www.medigraphic.org.mx

Rev. Mex. Anest.
Vol. 21, Nº 6, 1972

Efectos del bromuro de pancuronium sobre el inotropismo y cronotropismo de aurículas aisladas de rata

Dr. Abel Flores Corroy*
Dr. Ricardo Sánchez Martínez**
Dra. Selfa Grados Jiménez***

El uso de miorrelajantes clásicamente conocidos, se acompañan de efectos farmacológicos secundarios indeseables; lo que ha inducido a la continua investigación por encontrar el relajante muscular ideal, surgiendo así en la actualidad un nuevo fármaco denominado bromuro de pancuronium, sintetizado por Hewitt y Savage en el año de 1964. Se trata de un cetosteroide con dos grupos de amonio cuaternario, resultado de la unión de una estructura acetilcolina a un núcleo esteroide de 17 carbonos [1]. (Fig. 1).

El bromuro de pancuronium, bloquea la

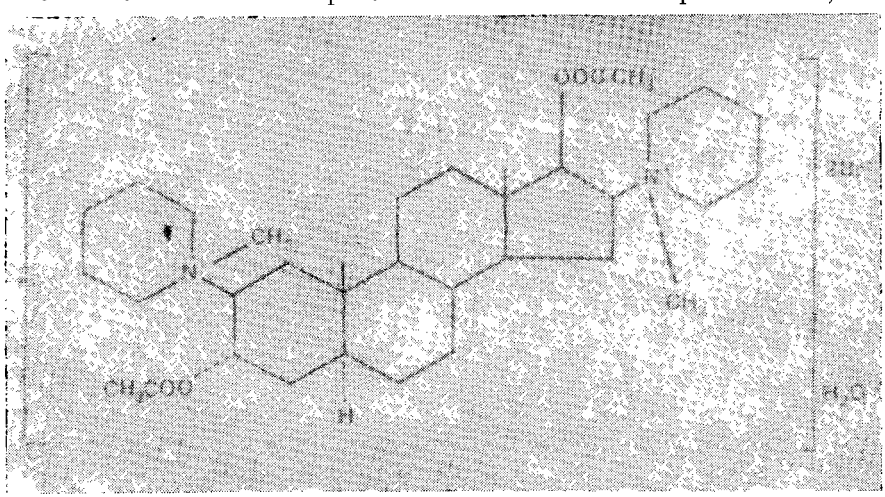

Figura 1

* Médico Residente de Anestesiología del C.M.N. del I.M.S.S.
** Jefe del Servicio de Anestesia del Hospital General del C.M.N. del I.M.S.S.
*** M. B. del Depto. de Anestesia del H. G. del C.M.N. del I.M.S.S.

transmisión del impulso nervioso a nivel de la placa de conexión mioneural. Su mecanismo de acción está basado en una competencia con la acetilcolina sobre los receptores colinérgicos de la membrana postsináptica [2], o quizá según otras hipótesis a nivel presináptico estabilizando la membrana de las terminales nerviosas motoras [3], o interfiriendo en la utilización de la colina para formar el transmisor sináptico [4]. Se trata pues, de una acción curariforme de tipo no despolarizante [5].

Estudios clínicos primarios realizados por Bair y Reid en 1967 [6], y concordante posteriormente con la de otros autores, concluyen que este nuevo relajante muscular facilita las condiciones del trabajo cardíaco, y han postulado entre otras, las siguientes hipótesis para tratar de explicar su mecanismo de acción: [7,8,9] (Fig. 2)

HIPOTESIS SOBRE EL MECANISMO DE ACCION DEL BROMURO DE PANCURONIUM A NIVEL DEL MUSCULO CARDIACO

A. Por estimulación directa de los receptores, B Adrenérgicos.

B. A través de un efecto vagolítico.

C. Mediante la liberación de Catecolaminas.

Figura 2

A. Por poseer un efecto directo sobre el músculo cardíaco, al parecer por estimulación de los receptores B adrenérgicos.

B. Mediante un efecto vagolítico, bloqueando selectivamente a los receptores muscarínicos cardíacos.

C. O a través de la liberación de catecolaminas.

El presente estudio fue diseñado para realizar una valoración farmacobiológica de los efectos directos del pancuronio sobre el nódulo autónomo sinusal en aurículas aisladas de rata, dilucidando su influencia sobre los parámetros cuantificables como son el inotropismo y cronotropismo del miocardio, tratando de aportar nueva luz informativa relacionada a la primera de las teorías anteriormente enunciadas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron 25 ratas de raza Wistar, de ambos sexos y con un peso promedio de 300 ± 50 g.

