric tension. Doses from 0.25  $\mu$ M to 1.0  $\mu$ M were studied. The main findings were; in sinus node; a) inhibition of automatic activity, b) a decrease in the upstroke, c) a decrease in the plateau level, and d) a shortening of the action potential. In isolated ventricular myocytes; a) a decrease in the rate of depolarization, b) a decrease in the plateau level and c) a shortening of the action potential. In the papillary muscle; a) a decrease in tension and b) a shortening of the action potential. All the effects observed were dose dependent and agree with a blockade of the calcium channel.

## RESUME

EFFETS DE LA CIPROHEPTADINE SUR LES CARACTERISTIQUES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DU NOEUD SINUSAL, LES MYOCYTES VENTRICULAIRES ET DU MUSCLE PAPILLAIRE DU COEUR DE COBAYE.

La ciproheptadine est un antagoniste des récepteurs serotoninérgiques  $S_1$  et histaminérgiques  $H_1$ , à qui on attribue des effets cardiovasculaires, surtout la vasodilatation périphérique et l'effet chronotrope négatif. On croit que cette substance, aussi bien que d'autres agents antiserotoninérgiques, produit ces effets par bloc du canal de calcium. Afin d'examiner cette possibilité, on étudia les effets de ce médicament sur le nœud sinusal, les myocytes ventriculaires isolés du cœur de cobaye et sur l'activité électrique et mécanique du muscle papillaire. Ces études furent réalisées suivant les techniques conventionnelles de l'enregistrement de l'activité bioélectrique endocellulaire et de la tension isométrique. On employa des doses de 0.25  $\mu$ M jusqu'à 1.0  $\mu$ M. Dans le nœud sinusal, la ciproheptadine provoqua; a) une inhibition de l'activité spontanée, b) une diminution de la vitesse maximale de dépolarisation; c) une réduction de la durée du potentiel d'action et d) une chute du niveau du plateau. Dans les myocytes ventriculaires isolés, on observa; a) une moindre vitesse de dépolarisation, b) une chute du niveau du plateau et c) une réduction de la durée du potentiel d'action. Dans le muscle papillaire, il se produisit; a) une diminution de la tension et b) une chute du plateau. Tous ces effets de la ciproheptadine, dépendants de la dose employée, permettent d'envisager un bloc des canaux de calcium.

## INTRODUCCION

La ciproheptadina es una sustancia capaz de bloquear receptores serotoninérgicos e histaminérgicos;<sup>1</sup> su capacidad de bloqueo ha sido demostrada en diversas situaciones experimentales. Se ha postulado también que esta sustancia es capaz de ejercer un efecto anticolinérgico significativo.<sup>2</sup>

Varios autores han demostrado la especificidad del bloqueo de la ciproheptadina sobre los receptores serotoninérgicos en el aparato cardiovascular.<sup>3</sup> Asimismo se ha postulado que las respuestas taquicardizantes y vasodpressoras inducidas por la serotonina en algunas especies eran bloqueadas directamente por la ciproheptadina. Además, Hageman y col.<sup>4</sup> reconocieron la capacidad antihipertensiva de la ciproheptadina, característica que comparte con otros bloqueadores de la serotonina como la ketanserina y la mianserina.<sup>5</sup>

Recientemente se han publicado datos que sugieren que la ciproheptadina, al igual que otras sustancias antiserotoninérgicas, es capaz de inducir respuestas hipotensoras y bradicardizantes también en otras especies como el perro. Esto ha sido interpretado por varios autores como secundario a un bloqueo de los efectos que la serotonina puede provocar en los mecanismos de control tanto centrales como periféricos, ya que la serotonina, la histamina y la acetilcolina, tienen un papel regulador en ambos sistemas.<sup>6</sup>

Se ha encontrado también evidencia de que la ciproheptadina interfiere en otros sistemas y se ha observado que es capaz de inhibir la secreción de insulina,<sup>7</sup> de disminuir la fuerza de contracción en taenia coli de cobayo<sup>8</sup> y en el músculo uterino.<sup>7</sup> Estos hallazgos, obtenidos en preparaciones *in vitro* en las que los mecanismos de control no están presentes, condujeron a Winquist y su grupo<sup>9</sup> a sugerir como un posible mecanismo de acción de la ciproheptadina el bloqueo del canal de calcio tanto en las células del músculo liso vascular, como en las del músculo cardíaco. Ellos realizaron una serie de experimentos en donde estudiaban la capacidad de la ciproheptadina para antagonizar la restauración de la contractilidad inducida por isoproterenol en músculos papilares de conejo despolarizados con potasio alto y para provocar un efecto inotrópico negativo en preparaciones normalmente polarizadas y compararon los efectos de esta droga con los del verapamil, el diltiazem y la nifedipina. Sin embargo, sus resultados pueden ser interpretados también como un efecto antiadrenérgico de la ciproheptadina. En resumen, se puede decir que existe un posible mecanismo de acción de la ciproheptadina que involucra el bloqueo de los canales de calcio, pero que hasta el momento no se encuentra bien demostrado, en preparaciones cardíacas, por lo que el propósito del presente trabajo es el estudiar en diversas preparaciones

la eficiencia de esta sustancia para bloquear la entrada de calcio a las células cardíacas.

