

ESTUDIO EXPERIMENTAL SOBRE SUSTANCIAS  
CARDIODEPRESORAS DE LA UREMIA:  
EFECTOS DE LA UREA Y DEL ACIDO GUANIDINO SUCCINICO  
SOBRE LA FUNCION VENTRICULAR EN EL PERRO

Harry Acquatella, Manuel Pérez Rojas y Bruno Burguer

*Cátedra de Clínica Médica. Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.*

RESUMEN

Con el objeto de investigar el posible efecto cardiotoxico de la urea, del ácido guanidino-succinico (AGS) y la combinación de ambos se estudiaron los cambios de contractilidad miocárdica, y de las variaciones hemodinámicas en veintitrés perros sometidos a un protocolo experimental similar. Once perros recibieron 525 mg. de AGS intravenoso; no se observaron cambios significativos en frecuencia cardíaca (FC), en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI), en la presión diastólica final de aorta (PDFAO), en el gasto cardíaco (GC) y en el trabajo latido del ventrículo izquierdo. El  $dP/dt$  máximo disminuyó significativamente desde  $3298 \pm 290$  a  $2978 \pm 282$  mm Hg/seg. ( $p < 0.005$ ), y el  $dP/dt$  a 50 mm Hg de presión desarrollada disminuyó desde  $50.6 \pm 2.9$  hasta  $46.0 \pm 3.3$  mm Hg ( $p < 0.02$ ), respectivamente.

La infusión de 50 g de urea en cuatro perros provocó un aumento significativo en la PDFVI desde  $6.5 \pm 0.4$  a  $10.8 \pm 1.9$  mm Hg ( $p < 0.05$ ), entre tanto que el GC disminuyó desde  $2.98 \pm 0.10$  hasta  $2.18 \pm 0.24$  ( $p < 0.05$ ) l/min.

Con la infusión adicional de AGS el GC disminuyó aún más: bajó el GC a  $1.98 \pm 0.26$  l-min. ( $p < 0.05$ ). No ocurrieron cambios estadísticamente significativos en la

**FC, PDFAO,  $dP/dt$  50.** Las curvas de función ventricular obtenidas al correlacionar la PDFVI y el GC sugieren que la úrea tiene un efecto cardio-depresivo hemodinámico el cual es acentuado por el AGS. El AGS aislado carece de efecto cardio-depresor a pesar de reducir levemente la contractilidad miocárdica.

**Se discute el posible papel que la úrea y el AGS puedan tener en la génesis de las alteraciones hemodinámicas experimentales y clínicas de la uremia.**

## INTRODUCCION

Desde hace varios años, algunos investigadores (1, 3-6, 10-13, 21, 24, 25) han adelantado la idea de que algunos compuestos químicos en la uremia pueden tener efectos metabólicos tóxicos sobre varios órganos y sistemas originando parte de los síntomas y signos de este síndrome.

El trabajo clásico de Raab (21) mostró que la perfusión del corazón aislado de rana con suero de pacientes urémicos poseía un efecto "tóxico", consistente en la aparición de taquicardia, bradicardia, paros del corazón y variaciones de la amplitud de la contracción cardíaca registrada en quimógrafo.

Giovanetti y col. (10) pudieron comprobar en perros que la administración crónica de metil-guanidina y creatinina, podría provocar varios síntomas urémicos incluyendo temblor, irritabilidad, trastornos hemorrágicos, disfunción plaquetaria y otros. La úrea y otras guanidinas como el ácido guanidino-succinico también han sido señaladas como causantes de alteraciones funcionales en la uremia. Más recientemente (22, 23) se ha demostrado que la úrea ha provocado un efecto cardiodepresor en varios modelos experimentales utilizando batracios y roedores.

Los propósitos del presente trabajo experimental fueron los de estudiar agudamente en el perro los cambios hemodinámicos y de contractilidad miocárdica inducidos por la administración de úrea, ácido guanidino-succinico, y su combinación, en un intento de precisar el papel contributorio de estos compuestos en la aparición de algunos de los síntomas-signos de insuficiencia cardíaca que han sido observados clínicamente en pacientes con uremia.

## MATERIAL Y METODOS

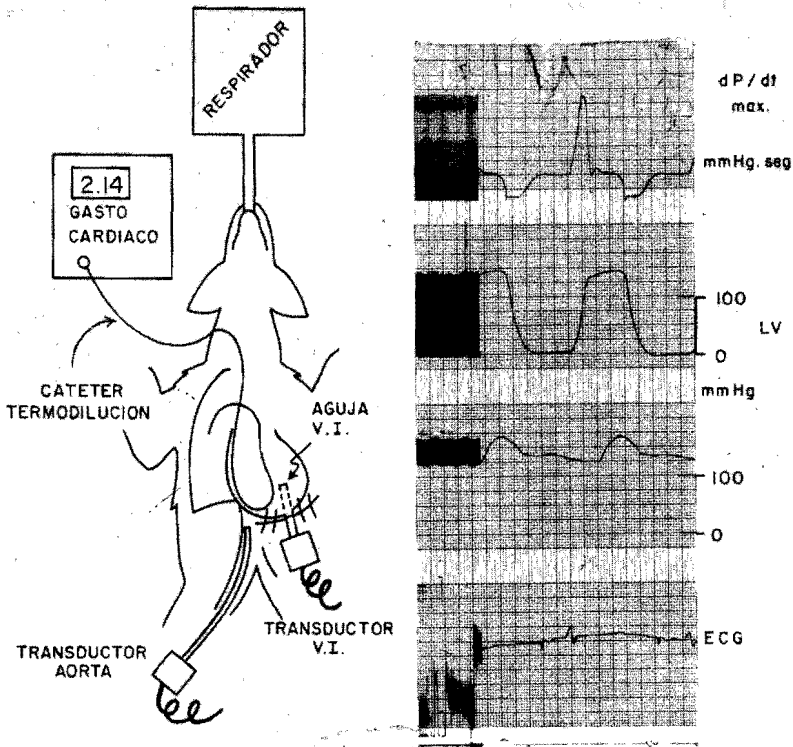
Veintitrés perros mestizos con pesos que oscilaron entre los 15 y 21 kg.

fueron anestesiados inicialmente con Tiopental sódico en cantidades variables entre 150 y 300 mg. intravenoso; seguidamente se pasó un tubo endotraqueal el cual fué conectado a un respirador Harvar con mezcla de aire y oxígeno; los flujos respiratorios se calcularon de acuerdo a nomograma. Se canuló una de las venas de las patas traseras y se inició el paso de solución de Cloralosa disuelta en solución salina isotónica en cantidades que oscilaron entre los 75 a 150 mg/kg. de peso. Se colocaron agujas en las 4 extremidades para registro de electrocardiograma continuo. Luego se practicó toracotomía a través del 5o. espacio intercostal izquierdo. Se abrieron cuidadosamente la pleura y el pericardio, este último fué fijado con hilo de sutura a la herida intercostal para mantener el apex cardíaco no oscilante. Luego se punzó el apex ventricular con una aguja de teflón BD No. 14 de 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> pulgadas de largo, unida directamente a un transductor Hewlett-Packard 267 BC (Fig. 1). Los trazos intraventriculares izquierdos obtenidos fueron de alta calidad. La primera derivada del cambio de presión en el tiempo del ventrículo izquierdo (dP/dt del VI) fué obtenida por medio de un diferenciador pasivo con un círculo de resistencia-capacitancia con una constante de tiempo de 100 micro-seg. que permitía una diferenciación de amplitud lineal sin distorsión de fase hasta 90 Hz. La calibración dinámica de la aguja de cateter de teflón fué de 60 Hz para la frecuencia natural no amortiguada.