Se distribuyeron en dos grupos:

A. Comprendió veinte ratas para la elaboración de las curvas dosis-respuesta, a la sustancia problema: el bromuro de pancuronium, perfundido a las dosis acumulativas de 2 a 20 gamas; siendo utilizado a una concentración de 2 gamas/0.1 ml en cada una de las dosis aplicadas.

B. Constituido por cinco ratas, empleadas para la elaboración de curvas dosis-respuesta a la epinefrina, amina simpatomimética, cuyos efectos inotropos y cronotropos positivos a nivel cardíaco han sido ampliamente estudiados y comprobados. La usamos a dosis progresivas de 1 a 10 gamas; en una concentración de 1 gama/0.1 ml.

Cada uno de los animales fue descerebrado mediante concusión cerebral, procediéndose a efectuar la disección de las aurículas de acuerdo con la técnica de Grossman y Furchgott, del año de 1963 [10,11].

A continuación fueron colocadas en el interior de una cámara para órganos aisla-

dos, dispuesto a su vez, en un baño María, método descrito por Magnus para este tipo de preparaciones, cuya finalidad fue el de mantener una temperatura constante en 36 ± 1°C, regulada mediante un termostato automático.

Las aurículas separadas de la rata, fueron preservadas en una solución de Krebs modificada para órganos aislados de mamíferos, la que se burbujeó con Carbógeno (95% O_2 y 5% CO_2), quince minutos antes de iniciarse el experimento y durante todo el transcurso del mismo [12].

En el fondo de la cámara para órganos aislados, se fijó uno de los extremos de las aurículas, mientras que el extremo opuesto se unió al transductor de desplazamiento de fuerza modelo FT03, conectado a su vez a un polígrafo marca Grass, con el cual registramos la fuerza y frecuencia de la contracción auricular.

El polígrafo se calibró para que la tensión de 1 gramo correspondiera a dos centímetros de amplitud; imprimiéndole una velocidad de desplazamiento al papel de registro de 2.5 a 5 mm/segundo; siendo utilizada una intensidad de corriente de 2 mv/cm. (Figs. 3,4,5,6,7).