## MATERIAL Y METODOS

### *Nodo sinusal*

Los experimentos se realizaron en nodo sinusal aislado del corazón de cobayo, que se obtenía después de sacrificar al animal por desnucamiento. Se realizaba una toracotomía esternal media y se extraía el corazón junto con los grandes vasos, con el objeto de no lesionar el nodo que se encuentra localizado en la parte superior de la aurícula derecha, junto a la desembocadura de la vena cava superior. Una vez extraído el corazón, se realizaba una disección de las aurículas, las que se colocaban en una cámara con solución de Tyrode modificada y se procedía a la disección del nodo, que se caracteriza por ser una estructura semitransparente, redonda y con una apariencia nacarada. Una vez extraído el nodo sinusal, éste se transfería a una cámara de tejidos aislados con perfusión constante de solución de Tyrode modificada a una temperatura de 37°C.

La actividad eléctrica del nodo sinusal se registraba con microelectrodos de vidrio convencionales llenos con una solución de KCl 3M, con resistencias que estaban entre los 40 y 70 megaohms, acoplada a un preamplificador de alta impedancia de donde se sacaba la señal a la pantalla de un osciloscopio para ser fotografiada.

### *Miocitos ventriculares*

Los miocitos ventriculares se obtuvieron mediante disociación enzimática la que brevemente se describe a continuación: Se perfunde el corazón de cobayo mediante una cánula insertada en la raíz de la aorta en un sistema tipo Langendorff, primero con una solución nominalmente libre de calcio con el propósito de separar los nexos (uniones de baja resistencia eléctrica intercelulares); inmediatamente después se perfunde el corazón con una solución de colagenasa, con el objeto de romper el tejido conectivo. Después de esta perfusión, el corazón se desmonta del sistema, se corta en pedazos de aproximadamente 1 mm<sup>3</sup> y se somete a agitación mecánica. Las células así obtenidas se incuban por dos horas en una solución rica en sustratos metabólicos, con el propósito de conferir a las células una resistencia a la presencia de calcio extracelular, sin que se presente el fenómeno conocido como la paradoja del calcio. Las células se transfieren a una cámara de perfusión constante, que se encuentra colocada en la platina de un microscopio invertido. Los registros de la actividad eléctrica se realizan mediante microelectrodos de vidrio convencionales que se encuentran acoplados a un preamplificador de alta impedancia con un puente acoplado, que permite la estimulación y registro simultáneo a través del microelectrodo.<sup>9</sup>

Con el propósito de estudiar los efectos de la

ciproheptadina sobre el canal lento de estas células, se empleó una solución de Tyrode modificada, que contenía una concentración de potasio de 15.4 mM. Con esta concentración de potasio, la membrana celular se despolariza a un nivel de  $-55$  mV, en el que se encuentran inactivados los canales de sodio, por lo que la despolarización de dichas células inducida por estimulación eléctrica, es debida a la activación de los canales lentos.<sup>10</sup>

#### Músculos papilares

Los músculos papilares se obtenían de la misma manera que el nodo sinusal, sólo que en este caso se aislaban los ventrículos para disecar dichas estructuras. La actividad eléctrica también se registró de la misma forma que en el nodo sinusal. La actividad mecánica se registró por medio de un transductor conectado a un polígrafo, de donde se sacaba la señal a la pantalla de un osciloscopio para ser también fotografiada. Los músculos papilares se estimularon eléctricamente mediante electrodos extracelulares a frecuencia y voltaje constante.

#### Soluciones

La composición de las soluciones empleadas fue:

- 1.- Solución de Tyrode: NaCl 136.9; KCl 5.0; NaHCO<sub>3</sub> 11.9; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.4; MgCl<sub>2</sub> 1.0; CaCl<sub>2</sub> 1.8; Glucosa 10; HEPES 10; pH ajustado a 7.4.
- 2.- Solución libre de Calcio: NaCl 100; KCl 10; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2; MgSO<sub>4</sub> 5; Glucosa 20; Taurina 50; HEPES 10; pH ajustado a 6.9.
- 3.- Solución de enzimas: (mg x ml de Ca libre): Colagonsa 1.0; Albumina 10.
- 4.- Solución de KB (rica en sustratos metabólicos): KCl 100; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 25; EGTA 0.5; piruvato 5.0; taurina 20; glucosa 20; succinato 5.0; creatina 5.0; MgSO<sub>4</sub> 5.0; pH ajustado a 6.9.