Los trazos de presión aórtica fueron obtenidos con un catéter cardíaco No. 10 introducido en la arteria femoral y colocado en la aorta inferior. Los trazos de presión, dP/dt del VI y electrocardiograma fueron registrados en un polígrafo Hewlett-Packard modelo 7712B de cuatro canales de inscripción directa calórica con velocidades de papel entre los 0.25 y 100 mm. por seg. A lo largo de todo el experimento se hizo un registro continuo de 0.25 mm. por seg. Se esperó una hora después que la toracotomía fué cerrada y se restituyó el vacío pleural para obtener trazos estables prolongados que sirvieran como control.

El gasto cardíaco fué medido por termodilución con un computador Edwards modelo 9500. Se pasó un catéter de Swan-Ganz 7F a través de una de las venas yugulares del cuello y se avanzó hasta colocarlo en arteria pulmonar. Los gastos cardíacos se obtuvieron después de la inyección de solución glucosada al 5% fría (aproximadamente 1°C) en cantidades de 5 ml. inyectados rápidamente. Todas las mediciones se hicieron por triplicado, y se tomaron las que mostraron una variación menor de 10%.

Se practicaron determinaciones de úrea, creatinina, hematocrito, electrolitos plasmáticos por fotometría de llama y del pH arterial, pCO<sub>2</sub> y pO<sub>2</sub>, bicarbonato arterial con un equipo Radiometer. A lo largo del experimento se vigiló el estado ácido-base y de la oxigenación del animal para



**Fig. 1.— Diagrama del modelo experimental usado.—** El catéter para determinación de gasto cardíaco por termodilución fué introducido por una vena yugular del cuello, pasado a través de las cavidades derechas del corazón y colocado aproximadamente en una de las ramas de la arteria pulmonar. Los trazos de presión del ventrículo izquierdo se obtuvieron por medio de una aguja corta de teflón introducida en el apex ventricular izquierdo por visión directa. La aguja estaba directamente unida al transductor de presión, para obtener trazos de  $dP/dt$  de alta calidad. Los trazos de presión aórtica fueron obtenidos a través de un catéter introducido en la arteria femoral derecha. A la izquierda se muestra un ejemplo de los trazos obtenidos. Puede observarse el barrido a baja velocidad de 0.25 mm/seg. El  $dP/dt$  máximo fué medido directamente en el papel después de su calibración. Para el cálculo de  $dP/dt$  a la presión desarrollada 50 mmHg, se trazó una línea vertical en el punto de ascenso de la curva de presión intraventricular en el cual se alcanzaba esta cifra de presión. En el electrocardiograma se observa la espiga del marcapaso de estimulación auricular de este experimento.

garantizar que los cambios observados no estuviesen influenciados por la aparición de acidosis metabólica o de hipoxia. En caso de aparición de acidosis metabólica se administró lentamente solución de bicarbonato de sodio al 5%, hasta lograr su corrección.

La presión parcial de oxígeno arterial fué superior a los 100 mm Hg a lo largo del experimento en todos los animales.

### **Experimentos de control**

Un grupo de ocho perros fué tomado como grupo control y solo se inyectó la solución salina al 0.9% usada como diluyente. Se practicaron determinaciones hemodinámicas y de contractilidad durante una hora en forma similar a los grupos guanidino-succinico y úrea.

### **Experimentos con ácido guanidino-succinico (AGS)**

El AGS fué comprado directamente de Sigma Chemical Col. St. Louis, (EUA). Fué conservado a 4°C y disuelto en unos 100 ml. de solución salina al 0.9% a 37°C inmediatamente antes de su uso.

Una vez obtenidos trazos de presión,  $dP/dt$  del VI y gastos cardíacos estables, estos valores se tomaron como control y se procedió a la inyección intravenosa de 525 mgs. de AGS. En un trabajo previo (1) esta dosis fué capaz de producir depresión de varios índices de contractilidad miocárdica en perros a niveles plasmáticos similares a los presentados por sujetos con uremia crónica.

Obtenidos los valores controles, se repitieron las determinaciones a los 20, 40 y 60 minutos de la inyección de 525 mgs. de AGS.

En el trabajo previo (1) se estudió el efecto sobre la contractilidad miocárdica, entretanto que en el presente trabajo no solo se estudió contractilidad, sino también los cambios en gasto cardíaco y hemodinámicos correspondientes. En cada período se analizaron un mínimo de 20 y hasta 30 contracciones sinusales sucesivas de conducción intraventricular normal.

### **Experimentos con úrea**

Cuatro perros fueron sometidos a un protocolo experimental similar. En este grupo se hicieron las mismas determinaciones ya descritas en cada período a la frecuencia cardíaca espontánea del animal, y luego con marcapaso auricular a una frecuencia de 160 latidos por minuto. Luego del período control, se inyectó 50 g. de úrea intravenosa y se repitieron las determinaciones de presión y de gasto cardíaco a los 20, 45 y 75 minutos

después de la administración de la úrea intravenosa. Inmediatamente después del período de los 45 minutos se inyectó 525 mgs. de AGS con el objeto de estudiar los efectos de la combinación de úrea y de AGS. Así el período 75 minutos corresponde a 75 minutos post-úrea y 30 min. post AGS.

### Indices de contractilidad usados

Se evaluó la contractilidad del ventrículo izquierdo (16, 17) por el 1)  $dP/dt$  máximo del ventrículo izquierdo o primera derivada del cambio de presión en el tiempo y 2) Por el cálculo de la velocidad del elemento contractil ( $V_{ce}$ ) durante la sístole isovolumétrica a la presión desarrollada de 50 mm Hg por medio de la ecuación:

$$V_{ce} = \frac{dP/dt}{P}$$

P = Presión desarrollada de 50 mm Hg, la cual fué obtenida en el momento en que la curva de ascenso de la presión isovolumétrica alcanzaba la suma de 50 mm Hg más la presión diastólica final del VI.

### Evaluación hemodinámica

Se calculó el trabajo-latido del ventrículo izquierdo así:

$$TLVI = VS \times (PS - PDFVI) \times 0.0136$$

En donde TLVI = trabajo latido del ventrículo izquierdo medido en gramómetros-latido. VS = volumen sistólico expresado en ml. x latido, y calculado al dividir el gasto cardíaco (l/min.) entre la frecuencia cardíaca (latidos/min). PS = presión sistólica media del ventrículo izquierdo expresada en mm Hg y obtenida por medio de planimetría del área de registro del trazo intraventricular durante la eyección. PDFVI = presión diastólica final del ventrículo izquierdo en mm Hg, y finalmente 0.0136 = Factor de conversión de los mm Hg x ml. a gramómetros latido.