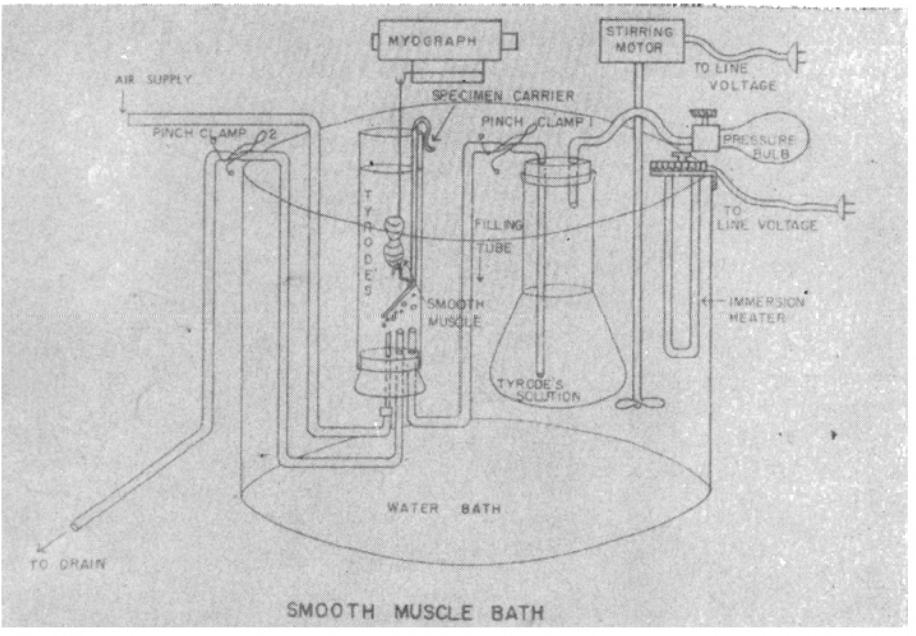

Figura 3

RESULTADOS

La evaluación estadística de los efectos de la epinefrina, sobre el cronotropismo y el inotropismo miocárdico, a las dosis anteriormente señaladas, resultaron altamente significativas obteniéndose una p menor de 0.01 respecto a su influencia sobre la frecuencia cardíaca; en tanto, su acción relacionada a la fuerza de contracción determinó una p menor de 0.05.