## RESULTADOS

### a) Propiedades electrofisiológicas del nodo sinusal

Dado que la despolarización del nodo sinusal es un proceso dependiente de la entrada de calcio y que la frecuencia de disparo espontánea es una función que también depende de la entrada de calcio, se decidió estudiar los efectos de la ciproheptadina sobre la actividad eléctrica del nodo sinusal.

La *figura 1* muestra los efectos de una dosis de ciproheptadina de  $1.0 \mu\text{M}$  sobre los potenciales de acción del nodo sinusal. En la sección superior, se observan los registros obtenidos en condiciones control, en donde se puede apreciar la ritmicidad del disparo y la morfología típica del potencial de acción de una célula sinusal. La sección inferior izquierda, muestra el registro obtenido a los 40 min después de iniciada la perfusión con ciproheptadina y se observa una caída en la pendiente

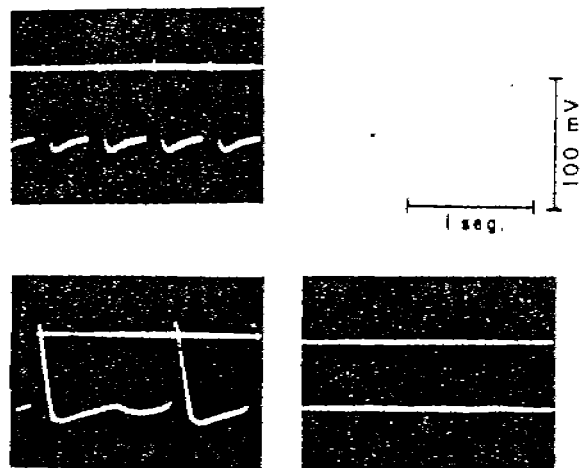


Fig. 1. Efectos de la ciproheptadina sobre la actividad espontánea del nodo sinusal. La sección superior izquierda representa las condiciones de control. La inferior izquierda, los efectos de  $1.0 \mu\text{M}$  de ciproheptadina a los 40 min de exposición. La sección inferior derecha se obtuvo a los 45 min y se observa el paro sinusal.

de la fase 4 del potencial de acción con la consiguiente disminución de frecuencia de disparo y un decremento en la amplitud del potencial de acción. La sección inferior derecha, muestra el registro obtenido a los 45 min de perfusión y se observa la inhibición total de la actividad automática.

Los efectos de la ciproheptadina sobre los diversos parámetros del potencial de acción del nodo sinusal, fueron dependientes de la dosis como se muestra en la *figura 2*. Las gráficas de la *figura 2* muestran las curvas dosis-respuesta de la ciproheptadina sobre la amplitud del potencial de acción (gráfica superior izquierda), la velocidad máxima de despolarización ( $dV/dt$ ) (gráfica superior derecha), la pendiente de la fase 4 o prepotencial de marcapaso (gráfica inferior izquierda) y sobre la longitud de ciclo básico (gráfica inferior derecha). Se puede observar que la amplitud del potencial de acción no sufre ningún cambio con las dosis más pequeñas, aunque se aprecia una importante caída con la dosis de  $1.0 \mu\text{M}$ . Por otro lado, la velocidad de despolarización disminuye gradual y significativamente conforme se aumenta la concentración de la droga; es importante señalar que no se obtuvo este parámetro con las dosis más altas por el paro sinusal que se produjo. Por otro lado la pendiente de la fase 4 tampoco se modifica con las dosis bajas y sólo se aprecia una discreta disminución con la dosis de  $1 \mu\text{M}$ . En lo que se refiere a la longitud de ciclo básico se puede observar una disminución dependiente de la dosis, hasta que con la dosis más alta se observa ya un paro sinusal.