Las cifras detalladas en tablas y figuras están expresadas como promedios  $\pm$  error standard. Como prueba estadística entre grupos se utilizó la prueba t de Student (26) pareada o no pareada. Se rechazó la hipótesis nula cuando la diferencia entre los grupos fué menor de  $p < 0.05$  calculada en tabla.

## RESULTADOS

### Experimentos control

En ocho perros sometidos al protocolo experimental no se observó variación significativa en ninguno de los parámetros estudiados al comparar los valores control con las modificaciones observadas a los 20, 40 y 60 minutos de iniciado el experimento. (Tabla I y Fig. 2).

TABLA I  
EXPERIMENTOS CONTROL  
HEMODINAMIA Y CONTRACTILIDAD CARDIACA,  $\bar{x} \pm SE$ , n = 8

Periodos	F.C. lat/min	PDFVI mm Hg	PDFAo mm Hg	GC* l/min	dP/dt max mm Hg/seg	dP/dt 50 mm Hg/seg	TL* g-m
Control	163 ± 3	1.9 ± 0.6	93.3 ± 3.9	2.81 ± 0.12	3397 ± 257	56.6 ± 2.9	26.9 ± 0.3
20 min.	162 ± 5	1.4 ± 0.6	88.0 ± 5.3	—	3347 ± 326	55.5 ± 3.5	—
40 min.	160 ± 5	1.8 ± 0.6	86.4 ± 6.1	2.82 ± 0.13	3443 ± 348	57.2 ± 4.1	27.3 ± 0.3
60 min.	160 ± 7	1.6 ± 1.8	88.7 ± 5.4	—	3440 ± 366	55.1 ± 3.6	—
P	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

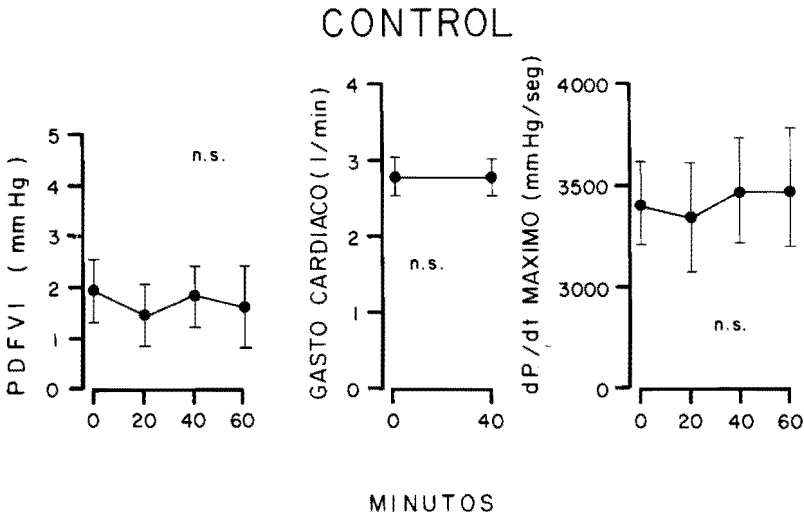
FC = Frecuencia cardíaca, PDFVI = Presión diastólica final del ventrículo izquierdo, PDFAo = Presión diastólica final de aorta, GC = Gasto cardíaco, dP/dt max y dP/dt a 50 mm Hg/seg = ver métodos, y TL = trabajo latido.\* n = 3. ns = no significativo.

Solamente se detallan a continuación los valores observados en los períodos control y de los 40 min., a saber:

La frecuencia cardíaca (FC) desde 163 ± 3 a 160 ± 5 latidos por min.; la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) desde 1.9 ± 0.6 a 1.8 ± 0.6 mm Hg.; la presión diastólica final de aorta (PDFAo) desde 93.3 ± 3.9 a 86.4 ± 6.1 mm Hg.; el gasto cardíaco (GC) desde 2.81 ± 0.12 a 2.82 ± 0.13 l/min.; el dP/dt desde 3397 ± 257 a 3443 ± 348 mm Hg/seg.; el dP/dt 50 desde 56.6 ± 2.9 a 57.2 ± 4.1 mm Hg/seg. y finalmente el trabajo latido del ventrículo izquierdo (TLVI) desde 26.9 ± 0.3 a 27.3 ± 0.3 g-m. Tampoco se observó ningún cambio significativo en este grupo experimental en los valores de hematocrito, pH, bicarbonato, úrea, creatinina, sodio y potasio.

### Grupo guanidino-succinico

Once perros recibieron 525 mg. de AGS por vía intravenosa (Tabla II y Fig. 3), no se observó ninguna variación significativa entre el valor control



**Fig. 2.— Experimentos Control.—** Todos los cambios observados en esta y las próximas figuras están expresados como la media  $\pm$  error standard. Ocho perros se usaron como control. En la parte izquierda del gráfico se detallan los cambios no significativos en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI); en la sección media en gasto cardíaco y en la sección derecha en  $dP/dt$  máximo. n.s. = no significativo.

y al cabo de 20, 40 y 60 min. en los parámetros hemodinámicos, pero los índices de contractilidad miocárdica disminuyeron significativamente. Los valores de hemodinamia control y de los 40 min. fueron: FC varió desde  $177 \pm 6$  a  $165 \pm 7$  latidos/min.; la PDFVI desde  $0.9 \pm 0.7$  a  $1.0 \pm 0.5$  mm/Hg.; la PDFAo desde  $104 \pm 6.6$  a  $94 \pm 8.3$  mm Hg.; el GC desde  $2.37 \pm 0.19$  a  $2.34 \pm 0.35$  l/min.; y el TLVI desde  $24.2 \pm 1.4$  hasta  $24.0 \pm 0.2$  g-m. Los valores de contractilidad control y de los 20, 40 y 60 minutos fueron para  $dP/dt$  máximo desde  $3298 \pm 290$  a  $3157 \pm 274$ , a  $3034 \pm 265$  y  $2978 \pm 282$  mm Hg/seg. ( $p < 0.005$ ); y para  $dP/dt$  50 desde  $50.6 \pm 2.9$ , a  $49.6 \pm 2.7$ , a  $47.0 \pm 3.0$  ( $p < 0.05$ ) y  $46.0 \pm 3.3$  ( $p < 0.02$ ) mm Hg/seg., respectivamente. No se observó ninguna variación significativa en el hematocrito, pH, bicarbonato, úrea, creatinina, sodio y potasio.