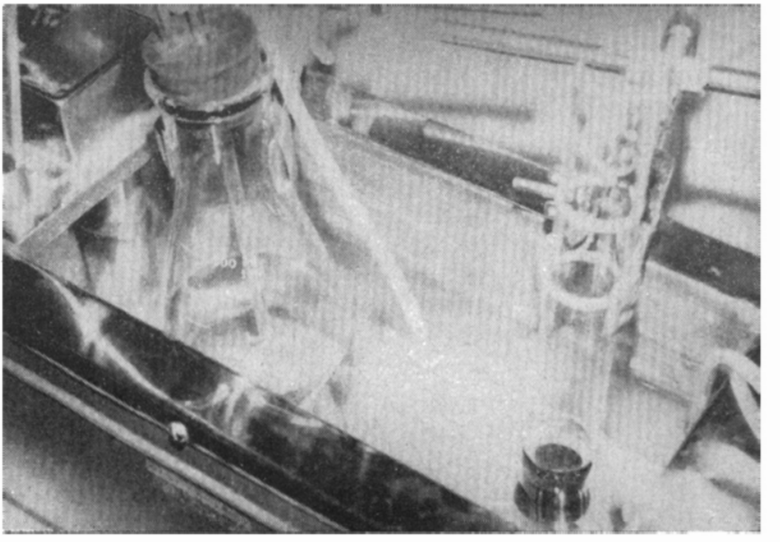

Figura 4. *Solución de Krebs modificada para órganos aislados.*

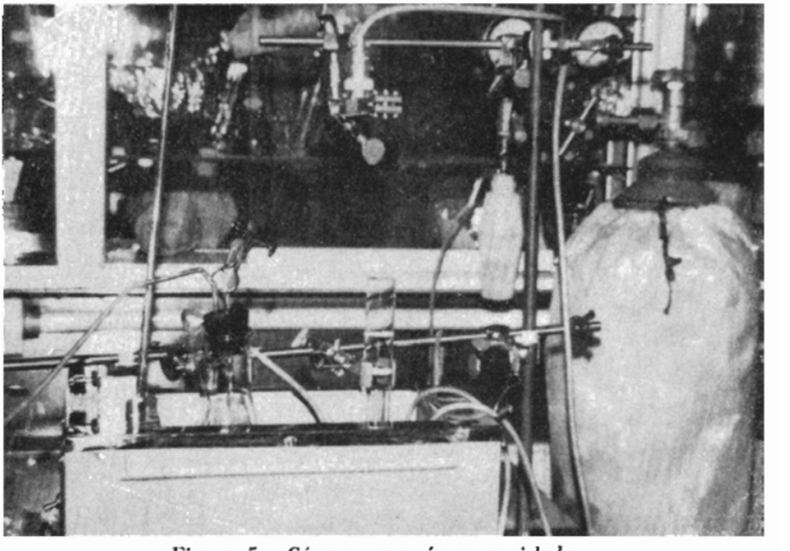

Figura 5. *Cámara para órganos aislados.*

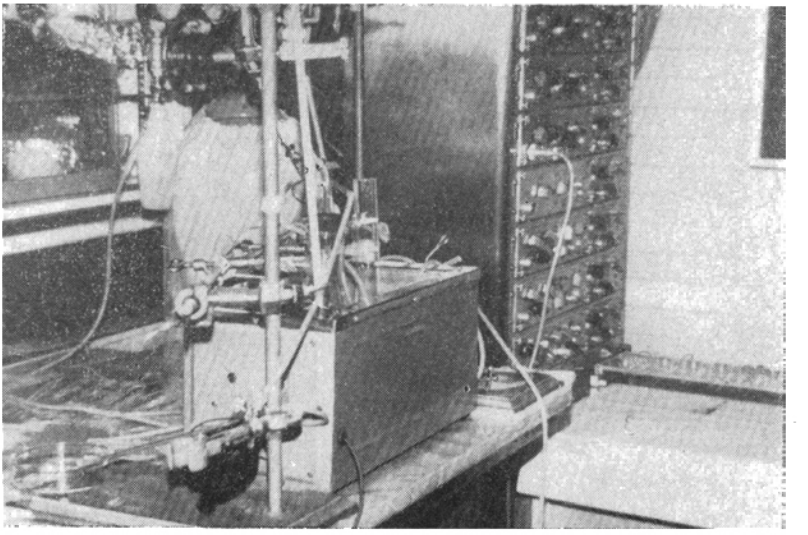

Figura 6. *Transductor de desplazamiento de fuerza. Modelo FTO3.*

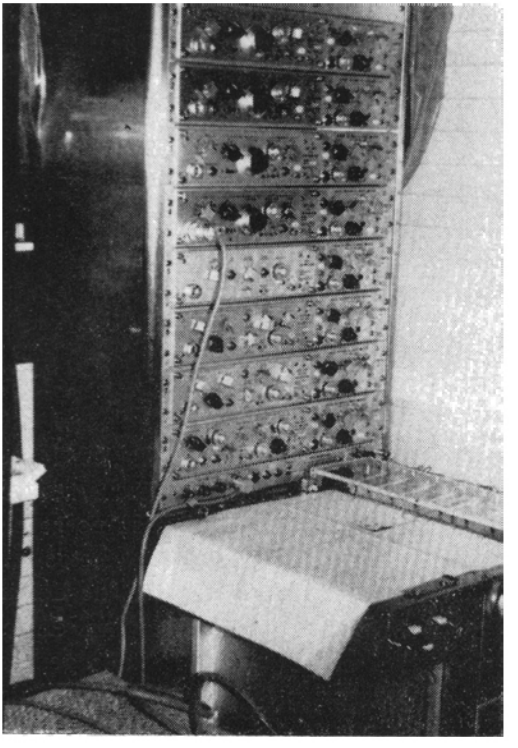

Figura 7. *Polígrafo Grass.*

Podemos observar con mayor claridad tales resultados, en la tabla I y en las figuras 8 y 9.

Demostramos mediante esta fase experimental, la sensibilidad de la preparación a la acción directa de los fármacos, como el puntualizar una vez más, los efectos simpatomiméticos tan ampliamente estudiados por Fawaz y col.[13], y cuyos resultados re-

TABLA I

	EPINEFRINA					
	Inotropismo			Cronotropismo		
Gamas	$\bar{x}$	$\bar{o}$	$\bar{o}\,\bar{x}$	$\bar{x}$	$\bar{o}$	$\bar{o}\,\bar{x}$
0	4.4	0.68	0.30	196.8	28.1	12.5
1	6.7	1.18	0.53	243.6	13.9	6.2
2	6.7	1.34	0.60	271.6	6.1	2.7
3	6.9	1.44	0.64	280.8	6.6	2.9
4	6.9	1.54	0.69	295.2	10.7	4.8
5	6.6	1.92	0.86	300.0	8.5	3.8
6	6.5	1.72	0.77	307.2	16.1	7.2
7	6.7	1.59	0.71	307.2	18.2	8.1
8	6.4	1.22	0.55	312.0	17.0	7.6
9	5.9	2.00	0.90	316.8	18.2	8.1
10	5.8	2.35	1.05	322.8	17.2	7.7