Hasta aquí, los resultados obtenidos sugieren que la ciproheptadina actúa como bloqueador de

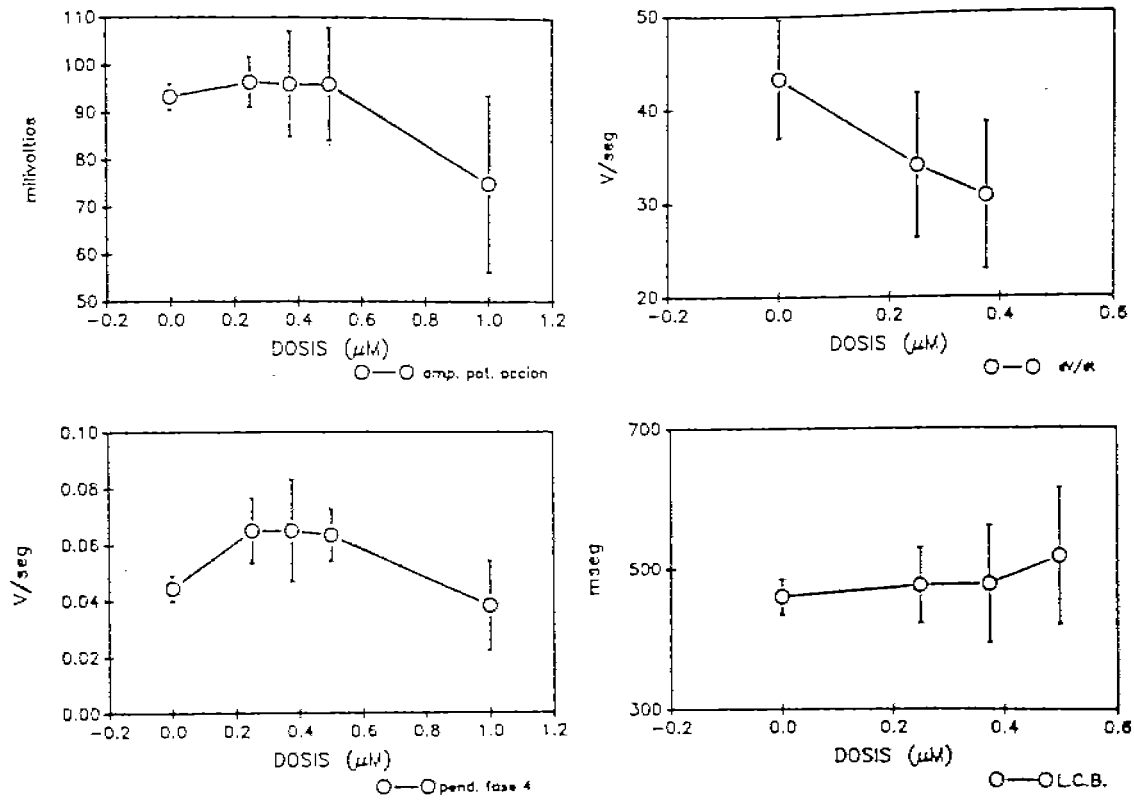


Fig. 2 Curvas dosis-respuesta de la ciproheptadina sobre la amplitud del potencial de acción (superior izquierda), la velocidad máxima de despolarización (superior derecha),

la pendiente de la fase 4 (inferior izquierda) y longitud de ciclo básico (inferior derecha).

calcio, ya que se sabe que tanto la fase de despolarización diastólica, como la despolarización rápida del nodo sinusal, son mediadas por los canales de calcio.

*b) Propiedades electrofisiológicas del miocito ventricular aislado*

En seguida, se decidió realizar una serie de experimentos en miocitos ventriculares aislados, que permiten efectuar registros electrofisiológicos con un alto grado de fidelidad en los resultados, con el objeto de estudiar la capacidad bloqueadora que la ciproheptadina tiene sobre los canales lentos.

La figura 3 muestra los potenciales de acción obtenidos con una dosis de ciproheptadina de 1.0  $\mu\text{M}$ . Se trata de una figura compuesta en donde se observa un potencial de acción lento obtenido en presencia de una concentración de 15 mM de KCl, en condiciones de control y se superpone el potencial obtenido a los 5 min de perfusión, con sus respectivas ramas de subida. Se puede observar que la droga provoca, a esta dosis, una disminución en la amplitud del potencial de acción así como un acortamiento significativo de la duración del mismo. En lo que se refiere a la rama de subida, se puede ver con toda claridad que existe una disminución importante en la velocidad de

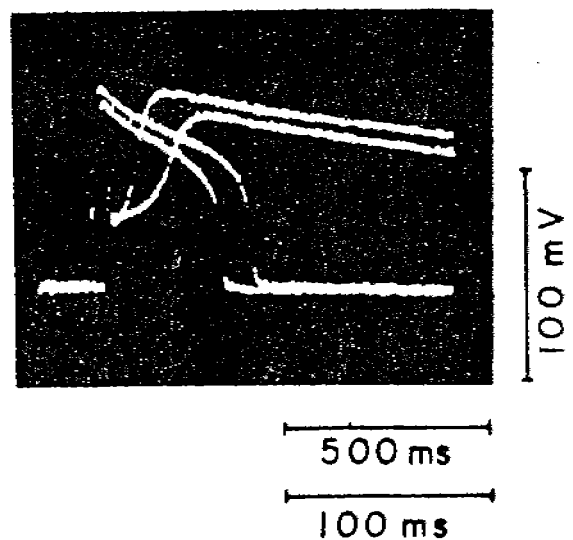


Fig. 3 Registros de potenciales de acción lentos, obtenidos en presencia de KCl 15.0 mM, con sus respectivas ramas de subida en condiciones control (registro más largo y rama de subida más rápida) y los efectos de 1.0  $\mu\text{M}$  de ciproheptadina a los 5 min de perfusión sobre una célula ventricular aislada.