**TABLA II**

EXPERIMENTOS CON ACIDO GUANIDINO-SUCCINICO, 525 mg. HEMODINAMIA Y CONTRACTILIDAD CARDIACA,  $\bar{x} \pm SE$ , n = 11

Periodos	F.C. lat/min	PDFVI mm Hg	PDFAo mm Hg	GC* l/min	dP/dt max mm Hg/seg	dP/dt 50 mm Hg/seg	TL* g-m
Control	177 ± 6	0.9 ± 0.7	104 ± 6.6	2.37 ± 0.19	3298 ± 290	50.6 ± 2.9	24.2 ± 1.4
20 min.	168 ± 8	2.1 ± 1.3	105 ± 7.0	—	3157 ± 274	49.6 ± 2.7	—
40 min.	165 ± 7	1.0 ± 0.5	94 ± 8.3	2.34 ± 0.35	3045 ± 265	47.0 ± 3.0	24.0 ± 0.2
60 min.	162 ± 10	3.2 ± 1.7	102 ± 7.7	2.34 ± 0.25	2978 ± 282	46.0 ± 3.3	24.5 ± 0.2
<b>P</b>							
c vs 20'	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
c vs 40'	ns	ns	ns	ns	ns	< 0.05	ns
c vs 60'	ns	ns	ns	ns	< 0.005	< 0.02	ns

FC = Frecuencia cardíaca, PDFVI = Presión diastólica final del ventrículo izquierdo, PDFAo = Presión diastólica final de aorta, GC = Gasto cardíaco, dP/dt max y dP/dt a 50 mm Hg/seg = ver métodos, y TL = trabajo latido.\* n = 4. ns = no significativo.

### Grupo Urea

Cuatro perros recibieron una infusión intravenosa de 50 g. de úrea por vía intravenosa y su efecto fué estudiado a los 20, 45 y 75 min. A los 45 min. se inyectó 525 mg de AGS. En la Tabla III, Fig. 4, y a continuación se detallan los valores obtenidos en el período control y de los 20, 45 y 75 min. Se indican las diferencias estadísticamente significativas.

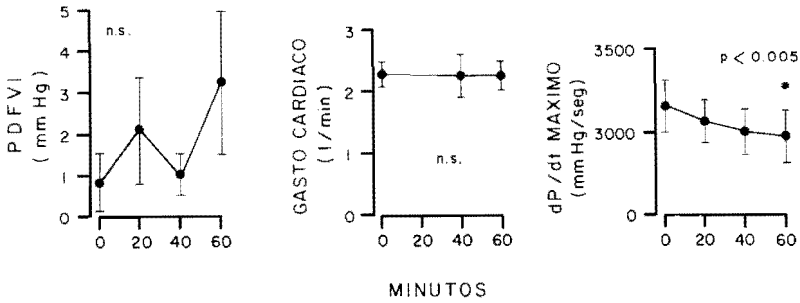
La FC varió desde  $146 \pm 28$ , a  $119 \pm 8$ , a  $125 \pm 12$  y a  $124 \pm 9$  latidos por min. Ninguna de estas variaciones fué significativa.

La PDFVI varió desde  $6.5 \pm 0.4$  a  $10.8 \pm 1.9$ , a  $7.0 \pm 1.1$ , y a  $10.9 \pm 4.5$  mm Hg. Se observó un aumento significativo de la PDFVI entre el período control y de los 20 min.,  $p < 0.05$  (Fig. 4).

La PDFAo varió desde  $92.2 \pm 0.5$ , a  $115 \pm 23$ , a  $112 \pm 24$ , a  $116 \pm 26$  mm Hg. Ninguna de estas variaciones fué significativa.

El G.C. varió desde  $2.98 \pm 0.10$ , a  $3.02 \pm 0.15$ , a  $2.18 \pm 0.24$ , a  $1.98 \pm 0.26$ . Se observó una disminución estadísticamente significativa entre el valor control y el valor de los 45 minutos,  $p < 0.05$ , y de los 75 min.,  $p < 0.02$  (Fig. 5). El dP/dt varió desde  $3067 \pm 1250$ , a  $3231 \pm 952$ , a  $3042$

## ACIDO GUANIDINOSUCCINICO



**Fig. 3.— Experimentos con ácido guanidino-succinico.—** Once perros fueron estudiados. Puede apreciarse la ausencia de cambios significativos en el PDFVI y en el gasto cardíaco. El dP/dt máximo disminuyó significativamente a los 60 minutos.

$\pm 1018$  y a  $3102 \pm 938$  mm Hg/seg. Ninguno de estos cambios fueron significativos.

El dP/dt 50 varió desde  $39.9 \pm 12.8$ , a  $46.2 \pm 11.1$ , a  $38.4 \pm 8.6$ , y a  $38.4 \pm 7.8$  mm Hg/seg. Ninguna de estas variaciones fué significativa.

El TLVI a frecuencia cardíaca espontánea fué de  $25.0 \pm 4.3$ , aumentó significativamente a  $37.5 \pm 7.1$  ( $p < 0.02$ ), y luego permaneció similar al control  $24.7 \pm 4.0$  y  $22.8 \pm 4.9$  g-m. El trabajo latido también fué calculado controlando la frecuencia cardíaca con un marcapaso auricular a 160 latidos por min. obteniéndose valores inmediatamente después de los valores ya mencionados.

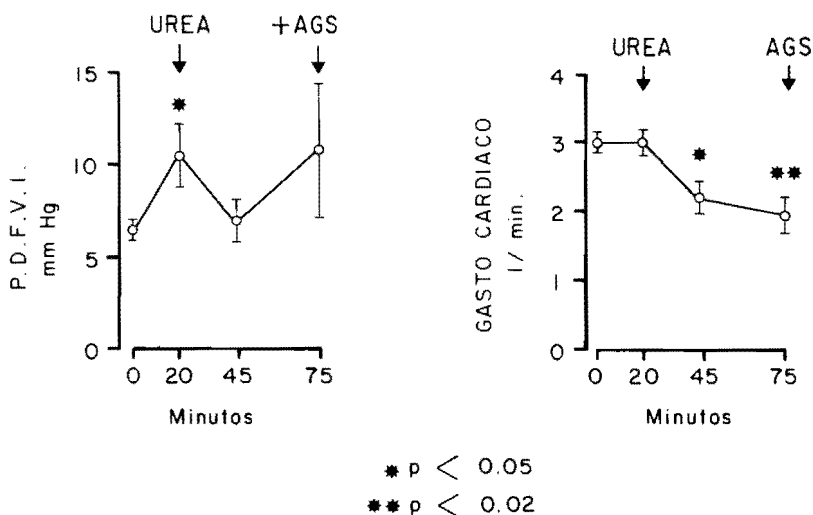
Los valores para TLVI con marcapaso a 160 latidos/min. fueron desde  $24.4 \pm 4.4$  a  $26.0 \pm 4.3$  disminuyendo luego significativamente a  $18.8 \pm 3.4$  ( $p < 0.02$ ) y a  $18.5 \pm 4.5$  ( $p < 0.02$ ). Estos cambios se muestran en la Fig. 6.

