

## Comparación del efecto vasodilatador entre el clorhidrato de pargeverina y la xilocaína simple al 2% en arteria carótida de rata

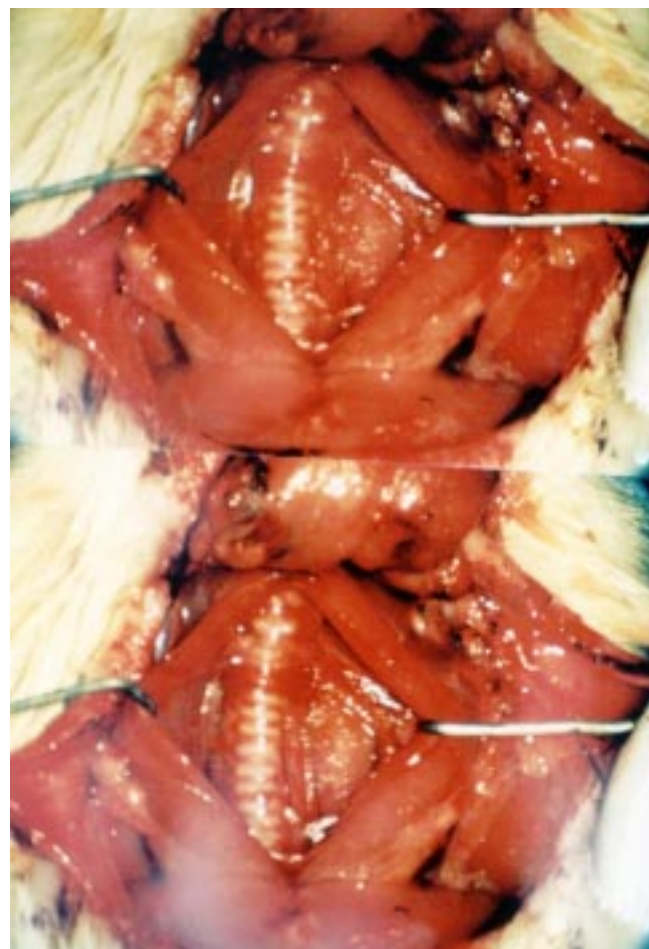
Dra. Ruth Corina Cerda-Mendoza,\* Dr. José Luis Romero-Zárate,\* Dr. José Manuel Pastrana-Figueroa,\*  
Dr. Carlos de Jesús Álvarez-Díaz\*

### RESUMEN

La posibilidad de transferir tejidos con microcirugía y tener un 100% de éxito aún no es posible debido a factores como el espasmo vascular secundario que traduce una disminución del flujo circulatorio, trombosis y falla de la transferencia. En este estudio se determina el efecto vasodilatador del clorhidrato de pargeverina en comparación con xilocaína simple al 2%, controlados con solución fisiológica, en 20 ratas Fisher 344 que se dividieron en dos grupos, con medición basal con acetato milimétrico y microscopio quirúrgico con medidor óptico integrado, sección y anastomosis de ambas carótidas produciendo vasoespasmo farmacológico con epinefrina al 1:200,000. En el grupo A se utilizó solución fisiológica en una arteria y xilocaína simple en la otra y en el grupo B, solución fisiológica en un lado y clorhidrato de pargeverina en el otro. El diámetro de las carótidas se midió antes y después de la aplicación local de los fármacos, que basal fue de 1.1 a 1.4 mm; con la aplicación de epinefrina, de 1.0 a 1.2 mm; con solución salina, de 1.0 a 1.3 mm, con xilocaína simple al 2%, de 1.0 a 1.3, y con clorhidrato de pargeverina, de 1.2 a 1.5 mm. ( $p < 0.00022$ ) Se concluye que la pargeverina presentó un mayor efecto vasodilatador que la xilocaína simple al 2% y la solución fisiológica, rompiendo el vasoespasmo provocado por la acción farmacológica y quirúrgica y con una vasodilatación mayor al diámetro basal. Con estos hallazgos se abre la posibilidad de su uso clínico en microcirugía.