despolarización y también se puede corroborar el decremento en la amplitud que se observó en el potencial de acción. El potencial de reposo no se modifica. El potencial de acción lento, obtenido de una célula despolarizada, se genera por la activación de los canales lentos. La rama de subida se debe a la entrada de iones de calcio. Así la disminución de la velocidad de despolarización, de la amplitud del potencial de acción y el acortamiento de la meseta, son signos indirectos pero fidedignos de un bloqueo en la entrada de calcio provocado por la ciproheptadina.

La figura 4 organizada de igual forma que la anterior, muestra el curso temporal del efecto de la misma dosis de  $1.0 \mu\text{M}$  de ciproheptadina. Se muestran los registros control y los obtenidos a los 5 y 9 min de perfusión con la droga: en la sección superior, los potenciales de acción y, en la inferior, las ramas de subida correspondientes, en donde se observa la progresión de los efectos. En las ramas de subida obtenidas a los 5 y 9 min de perfusión se nota ya claramente la disminución en la velocidad de despolarización inducida por el compuesto.

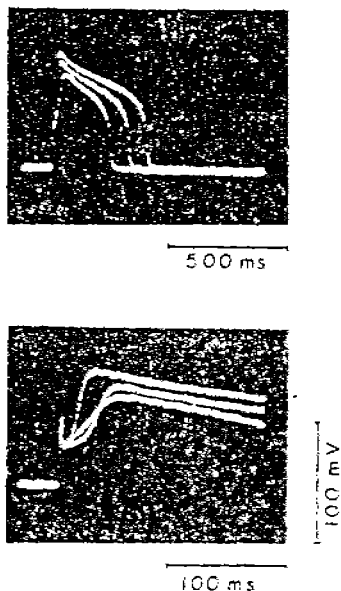


FIG. 4 Curso temporal del efecto de una dosis de  $1.0 \mu\text{M}$  de ciproheptadina. Los registros superiores corresponden a los potenciales de acción, y los inferiores a sus respectivas ramas de subida, de un miocito ventricular. El registro control es el más largo y la rama de subida más rápida. Los registros se obtuvieron a los 5 y 9 minutos de exposición al fármaco.

La figura 5 muestra los efectos de 3 diferentes dosis de ciproheptadina y se contrastan con los registros obtenidos en condiciones de control. En la sección superior se observan los registros que

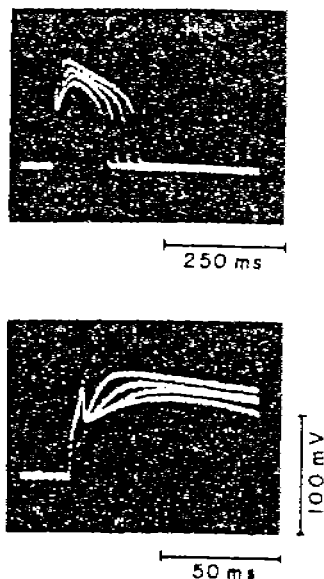


FIG. 5 Efectos de tres diferentes dosis de ciproheptadina ( $0.3$ ,  $0.6$  y  $1.0 \mu\text{M}$ ), sobre el potencial de acción (registros superiores) y sus respectivas ramas de subida (registros inferiores) de un miocito ventricular. El registro control corresponde al potencial de acción más largo y a la rama de subida más rápida. Todos los registros fueron obtenidos después de 8 min de perfusión con las distintas dosis.

muestran los potenciales de acción y, en la inferior, las ramas de subida correspondientes. Las dosis empleadas fueron:  $0.3$ ,  $0.6$  y  $1.0 \mu\text{M}$ . Todos los registros fueron obtenidos a los 8 min de perfusión con las dosis distintas y corresponden a la misma célula. Se puede observar que tanto la disminución en la amplitud, como el acortamiento en la duración y la caída en la velocidad de despolarización se hacen más notables conforme se aumenta la concentración de la sustancia en el baño de perfusión.