**TABLA III**

EXPERIMENTOS CON UREA, 50 g. - HEMODINAMIA Y CONTRACTILIDAD CARDIACA,  
 $\bar{x} \pm SE, n = 4$

Períodos	FC lat/min	PDFVI mm Hg	PDFAo mm Hg	GC l/min	dP/dt max mm Hg/seg	dP/dt 50 mm Hg/seg	TL g-m	TL marc. g-m
Control	146 ± 28	6.5 ± 0.4	92.2 ± 0.5	2.98 ± 0.10	3067 ± 1250	39.9 ± 12.8	25.0 ± 4.3	24.4 ± 4.4
20 min.	119 ± 8	10.8 ± 1.9	115 ± 23	3.02 ± 0.15	3231 ± 952	46.2 ± 11.1	37.5 ± 7.1	26.0 ± 4.3
45 min.	125 ± 12	7.0 ± 1.1	112 ± 24	2.18 ± 0.24	3042 ± 1018	38.4 ± 8.6	24.7 ± 4.0	18.8 ± 3.4
75 min.	124 ± 9	10.9 ± 4.5	116 ± 26	1.98 ± 0.26	3102 ± 938	38.4 ± 7.8	22.8 ± 4.9	18.5 ± 4.5
P								
c vs 20'	ns	< 0.05	ns	ns	ns	ns	< 0.02	ns
c vs 45'	ns	ns	ns	< 0.05	ns	ns	ns	< 0.02
c vs 75'	ns	ns	ns	< 0.02	ns	ns	ns	< 0.02

Abreviaciones iguales a la Tabla I, TL marc = Trabajo latido con marcapaso auricular a 160 latidos por minuto.



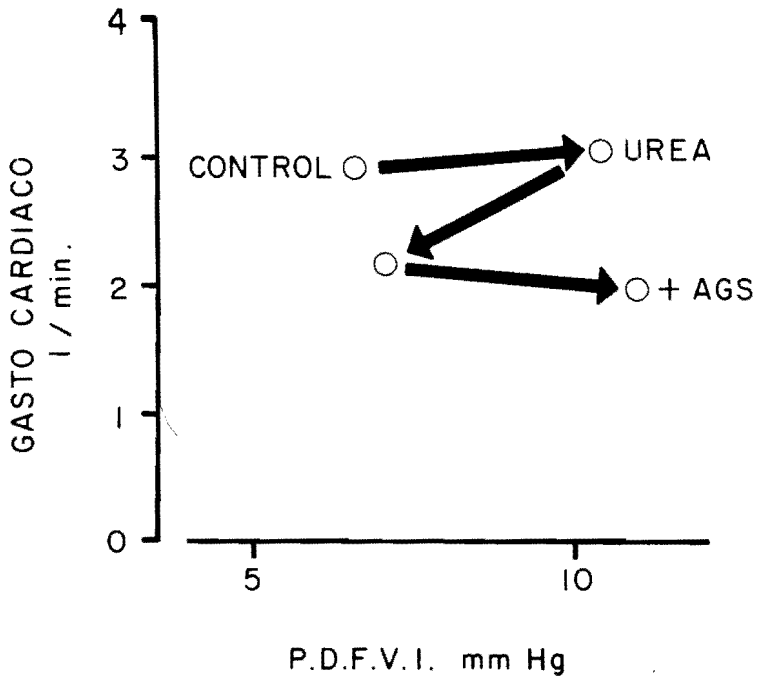
**Fig. 4.— Experimentos con úrea.**— A la izquierda del gráfico puede apreciarse el aumento significativo en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) que ocurrió a los 20 minutos después de la infusión de 50 g. de úrea; la inyección de 525 mgs. de ácido guanidino-succínico (AGS) a los 75 minutos elevó discretamente la PDFVI, este cambio no fué significativo. A la derecha se puede apreciar que el gasto cardíaco disminuyó significativamente a los 45 minutos de la administración de úrea, la depresión fué aún mayor luego del AGS.

En la Tabla IV se muestran las variaciones en química sanguínea. El hematocrito disminuyó significativamente desde  $50 \pm 1$  a  $37 \pm 3$ , a  $38 \pm 1$  y a  $38 \pm 2\%$ ,  $p < 0.05$ .

La cifra inicial de úrea fué de  $27 \pm 7$ , aumentó a  $245 \pm 45$ , a  $231 \pm 60$ , y a  $177 \pm 34$  mg%. Todos estos aumentos fueron altamente significativos,  $p < 0.005$ . No se observaron variaciones significativas en el pH, bicarbonato, creatinina, sodio y potasio plasmático.

## DISCUSION

El hallazgo más importante del presente trabajo experimental fué la combinación de un aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo seguido de una disminución del gasto cardíaco inmediatamente después de la infusión de 50 g. de úrea (Fig. 4). Ambos cambios determinaron un desplazamiento de la curva de función ventricular hacia la dere-

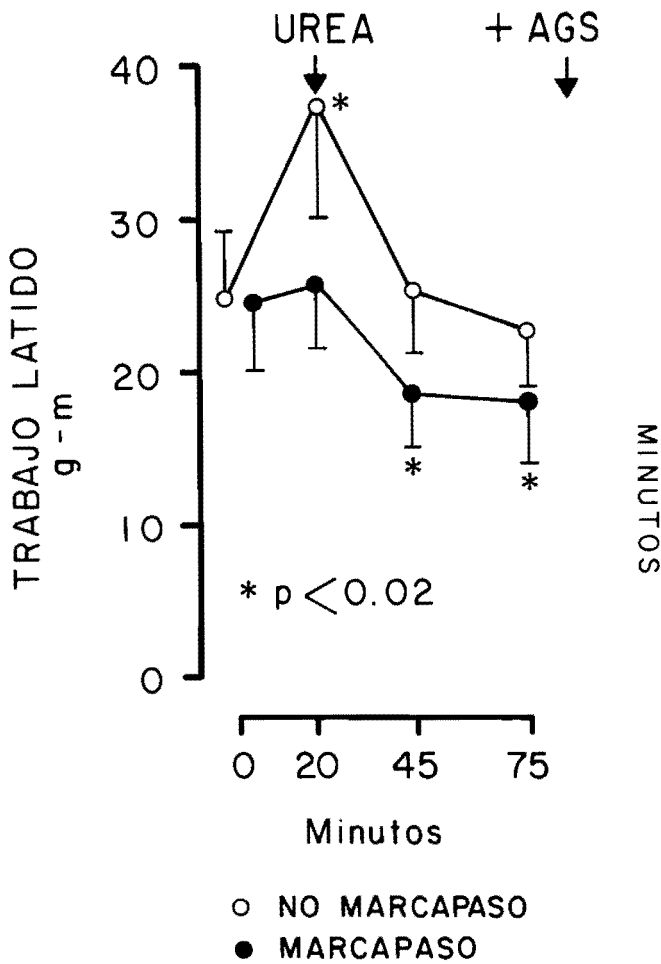


**Fig. 5.**— Modificaciones de la curva de función ventricular en los experimentos con úrea.— Desplazamientos a la derecha y abajo son indicativos de una depresión de la función ventricular. La curva se desplazó hacia la derecha después de la administración de úrea, regresando luego a un valor inferior al inicial. La adición del AGS determinó de nuevo un desplazamiento subsiguiente hacia la derecha y abajo sugiriendo una depresión de la función ventricular izquierda.

cha y abajo (Fig. 5), compatibles con una depresión de la función ventricular determinada por la úrea. Los experimentos hechos con ácido guanídico-succínico sin úrea mostraron una ausencia de efecto depresor hemodinámico.