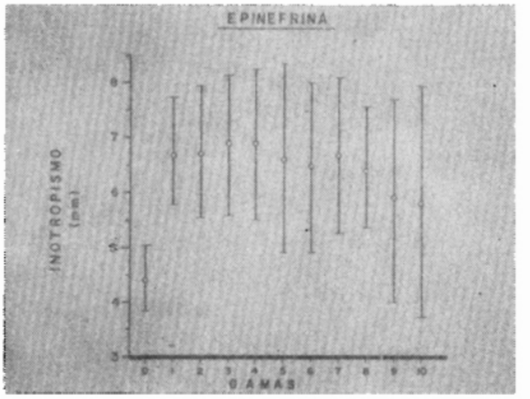

Figura 8

portados son concordantes a los nuestros, enfocados a que la acción de la epinefrina se caracteriza por aumentar la frecuencia cardíaca, más que la fuerza de la misma.

Respecto a los resultados obtenidos con el uso del bromuro de pancuronium, los valores a las diversas concentraciones, no fueron estadísticamente significativos, ya que el valor de p resultó mayor de 0.05; lo que se interpreta, en que la acción directa que ejerce este fármaco sobre el nódulo autónomo sinusal de las aurículas de rata, no modifica importantemente la fisiología

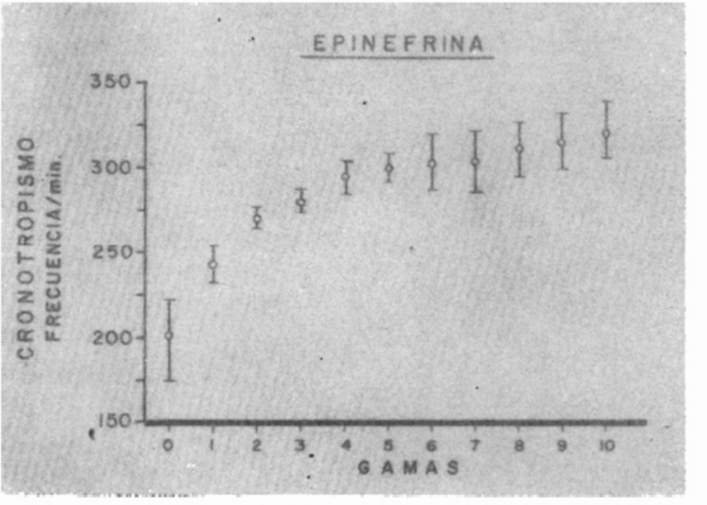

Figura 9

cardíaca respecto a los parámetros valorados [14].

Estos hechos también los exponemos para su mejor comprensión en la tabla II, y en las figuras 10 y 11.

Comentario

El uso clínico de medicamentos miorrelajantes, tan útiles coadyuvantes en el mantenimiento anestésico, y cuya finalidad fundamental es facilitar las técnicas quirúrgicas efectuadas por los cirujanos; no se encuentran, sin embargo, libres de efectos farmacológicos secundarios capaces de desencadenar reacciones que la mayoría de las veces, hacen más precario el estado general de nuestros pacientes o contribuyen en definitiva a tener resultados funestos.

Así podemos enumerar brevemente, al-

TABLA II

PAVULON

Gamas	Inotropismo $\bar{x}$	Inotropismo $\bar{o}$	Inotropismo $\bar{o}\,\bar{x}$	Cronotropismo $\bar{x}$	Cronotropismo $\bar{o}$	Cronotropismo $\bar{o}\,\bar{x}$
0	4.8	1.4	0.31	241.7	47.0	10.5
2	4.3	1.6	0.36	224.4	37.2	8.3
4	4.3	1.5	0.34	223.2	38.2	8.5
6	4.7	1.8	0.40	221.4	37.2	8.3
8	4.4	1.7	0.38	204.6	28.5	6.4
10	4.7	1.9	0.43	215.6	44.4	9.9
12	4.6	1.9	0.43	216.1	49.7	11.1
14	4.7	2.0	0.47	219.0	51.3	11.5
16	4.7	2.1	0.47	214.8	50.9	11.4
18	4.7	2.3	0.51	219.6	43.4	9.7
20	4.5	2.2	0.49	220.8	40.7	9.1

gunos de los efectos colaterales indeseables, observados en el uso de relajantes musculares conocidos. En primer término, tenemos la succinilcolina, que al actuar mediante su acción despolarizante de la conexión mioneural, favorece a la vez, una salida masiva del potasio intracelular, ocasionando una hiperkalemia, que a nivel del miocardio repercute en la presentación de arritmias y fibrilaciones ventriculares, que fácilmente conducen a un paro cardíaco [15,16].