La gráfica que se observa en la figura 6 muestra los efectos de las dosis anteriores de ciproheptadina sobre la amplitud del potencial de acción (círculos blancos), la duración del potencial de acción al 50% de la repolarización (círculos negros) y la velocidad de despolarización (triángulos). Se puede observar que todos los parámetros sufren una disminución en forma dependiente de la dosis, la velocidad de despolarización es el parámetro que más se afecta. Cabe recordar que tanto la magnitud de la velocidad de despolarización como la duración de la fase de meseta y la amplitud del potencial de acción, dependen en este tipo de potenciales lentos, de la activación de los canales de calcio.

Los resultados obtenidos inicialmente para caracterizar los efectos que la ciproheptadina tiene sobre el nodo sinusal y miocitos ventriculares, nos sugirieron que esta droga actúa como bloqueador de calcio.

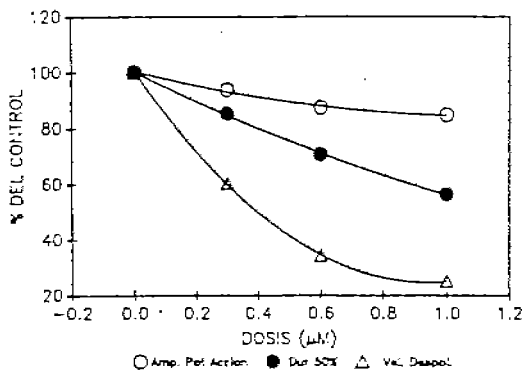


Fig. 6 Curvas dosis-respuesta de la ciproheptadina, sobre la amplitud del potencial de acción (círculos), la duración del potencial de acción al 50% de la repolarización (puntos) y sobre la velocidad de despolarización (triángulos). Estos resultados son el promedio de 5 experimentos realizados en miocitos ventriculares.

*c) Propiedades electromecánicas del músculo papilar*

Como se sabe, uno de los factores más importantes en la fisiología cardíaca, dependientes de calcio, es la contracción. El calcio que penetra por los canales lentos además de participar de manera directa en el proceso contráctil, dispara la liberación de calcio de las fuentes intracelulares. Así la medición de la tensión desarrollada por el músculo cardíaco es un parámetro que expresa los cambios en los movimientos de calcio. Si se hace la correlación del fenómeno mecánico con el evento eléctrico, se puede profundizar un poco más en los procesos involucrados. Dado lo anterior, se decidió realizar una serie de experimentos en músculo papilar y realizar registros simultáneos de la actividad eléctrica y mecánica.

La figura 7 muestra los efectos obtenidos con ciproheptadina (1.0 µM), sobre el potencial de acción y la fuerza de contracción del músculo papilar. En la sección A, se observan los registros obtenidos en condiciones control y, en la B, se observan los efectos producidos por ciproheptadina. Se ve una caída de la meseta del potencial de acción, por lo que disminuye la duración al 50% y se puede apreciar la disminución franca de la fuerza de contracción a los 40 min después de la perfusión de este fármaco.

La gráfica que se muestra en la figura 8 representa los efectos de la ciproheptadina sobre el potencial de reposo, el dV/dt, la duración del potencial de acción al 50% de la repolarización y la tensión. En dicha gráfica, se observa que mientras el potencial de reposo no se modifica con ninguna de las concentraciones de ciproheptadina utilizadas, el dV/dt sufre un incremento significativo. Por otro lado, tanto la duración del potencial de acción como la tensión decrecen en función de la concentración, de una forma para-

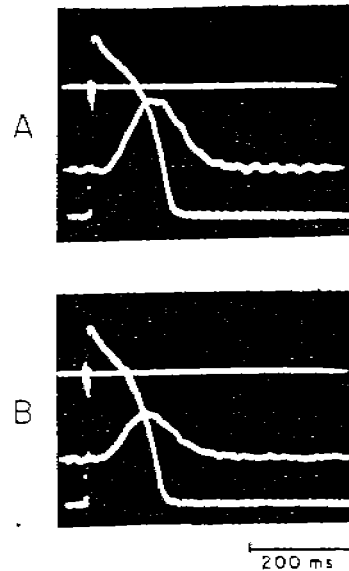


Fig. 7 Efectos de la ciproheptadina (1.0 µM) sobre el potencial de acción y la tensión isométrica del músculo papilar. El registro superior corresponde a las condiciones de control y el inferior fue obtenido a los 40 min de perfusión con la droga.