**Palabras clave:** Clorhidrato de pargeverina, xilocaína, vasodilatación, microcirugía.

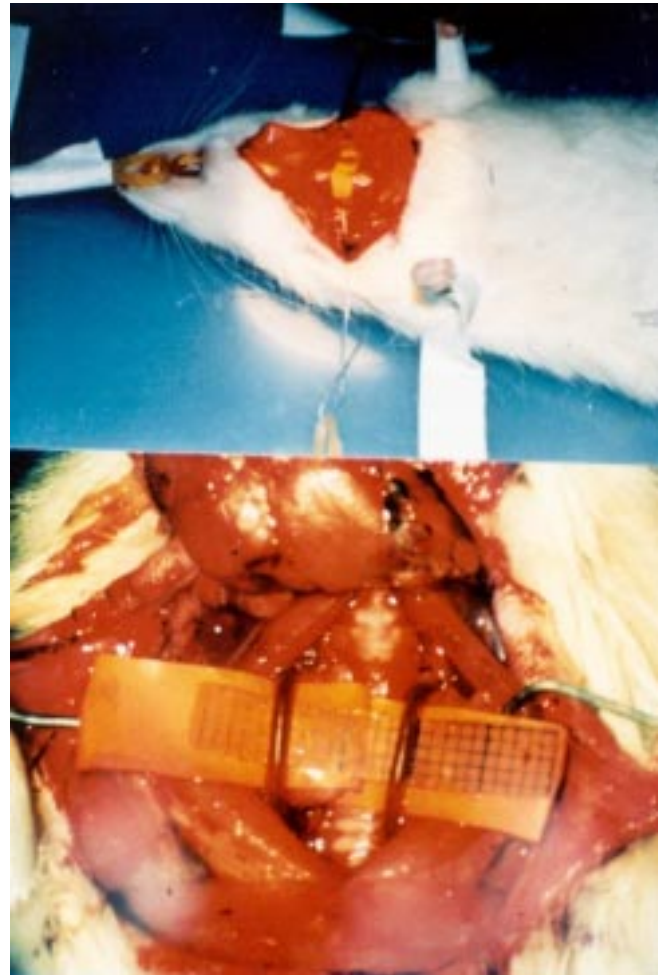
\* Módulo de Microcirugía. Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital de Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Instituto Mexicano del Seguro Social.



**Figura 1.** Disección de ambas carótidas de la rata.



**Figura 2.** Medición basal y vasoconstricción con epinefrina.



**Figura 3.** Medición después de aplicar epinefrina.

## SUMMARY

The possibility of microsurgical tissue transfer yielding 100% success is not yet possible because of factors such as the secondary vascular spasm that brings about a circulatory flow reduction, thrombosis and transfer flaw. In this study the vasodilator effect of pargoverine chlorhydrate compared to 2% simple lidocaine controlled with a saline solution is determined, in 20 Fisher 344 rats that were divided in two groups, with a carotide basal measurement by a milimetrical acetate and a surgical microscope with an optical milimetrical measure lense, both carotides section producing pharmacologic vasospasm with 1:200,000 epinephrine. In group A saline solution was used in one artery and simple lidocaine in the other and in group B, saline solution on one side and pargoverine chlorhydrate in the other. Carotides diameter was measured before and after these substances local application was carried out, from 1.1 to 1.4 mm basal; from 1.0 to 1.2 mm, with epinephrine; from 1.0 to 1.3 mm, with saline solution; from 1.0 to 1.3 mm with 2% simple lidocaine, and 1.2 to 1.5 mm with pargoverine chlorhydrate ( $p < 0.00022$ ). We concluded that pargoverine chlorhydrate had a greater vasodilation than the 2% simple lidocaine and saline solution, once the vasospasm produced pharmacological and surgical action was broken with a greater vasodila-

tion than the basal diameter. With these findings, the possibility of clinical use in microsurgery is open.