En el grupo de fármacos de acción no despolarizante, tales como la D-tubocurarina, su utilización implica la liberación de histamina, que aunada a su potente acción bloqueadora ganglionar, se traduce clínicamente desencadenando broncoespasmos, bradicardias e hipotensión; sumándose a estos efectos, la aplicación del agente anestésico general, que como el halotano tan comúnmente usado en la actualidad, es un enérgico depresor del miocardio [17].

Por lo que respecta a la gallamina, su empleo lleva consigo la presentación de taquicardia y elevación en las cifras tensionales, mediadas por su acción liberadora de catecolaminas, indeseable en pacientes con gasto cardíaco fijo o candidatos potenciales a caer en una insuficiencia cardíaca [18]. (Tabla III).

Valorando los aspectos agregados al uso de los relajantes musculares, se concluye que el denominador común imperante, es

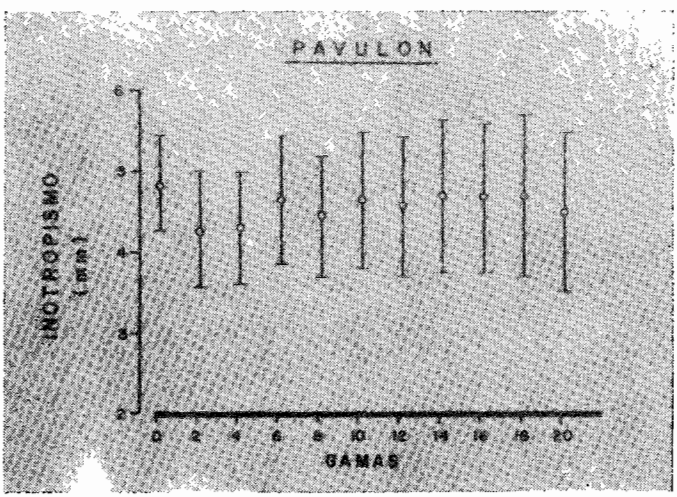

Figura 10

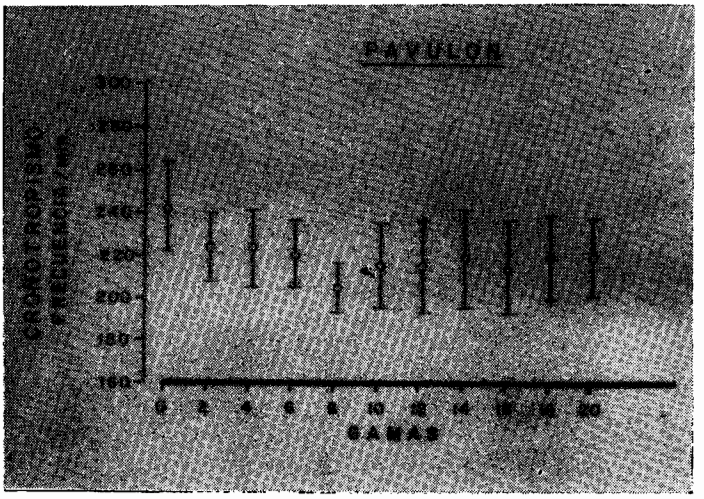

Figura 11

TABLA III

Relajantes musculares	Efectos secundarios
D-TUBOCURARINA	HIPOTENSION BRADICARDIA BRONCOESPASMO TAQUICARDIA
GALLAMINA	HIPERTENSION ARRITMIAS PARO CARDIACO
SUCCINILCOLINA	AUMENTO DE LA TENSION OCULAR
PANCURONIUM	AUMENTO DEL SANGRADO CAPILAR

primordialmente afectar la fisiología cardíaca; lo que ha inducido a la búsqueda continua del relajante muscular ideal, libre de repercusiones secundarias.