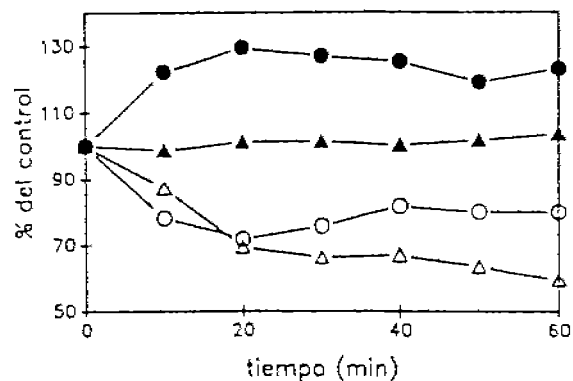


Fig. 8 Curso temporal del efecto de 1.0 µM de ciproheptadina sobre el potencial de reposo (triángulos llenos), el dV/dt (puntos), la duración del potencial de acción al 50% de la repolarización (círculos) y sobre la tensión activa (triángulos vacíos) del músculo papilar.

lela, lo que sería de esperarse dado que ambos procesos son afectados por la entrada de calcio a través de los canales lentos.

• DISCUSION Y CONCLUSIONES

La actividad cardiovascular de los antagonistas serotoninérgicos ha sido descrita desde hace muchos años; sin embargo, se ha postulado que su principal mecanismo de acción es central, actuando en los centros reguladores de la actividad vasomotora y autonómica. Hasta el momento se

han estudiado una gran serie de medicamentos antiserotoninérgicos como agentes antihipertensivos. En varias publicaciones se ha postulado ya la posibilidad de que uno de sus variados mecanismos pudiera ser un bloqueo de la entrada de calcio.<sup>8</sup> El hecho de que los antagonistas de la serotonina fueran capaces de bloquear respuestas taquicárdicas en diferentes condiciones experimentales, aunado al hecho de que la administración de serotonina a preparaciones cardíacas *in vitro* no tuviera un efecto apreciable prácticamente en ninguna estructura, llevó al estudio de las acciones que sobre la actividad eléctrica y mecánica de los distintos tejidos cardíacos, pudiera tener la ciproheptadina.

Los primeros hallazgos fueron los de una respuesta bradicardizante directa sobre el nodo sinusal, cuyo principal efecto se manifestaba a nivel de la fase de despolarización y de la pendiente del prepotencial de marcapaso o despolarización diastólica. Estos efectos se observan muy notablemente en la *figura 1* y se encuentran representados en las gráficas de la *figura 2*. En estas gráficas se observa cómo sin que se presenten cambios en la magnitud del potencial de acción, la velocidad de despolarización, graficada como la primera derivada del voltaje en función del tiempo, se encuentra muy deprimida, hasta que con una concentración de ciproheptadina de  $5 \mu\text{M}$  se alcanza un cese de la actividad sinusal. Tal disminución de la frecuencia sinusal se acompaña de una depresión de la pendiente del prepotencial de marcapaso, lo que se traduce en una prolongación de la longitud del ciclo básico. Todos estos resultados son similares a los que se observan con el empleo de los antagonistas del canal lento del tipo del verapamil o de las dihidropiridinas en preparaciones *in vitro*.<sup>9</sup>

Estos hallazgos, que fueron los primeros encontrados, nos llevaron a corroborar la hipótesis de que la acción de la ciproheptadina era principalmente a nivel de los canales de calcio. Una manera indirecta de demostrarlo era mediante el empleo de células ventriculares aisladas, despolarizadas parcialmente con KCl para generar potenciales lentos.<sup>10</sup> En este tipo de preparaciones la fase de despolarización se debe solamente a la corriente de calcio, dado que por la despolarización provocada por los altos niveles de potasio, el canal de sodio se encuentra inactivado. Así el estudio de la fase de despolarización es una representación del estado funcional del canal de calcio.

Los registros de las *figuras 3, 4 y 5* muestran claramente los efectos de la ciproheptadina tanto sobre la morfología del potencial de acción, como sobre la velocidad de despolarización. El potencial de acción sufre una disminución en su amplitud, un acortamiento que se debe fundamentalmente a que decrece la duración de la meseta, esta misma fase de meseta se presenta con volta-

jes menos positivos que en condiciones de control. Por otro lado, se observa en los registros obtenidos a alta velocidad de barrido del osciloscopio una caída de la velocidad de despolarización. El efecto de la ciproheptadina tiene un curso temporal (*figura 4*) y una dependencia de la dosis (*figura 5*). La gráfica de la *figura 6* muestra los principales hallazgos obtenidos con esta técnica. El parámetro más afectado es la velocidad de despolarización que cae hasta un valor inferior al 30% del control con la dosis más alta empleada de ciproheptadina, mientras que la duración al 50% de la repolarización cae sólo hasta un 60% del control. El parámetro menos afectado es la amplitud del potencial de acción, que aunque sufre una reducción significativa no cae sino hasta un valor cercano al 80% del control. Asimismo los resultados obtenidos con los potenciales lentos de los miocitos ventriculares aislados señalan un bloqueo de la entrada de calcio como el mecanismo de acción de la ciproheptadina en tejidos cardíacos.