#### Experimentos con úrea

El aumento inicial de la presión diastólica final se puede explicar por la rápida expansión osmótica del espacio intravascular causada por la úrea. De hecho, el hematocrito descendió aproximadamente a un cuarto de su valor inicial, y el sodio plasmático también disminuyó discretamente. Sin embargo, el gasto cardíaco se mantuvo aproximadamente igual, en vez de aumentar. Según la Ley de Starling, el aumento observado de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo debería acompañarse de un aumento correspondiente del gasto cardíaco.



**Fig. 6.—** Modificaciones en el trabajo latido con marcapaso (●) y sin marcapaso (○).— El trabajo latido sin marcapaso aumentó al minuto 20 debido a combinación de disminución de la frecuencia cardíaca asociado a poco cambio en el gasto cardíaco, pequeñas elevaciones en la presión arterial y diastólica final ventricular izquierda, determinaron el aumento significativo en el trabajo latido. Luego en los minutos 45 y 75, la reducción del gasto cardíaco determinó que los valores de trabajo latido fueran similares al control. En cambio el control de la frecuencia cardíaca por marcapaso auricular a 160 por minuto, permitió eliminar esta variable. Puede apreciarse que el trabajo latido no se modificó al minuto 20 en cambio, disminuyó significativamente a los minutos 45 y 75, sugiriendo un efecto depresor de la úrea (minuto 45) y su combinación con AGS (minuto 75).

**TABLA IV**

EXPERIMENTOS CON UREA 50 g - QUIMICA SANGUINEA,  $\bar{x} \pm SE$ , n = 4

Períodos	Hcto* %	pH	Bic mEq/l	Urea mg%	Creat mg%	Na mEq/l	K mEq/l
Control	50±1	7.37±0.01	19.9±2.1	27±7	0.97±0.01	150±3	3.9±0.6
20 min.	37±3	7.35±0.02	19.8±2.1	245±45	1.46±0.34	143±5	4.2±0.2
45 min.	38±1	7.38±0.02	19.0±2.0	231±60	1.41±0.39	143±5	4.5±0.6
75 min.	38±2	7.35±0.04	16.4±3.1	177±34	1.54±0.22	141±5	4.1±0.1
<b>P</b>							
c vs 20'	<0.02	ns	ns	<0.05	ns	ns	ns
c vs 45'	<0.05	ns	ns	<0.05	ns	ns	ns
c vs 75'	<0.05	ns	ns	<0.05	ns	ns	ns

FC = Frecuencia cardíaca, PDFVI = Presión diastólica final del ventrículo izquierdo, PDFAo = Presión diastólica final de aorta, GC = Gasto cardíaco, dP/dt max y dP/dt a 50 mm Hg/seg = ver métodos, y TL = trabajo latido.\* n = 3. ns = no significativo.

Por consiguiente, ya en los primeros 20 min. del experimento fué aparente una probable depresión de la función ventricular. Luego a los 45 min. la presión diastólica final del ventrículo izquierdo regresó a su valor control, entretanto que el hematocrito se mantenía disminuído sin regresar el valor basal. Ello sugiere que la expansión inicial intravascular provocada por el paso de agua desde el espacio intracelular e intersticial hacia el intravascular se habría equilibrado por difusión de la úrea en sentido contrario desde el espacio intravascular hacia los espacios intersticial e intracelular, gracias a su enorme difusibilidad (9). En este momento, el gasto cardíaco fué significativamente más bajo que el valor control, sufriendo la curva de función ventricular un desplazamiento hacia abajo por un efecto depresivo persistente. Finalmente, la inyección de los 525 mg. de ácido guanidino-succinico estuvo asociada a un aumento no significativo de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo con una persistente disminución del gasto cardíaco. La curva de función ventricular se mantuvo deprimida, abajo y a la derecha (Fig. 5).

Otros cambios hemodinámicos también fueron de interés. El trabajo-latido calculado a la frecuencia espontánea del animal aumentó en los primeros 20 min. del experimento (Fig. 6); este aumento puede explicarse casi en su totalidad por un aumento del volúmen sistólico-latido ya que el gasto cardíaco en estos primeros 20 min. había permanecido igual, entretanto que la frecuencia cardíaca había disminuído, junto con aumentos simultáneos de la presión aórtica, y diastólica final del ventrículo izquierdo, todos ellos determinantes del trabajo latido (ver ecuación en métodos). Las determinaciones del trabajo-latido con marcapaso auricular a frecuencia fija de 160 por min., se hicieron inmediatamente después de las reali-

zadas a frecuencia espontánea, con determinaciones independientes del gasto cardíaco. El trabajo-latido con marcapaso a los 20 min. varió poco al compararlo con el control, porque el volumen sistólico-latido no se modificó al permanecer la frecuencia cardíaca igual en los períodos control y de los 20 min. Los cambios en presión aórtica y diastólica final del ventrículo izquierdo no influyeron tampoco.

El trabajo latido sin marcapaso se mantuvo estable en los dos períodos subsiguientes, probablemente porque la disminución del volumen sistólico latido estuvo asociada a persistentes aumentos de la presión aórtica y diastólica final del ventrículo izquierdo. Entretanto, el trabajo latido con marcapaso (Fig. 6) disminuyó a los 45 y 75 minutos, esencialmente como expresión del bajo gasto cardíaco ya señalado. Esta disminución del trabajo latido con marcapaso es compatible con depresión de la función ventricular. Puede concluirse que la ausencia de elevación de gasto cardíaco ante el aumento de la presión diastólica final provocada por la súbita expansión intravascular de la úrea, la ausencia de aumento de trabajo latido en los experimentos con frecuencia cardíaca fija, y la depresión de la función ventricular observada en la figura 5, son compatibles con un efecto deletéreo de la úrea sobre la función cardíaca.

Finalmente no puede atribuirse a cambios ácido-base la depresión de la función cardíaca señalada, por el estrecho control del pH que se mantuvo; ni tampoco hipoxia porque la presión parcial de oxígeno arterial se mantuvo siempre superior a los 100 mm Hg.

#### **Experimentos con ácido guanidino-succinico**

La inyección intravenosa aislada de ácido guanidino-succinico en los perros estudiados no determinó cambios significativos en el gasto cardíaco, presión diastólica final del ventrículo izquierdo, presión diastólica final aórtica, ni en el trabajo latido. Entretanto que los índices de función ventricular  $dP/dt$  máximo y  $dP/dt$  50 se deprimieron al final de los experimentos. La depresión de contractilidad fué también observada en un trabajo previo (1) en el cual sin embargo no se había evaluado el gasto cardíaco. Por consiguiente el ácido guanidino-succinico aislado carece de expresión hemodinámica. En los experimentos de úrea sin embargo, la adición de 525 mg de ácido guanidino-succinico al final del experimento provocó un aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y una leve depresión adicional del gasto cardíaco, aparentemente contribuyendo a mantener la curva de función ventricular abajo y a la derecha (Fig. 6). Es posible que el leve efecto depresivo evidenciado solamente por pequeñas modificaciones de índices contractiles, sea magnificado y requiera la presencia de grandes concentraciones de úrea para ser evidente.



Hallazgos similares han sido observados por otros investigadores (22) como más adelante será discutido.