Se nos ofrece así, en novedad, un original fármaco miorrelajante el bromuro de pancuronio, que se ha evidenciado clínicamente como un potente bloqueador neuromuscular a la dosis de 0.05 a 0.1 mg/kg de peso corporal que ha sido clasificado por su mecanismo de acción dentro del grupo de no despolarizantes, cuyos efectos se establecen rápidamente en el transcurso de 45 a 60 segundos siguientes a su perfusión, lo que permite su uso desde los inicios de la anestesia, para la realización de la intubación endotraqueal. La duración de sus efectos varía de los 45 minutos a 1 hora 15. Siendo fácilmente reversible con la aplicación de neostigmina, precedida de atropina [19].

Se ha caracterizado en el transcurso de su administración, por estabilizar la frecuencia del pulso, y en mantener la presión sanguínea fija o elevándola discretamente, por lo que la mayoría de los autores, han concluido en sus estudios, que facilita las condiciones del trabajo cardíaco [20].

El presente experimento se realizó con la finalidad de valorar las acciones que directamente fuera capaz de desencadenar el pancuronio a nivel del nódulo autónomo sinusal de aurículas aisladas de rata, con resultados estadísticamente no significativos, denotándose la ausencia de una in-

fluencia bloqueadora o estimuladora tanto en la frecuencia como de la fuerza de contracción cardíaca. Apegados a estos resultados, nos condicionamos a refutar la hipótesis de que el pancuronio mejore el trabajo cardíaco, mediante la estimulación directa de los receptores B adrenérgicos del miocardio.

Sin embargo, este experimento no rechaza *per se,* las observaciones clínicas y experimentales reportadas sobre este curarizante como un mejorador miocárdico, lo cual queda supeditado a otros mecanismos que aún quedan por elucidar. Así según los resultados obtenidos por Saxena y Bonta, trabajando en aurículas aisladas de cobayos, informan que al igual que la atropina, el pancuronio demostró un antagonismo competitivo a la acetilcolina, la metacolina y el carbacol. Concluyendo que el pancuronio solamente inhibe los efectos negativos cronotrópicos e inotrópicos, mientras que no altera otros campos; aspecto concordante a nuestros hallazgos en el presente ensayo.

CONCLUSIONES

La realización de este estudio, nos demuestra los siguientes aspectos: 1. Esta preparación experimental, farmacológica básica, es sensible a la acción directa de los fármacos, demostrado por los resultados estadísticamente significativos de los efectos de la epinefrina, concordantes a los amplios estudios existentes referidos a la farmacodinamia de esta amina simpatomimética. 2. Que los efectos inducidos por el pancuronio, causaron la falta de una acción real directa a nivel miocárdico, contraponiéndose a la hipótesis de ser un estimulador de los receptores B adrenérgicos. 3. No consideramos, por los resultados obtenidos, y bajo la técnica realizada, negarle a este miorrelajante las propiedades que en su experiencia clínica le atribuyen Baird, Bennet y otros, respecto a que mejora el trabajo cardíaco frente agentes anestésicos generales depresores, tales como el halotano.

RESUMEN

Se realizó este estudio con el fin de dilucidar la hipótesis enunciada, de que el pancuronio, nuevo miorrelajante, estimula en forma directa los receptores B adrenérgicos, y a través de este mecanismo mejore la actividad miocárdica, evidenciada clínicamente y comunicada por varios autores. Se utilizaron las aurículas aisladas de 25 ratas, que fueron distribuidas en dos grupos: A. Constituido por veinte ratas, para la elaboración de curvas dosis-respuesta al pancuronio. B. Realizado en cinco ratas, con objeto de demostrar la sensibilidad de la preparación, a los efectos inotrópicos y cronotrópicos ampliamente conocidos de la epinefrina. La valoración bioestadística realizada con estos resultados, determinan que el bromuro de pancuronio, no posee ningún efecto bloqueador o estimulador de la fisiología cardíaca; y en contraste, los efectos del simpaticomimético usado, fueron altamente significativos. Dejamos demostrado, que el bromuro de pancuronio carece de efectos atribuidos a nivel miocárdico, mediante una acción adrenérgica.