Solamente quedaba un punto de análisis y es el efecto de la ciproheptadina sobre la contractilidad. El fenómeno contráctil, entre todos los fenómenos cardíacos, es probablemente el que depende de manera más importante de la entrada de calcio. Como se mencionó con anterioridad, la entrada de calcio juega tres papeles importantes: 1) participa en el proceso contráctil de manera directa; 2) sirve como disparador de la liberación de calcio de las fuentes intracelulares de este catión y 3) repleta estas fuentes.<sup>11</sup> Por otro lado, una disminución en la tensión generada por el músculo ventricular, por sí sola no puede interpretarse fácilmente, dado que son muchos los procesos involucrados. Pero si se hace una correlación entre el fenómeno mecánico y el eléctrico, en condiciones en las que se produce una disminución de la tensión y ésta se acompaña de cambios en el fenómeno eléctrico, que sean compatibles con una disminución en la corriente de calcio, si se puede afirmar que la disminución en tensión es consecutiva a una disminución de la corriente lenta.

El último grupo de experimentos se realizó en músculos papilares aislados y se hicieron registros tanto de la tensión activa generada como de los potenciales de acción. De estos experimentos se desprende el hecho de que la ciproheptadina provoca cambios en la duración del potencial de acción, principalmente a nivel de la meseta, así como una caída de la misma. Dicho acortamiento del potencial de acción se correlaciona muy bien con una disminución en la tensión activa, como se puede observar en las *figuras 7 y 8*. En la gráfica de esta última figura, puede verse el paralelismo en el curso temporal del efecto de la ciproheptadina sobre la duración del potencial de acción y la tensión. Estos resultados apoyan otra vez que el mecanismo de acción de la ciprohepta-

dina es mediante un bloqueo del canal de calcio.

En resumen, se puede postular que la ciproheptadina ejerce su acción mediante un mecanismo de bloqueo de los canales de calcio. En

todos los casos estudiados, pudo observarse que la concentración mínima para observar este bloqueo es de  $0.5 \mu\text{M}$  y que tiene un comportamiento tiempo y dosis dependiente.

## REFERENCIAS

- 1.- STONE CA, WENGER HC, LUGDES CT, STAVORSKY JM, ROSS CA: *Antiserotonergic and histaminic properties of cyproheptadine*. J Pharmacol Exp Ther 131:73-84, 1961.
- 2.- BUSH L: *Effects of the serotonin antagonists, cyproheptadine, ketanserine and mianserine, on cyclic flow reductions in stenosed canine coronary arteries*. J Pharmacol Exp Ther 240 (2):674-682, 1986.
- 3.- KRSTIC MK, KATISIC ZS: *Divergent effects of cyproheptadine and R50 656, a 5-HT<sub>2</sub> antagonist, on the cardiovascular response to 5-hydroxytryptamine in rats*. Eur J Pharmacol 85:225-227, 1982.
- 4.- HAGEMAN G, JAMES T, URBHALLER F: *Blocking effects of cyproheptadine and metisergide upon two different cardiovascular responses to serotonin*. Proc Soc Exp Biol Med 165:420-423, 1980.
- 5.- DONATSCH P, LOWE DA, RICHARDSON BP, TAYLOR P: *Mechanism by which cyproheptadine inhibits insulin secretion*. Br J Pharmacol 70:355-362, 1980.
- 6.- LOWE DA, MATTHEWS EK, RICHARDSON BP: *The calcium antagonistic effects of cyproheptadine on contraction, membrane electrical events and calcium influx in the guinea pig taenia coli*. Br J Pharmacol 74: 651-663, 1981.
- 7.- JORGJEV V, ROY DK, SARKAR SL: *Antagonism of prostaglandins induced uterine contraction by cyproheptadine hydrochloride*. Prostaglandins 7:515-521, 1974.
- 8.- WINQUEST R, SIEGL P, BASKIN E, ROHN D, MORGAN G, WALLACE A: *Calcium entry blocker activity of cyproheptadine in isolated cardiovascular preparations*. J Pharmacol Exp Ther 230 (1):103-109, 1984.
- 9.- VALENZUELA F, VASSALLE M: *On the mechanism of barium induced diastolic depolarisation in isolated myocytes*. Cardiovasc Res 23:390-399, 1989.
- 10.- CARMELLET F: *The slow inward current; non-voltage-clamp studies*. En: DP Zipes, JC Bailey, V Elharrar, ed. The slow inward current and cardiac arrhythmias. La Haya, Martinus Nijhoff, 1980.
- 11.- RIEFFER H: *Divalent cations as charge carriers in excitable membranes*. Prog Biophys Mol Biol 26: 1-43, 1973.