#### Efecto cardiodepresor de úrea

El efecto cardiodepresor de la úrea ha sido también observado en otros modelos experimentales. Ya en 1944 Raab (21) notó que el suero de pacientes urémicos era capaz de provocar en el corazón aislado de la rana y en el corazón in-situ de conejos un poderoso efecto cardiodepresor.

Más recientemente Scheuer y Stezoski (22) encuentran en preparaciones de corazón aislado de ratas perfundido con soluciones de úrea un efecto depresor moderado, el cual aumentó al agregar al líquido de perfusión creatinina, ácido guanidino-succinico y metilguanidina. La presencia de úrea fué esencial para el efecto cardiodepresor, ya que los otros tres compuestos aislados carecían de tal efecto. Los resultados del presente trabajo están de acuerdo con esta observación. Los mismos investigadores (22) observaron una disminución de flujo coronario y del aporte de oxígeno. En el grupo de corazones perfundidos por los cuatro compuestos la extracción de oxígeno, la producción de lactato y la relación en el effluente de perfusión de la relación lactato-piruvato fué significativamente mayor en los corazones experimentales que en el grupo control, sugiriendo que el aporte de oxígeno estaba limitado por el flujo coronario inadecuado.

Utilizando también un modelo de corazón aislado esta vez de cobayo, recientemente Kersting, Brass y Heintz (15) estudiaron el efecto de la úrea, creatinina y el ácido guanidino-succinico sobre la función mecánica cardíaca y consumo de oxígeno. La perfusión de creatinina y ácido guanidino-succinico no modificaron el  $dP/dt$  máximo,  $dP/dt$  mínimo o el  $\dot{Q} O_2$ , entretanto que la adición de úrea a la perfusión provocó una disminución de contractilidad y un aumento del consumo de oxígeno.

El pretratamiento de estos corazones con creatinina o ácido guanidino-succinico no fué capaz de prevenir el aumento previsible de contractilidad inducido por la adición de norepinefrina a la perfusión, entretanto que la úrea si fué capaz de mitigar el aumento de contractilidad inducido por norepinefrina. Los investigadores sugieren que el efecto depresor de la úrea sobre la contractilidad puede haber sido originado por cambios metabólicos o por modificaciones de la permeabilidad de la membrana a otros compuestos.

Utilizando tiras de pared ventricular de rana, Kawata y Hata (14) estudiaron el efecto de la perfusión de soluciones hipertónicas de úrea sobre el acoplamiento excitación-contracción, midiendo tensión contractil y el

potencial de acción transmembrana. Se observó un efecto inotrópico positivo inicial y transitorio con la perfusión de altas concentraciones de úrea, el cual sin embargo declinó luego progresivamente con el tiempo. Los investigadores concluyen que la úrea en concentraciones relativamente altas de 500 mM ejercen un efecto doble sobre el proceso de acoplamiento excitación-contracción, un aumento de la acción de los mecanismos de liberación de calcio y un efecto inhibitorio sobre los filamentos contráctiles.

Otros mecanismos en uremia a nivel celular capaces de provocar un efecto depresor se han observado en otros tejidos. Así, Patrick y Jones (20) en glóbulos blancos, Crosby y col. en pulmón (7) y Parsons y col. en huesos (19) observaron una concentración intracelular de sodio mayor en la uremia, probablemente por inactividad parcial de las bombas de sodio. Por otra parte, por analogía con el músculo esquelético se ha señalado en la uremia, que el funcionamiento apropiado del retículo sarcoplásmico del corazón estaría afectado por las alteraciones metabólicas de la vitamina D en la síntesis de las proteínas transportadoras de calcio (8). Es posible que proteínas similares sean necesarias para el músculo cardíaco para establecer gradientes necesarios para una contracción cardíaca óptima.

#### **Aumento de la contractilidad miocárdica en uremia**

Nivatpumin y col. (18) y Scheuer y col. (23) observaron en corazones de ratas estudiadas a tórax abierto con uremia aguda post-nefrectomía casi total, que la función ventricular izquierda estaba aumentada bajo la forma de una respuesta mayor en  $dP/dt$  máximo ante aumentos de la presión sistólica por oclusión de la aorta, este aumento de contractilidad cardíaca en  $dP/dt$  solo estuvo presente por 48 horas post-nefrectomía, y había desaparecido completamente a la una o dos semanas de la operación.

Sugieren que el estado urémico agudo provocó un aumento de la contractilidad cardíaca, pero este aumento del estado contráctil en ratas urémicas agudas no fué observado cuando esos corazones fueron perfundidos in-vitro con un medio de perfusión no urémico. Scheuer y col. (23) sugieren que en la sangre de la uremia crónica pueden haber factores inhibitorios del corazón que pueden ocultar un aumento de la reserva cardíaca intrínseca y concluyen en su trabajo que al cabo de dos semanas puede haber un efecto depresivo neto en el suero urémico.

En el presente trabajo, los índices de contractilidad miocárdica  $dP/dt$  máximo y  $dP/dt$  a 50 mm Hg de presión desarrollada mostraron una tendencia estadísticamente no significativa a aumentar a los veinte minutos en los experimentos de úrea, en momentos en que observaron aumentos

de la presión aórtica y en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Trabajos experimentales previos (16, 17), han señalado claramente que los aumentos en el  $dP/dt$  máximo pueden ser dependientes de aumentos tanto en la post-carga (presión aórtica telediastólica) como de la precarga (presión diastólica final del ventrículo izquierdo). Como en los presentes experimentos hubo aumentos de ambas presiones, ellos pueden explicar el leve aumento no significativo en el  $dP/dt$  máximo.

En el presente trabajo utilizado el perro a tórax cerrado post-toracotomía y en otros trabajos recogidos en la literatura con otros modelos experimentales, tales como la perfusión de corazón aislado de batracio (21) o de rata (22), o corazón a tórax abierto en rata (18, 23) o de cobayo (15) o tiras de corazón de batracio (14), permiten concluir que la úrea, o compuestos retenidos en uremia (21) ejercen un efecto depresor sobre la función cardíaca. Efectos depresores desempeñados por otros compuestos tóxicos retenidos en uremia tales como la creatinina, ácido guanidino-succínico, o metil-guanidina solo son aparentes con la presencia asociada de úrea (22, 15 y los resultados presentados). El mecanismo íntimo depresor de la úrea y de los otros compuestos no es claro, y aunque más arriba se han esbozado varias posibilidades, nuevas investigaciones son necesarias para aclarar estas y otras interrogantes planteadas.

Los hallazgos de este trabajo y los previamente publicados en diversos animales confrontan el problema de su aplicación a la clínica diaria. En todos el modelo experimental ha sido el de "uremia aguda", al añadir úrea y otros compuestos a baños de perfusión o al aumentar súbitamente su concentración sistémica por vía intravenosa. Las observaciones más prolongadas sobre función cardíaca en la literatura revisada se han hecho a las dos semanas post-nefrectomía parcial (18, 23), situación que está lejana de reproducir a la observada en la uremia crónica terminal, aunque quizás sí puede simular situaciones observadas en la insuficiencia renal aguda.

Finalmente, estudios clínicos no han permitido tener una clara correlación entre la retención de sustancias "cardiotóxicas" y el estado cardiovascular del paciente (2).