SUMMARY

The action of pancuronium was studied in rats. It was observed that the drug doesn't block nor stimulates the heart; in contrast, epinephrine showed clear sympathomimetic effects.

REFERENCIAS

1. Buckett, W. R., G. L. Hewwett y D. S. Savage: Potent steroidal neuromuscular blocking agents. 3rd. Intern. Meeting of Chemie Therapeutique Abstract in clinica Therapeutica. *11:*186, 1967.
2. De Robertis, E. y Bennet, Hs.: Some microscopic fascicular components in the sypnase. *Fed. Proc. 13:*53, 1954.
3. Riker, W. F. Jr. y Okamoto, M.: Pharmacology of motor nerve terminals. *Ann. Rev. Pharmacol. 9:*173, 1969.
4. Bhatnagar, S.P. y MacIntosh, F.C.: Effects of quaternary bases and inorganic cations on acetylcholine syntesis in nervous tissue. *Can. J. Physiol. Pharmacol. 45:*249, 1967.
5. Galindo, A.: Una nueva interpretación en el modo de actuar de los relajantes musculares. *Rev. Mex. Anest. 20:*(6), 1971.
6. Baird, W. L.: Algunas experiencias clínicas con una nueva droga para el bloqueo neuromuscular: el bromuro de Pancuronium (Pavulón NA 97). *Brit. J. Med. Sci. 1*(12):559, 1968.
7. Bennet, E. J., Daughety, M. J.: The pancuronium bromide: experiencie in one hundred pediatric's patients. *Anestesia y Analgesia, 50* (5):798, 1971.
8. Norman, L. y John B. Dillon: Los efectos cardiovasculares del Bromuro de Pancuronium. *Anestesia y analgesia, 50*(5):808, 1971.
9. Stockman, A.: Experiencia clínica con un nuevo agente bloqueador neuromuscular: el bromuro de Pancuronio. *Rev. Mex. Anest. 20* (3), 1971.
10. A. Grossman and R. F. Furchgott: The effects of external calcium concentration on the distribution and exchange of calcium in resting and heating guinea-pig auricles. *J. Pharmacol. Exper. Therap. 143:*107, 1963.
11. Robert F. Furchgott and T. de Gubareff: The high energy phosphate content of cardiac muscle under various experimental conditions which alter contractile strength. *J. Pharmacol. 124:*203, 1958.
12. A. Grossman and Robert F. Furchgott: The effects of frecuency of stimulation and calcium concentration on Ca 45 exchange and contractility on the isolated guinea-pig auricle. *J. Pharmacol. Exper. Therapeutics. 143:* 1963.
13. Fawaz, G. y Tutunji, B.: Efectos de la Adrenalina y Nor-adrenailna sobre el metabolismo y comportamiento del corazón aislado de perro. *Brit. J. Pharmacol. 15:*389, 1960.
14. Sánchez, M. R.: Estudio clínico comparativo del Pancuronium con la succinilcolina en pacientes de riesgo alto. *Rev. Mex. Anest. 20:* (3), 1971.
15. W.F.M. List: Succinylcholine induced cardiac arrhythmias. *Anestesia y Analgesia. 50:* 361, 1971.
16. Dr. Robert D. Dripps. Conferencia del 18-II-71, en el C.M.N. del I.M.S.S.
17. Dr. Vincent J. Collin's: *Anestesiología*, 1966.
18. Drs. W. D. Wylie y H.C. Churchill-Davidson: *Anestesiología*, 1969.
19. B. J. Sellick: Pancuronium Bromide. *Anestesia y Analgesia, 106:*1968.
20. W.S. Tindall y W.R. Buckett: Revisión de las propiedades clínicas del Bromuro de Pancuronio (Organon NA 97) y sus ventajas en comparación con otros curarizantes de uso corriente. Research Release Report, 1971.
21. P.R. Saxena and I.L. Bonta: Mechanism of selective cardiac vagolytic action of pancuronium bromied. Specific blockade of cardiac muscarinic receptors. *Europ. J. Pharmacol. 11:*332-341, Agosto, 1970.