#### Agradecimiento

Este trabajo fué subvencionado por el CONICIT, proyecto 31.26. S1-0682, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela y Fundación José María Vargas. Se aprecia altamente la colaboración de Marina de Mata, Lelys Lovera, Armando Magin, José Isaias Andrade y el trabajo secretarial de María Amalia Arnal.

## ABSTRACT

**Experimental study on uremia cardiodepressor substances: effects of the urea and guanidin-succinic acid on the ventricular function in the dog.** Acquatella H, Pérez-Rojas M, Burguer B. (*Cátedra de Clínica Médica, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela*) *Invest Clín* 21(2): 150-171, 1980.— Twenty three dogs were submitted to an experimental protocol with the main purpose to study the possible cardiodepressant effects on contractility and in circulatory hemodynamics of urea, guanidinosuccinic acid (GSA) and their combination. Eleven dogs received 525 mg of GSA i.v.; they had no changes in their heart rate (HR), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), end diastolic aortic pressure (AoEDP), cardiac output (CO), and in their left ventricular stroke work (LVSW). But their left ventricular dP/dt max diminished significantly from  $3298 \pm 290$  to  $2878 \pm 282$  mm Hg/sec ( $p < 0.005$ ), and their dP/dt at 50 mm Hg developed pressure decreased from  $50.6 \pm 2.9$  to  $46.0 \pm 3.3$  mm Hg/sec ( $p < 0.02$ ), respectively. The i.v. infusion of 50 g of urea in 4 dogs increased significantly their LVEDP from  $6.5 \pm 0.4$  to  $10.8 \pm 1.9$  mm Hg ( $p < 0.05$ ), meanwhile their CO decreased from  $2.98 \pm 0.10$  to  $2.18 \pm 0.24$  l/min ( $p < 0.05$ ). The additional infusion of GSA decreased further the CO to  $1.98 \pm 0.26$  l/min ( $p < 0.05$ ). No significant changes occurred in HR, AoEDP, dP/dt max and dP/dt 50. Ventricular function curves obtained by the correlation of LVEDP and CO suggested that urea had an hemodynamic cardiodepressant effect, which was further enhanced by GSA. Although GSA decreased contractility slightly, itself had no hemodynamic effect. The possible role of both urea and GSA on the experimental and clinical derangements of uremia are discussed.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ACQUATELLA H, PEREZ-ROJAS M, BURGUER B, LOZANO JR: Modificaciones experimentales de la contractilidad miocárdica producidas por un tóxico retenido en la uremia: el ácido guanidino-succínico. *Arch Inst Card Mex* 44: 624-639, 1974.
- 2— ACQUATELLA H, PEREZ-ROJAS M, BURGUER B, GUINAND BALDO A: Left ventricular function in terminal uremia. A hemodynamic and echocardiographic study. *Nephron* 22: 160-174, 1978.
- 3— BABB AL, POPOVICH RP, CHRISTOPHER TG, SCRIBNER BH: The genesis of the square meter-hour hypothesis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 17: 81-91, 1971.
- 4— BLISS S: The cause of sore mouth in nephritis. *J Biol Chem* 121: 425-427, 1937.

- 5- COHEN BD, STEIN YM, BORAS JE: Guanidinosuccinic aciduria in uremia. A possible alternate pathway for urea synthesis. *Am J Med* 45: 63-68, 1968.
- 6- COHEN BD, HANDELSMAN DG, NARAYAN PAI B: Toxicity arising from the urea cycle. *Kidney Inst* 7: S-285-287, 1975.
- 7- CROSBIE WA, SNOWDEN S, PARSONS V: Changes in lung capillary permeability in renal failure. *Brit Med J* 2: 388, 1972.
- 8- CURRY OB, BASTEN JF, FRANCIS MJO, SMITH R, Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D deficient rabbits. *Nature, London* 249: 83, 1974.
- 9- DOLE VP: Back-diffusion of Urea in the mammalian kidney. *Am J Physiol* 139: 504, 1943.
- 10- GIOVANETTI S, BIAGINI M, BALESTRI PL, NAVALESI R, GIAGNONI P, DE MATHIS A, FERRO-MILONE P, PERFETTI G: Uraemia-like syndrome in dogs intoxicated with methylguanidine and creatinine. *Clin Sci* 36: 445-452, 1969.
- 11- GIOVANETTI S, BALESTRI PL, BARSOTTI G: Methylguanidine in uremia. *Arch Intern Med* 131: 709-713, 1973.
- 12- GIOVANETTI S, BERLYNE GM: An outline of the uremic syndrome. *Nephron* 14: 119-122, 1975.
- 13- JOHNSON JW, HAGGE WW, WAGONER RD, DINAPOLI RP, ROSEVEAR JW: Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clinic Proc* 47: 21-29, 1972.
- 14- KAWATA H, HATAE J: Effects of hypertonic urea solution on the contractility of the bullfrog ventricle. *Jap J Physiol* 25: 387-399, 1975.
- 15- KERSTING F, BRASS H, HEINTZ R: Uremic cardiomyopathy: Studies on cardiac function in the guinea pig. *Clinical Nephrology* 10: 109-113, 1978.
- 16- MASON DT: Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dP/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiology* 23: 516-527, 1969.
- 17- MASON DT, BRAUNWALD E, COVELL JW, SONNENBLICK EH, ROSS J: Assessment of cardiac contractility. The relation between the rate of rise of pressure and ventricular pressure during isovolumic systole. *Circulation* 44: 47-48, 1971.

- 18- NIVATPUMIN T, YIPINTSOI T, PENPARGKUL S, SCHEUER J: Increased cardiac contractility in acute uremia: interrelationships with hypertension. *Am J Physiol* 229: 501-505, 1975.
  - 19- PARSONS V, DAVIES C, GOODE C, SIDAIQUI JY, ELLIS HA: The ionic composition of uraemic bone-studied by neutron activation analysis. *Proc 4th in Symp Ossium*, p. 98, 1972.
  - 20- PATRICK J, JONES NF: Cell sodium, potassium and water in uraemia and the effects of regular dialysis as studied in the leucocyte. *Clin Sci Molec Med* 46: 583-590, 1974.
  - 21- RAAB W: Cardiotoxic substances in the blood and heart muscle in uremia. (Their nature and action). *J Lab Clin Med* 29: 715-734, 1944.
  - 22- SCHEUER J, STEZOSKI SW: The effects of uremic compounds on cardiac function and Metabolism. *J Molec & Cellular Cardiol* 5: 287-300, 1973.
  - 23- SCHEUER J, NIVATPUMIN T, YIPINTSOI T: Effects of moderate uremia on cardiac contractile responses. *Proc Soc Experimental Biol and Med* 150: 471-474, 1975.
  - 24- STREICHER MH: Experimental Uremia - Uremic Enteritis. *Arch Int Med* 42: 835-845, 1928.
  - 25- SCHREINER GE: The search for the uremic toxin(s). *Kidney Int* 7: S-270-271, 1975.
  - 26- ZAR JH: *Bio-statistical Analysis*. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, N.J. 1974.
-