**Key words:** Pargoverine chlorhydrate, lidocaine, vasodilation, microsurgery.

## INTRODUCCIÓN

La posibilidad de transferir tejidos con microcirugía y tener un 100% de éxito aún no es posible debido a factores como el espasmo vascular secundario que traduce una disminución del flujo circulatorio, trombosis y falla de la transferencia. El éxito de las técnicas vasculares microquirúrgicas depende de factores como el uso de instrumental adecuado y en buenas condiciones, selección y aplicación adecuada del método anestésico, manipulación suave de los tejidos con desbridamiento apropiado y disponibilidad de un vaso receptor y otro donador.<sup>1,2</sup>



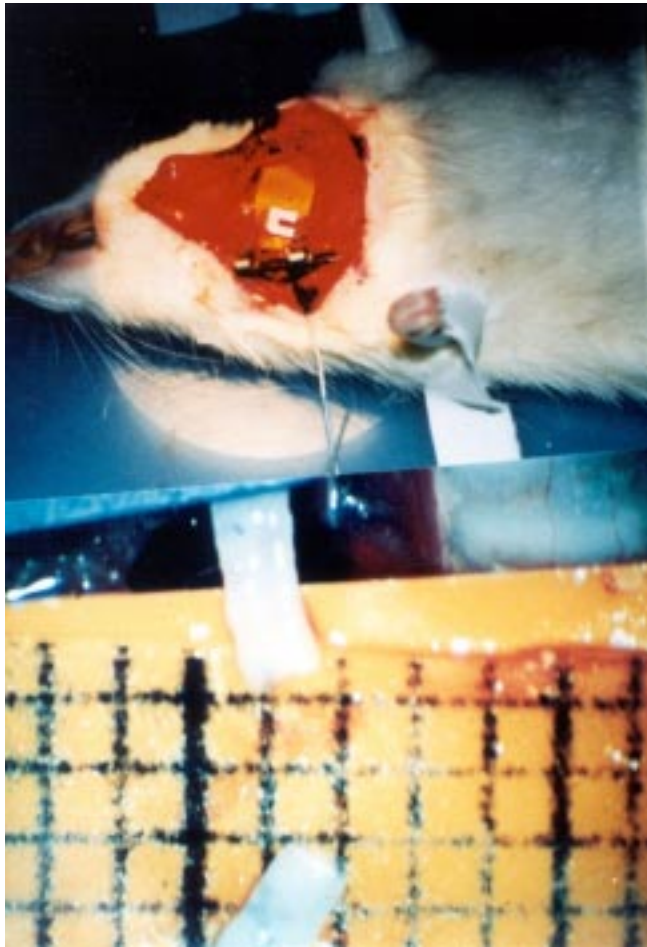


Figura 4. Sección de la arteria carótida.

La respuesta normal de un vaso ante una solución de continuidad es la contracción de sus paredes, (espasmo vascular o vasoespasmo) como respuesta o mecanismo hemostático, pero en ocasiones, a pesar de que no exista una solución de continuidad evidente, el solo hecho de manipular con pinzamiento, compresión y/o tracción, provoca espasmo vascular, que disminuye el flujo de sangre por el segmento contraído, y favorece la agregación plaquetaria en los sitios de anastomosis y esto desencadena trombosis y ausencia de flujo por el vasoespasmo. Este mecanismo es una de las principales causas de fracaso en trasplantes y transferencias microquirúrgicas.<sup>3-5</sup>

Se ha propuesto como una de las causas de vasoespasmo la falta en la producción de óxido nítrico, que es un potente vasodilatador,<sup>6</sup> y para evitarlo se ha empleado en forma tradicional la irrigación local con solución fisiológica tibia y xilocaína simple al 2% sobre los vasos anastomosados, y en algunos centros se utiliza el sulfato de magnesio o la papaverina con el

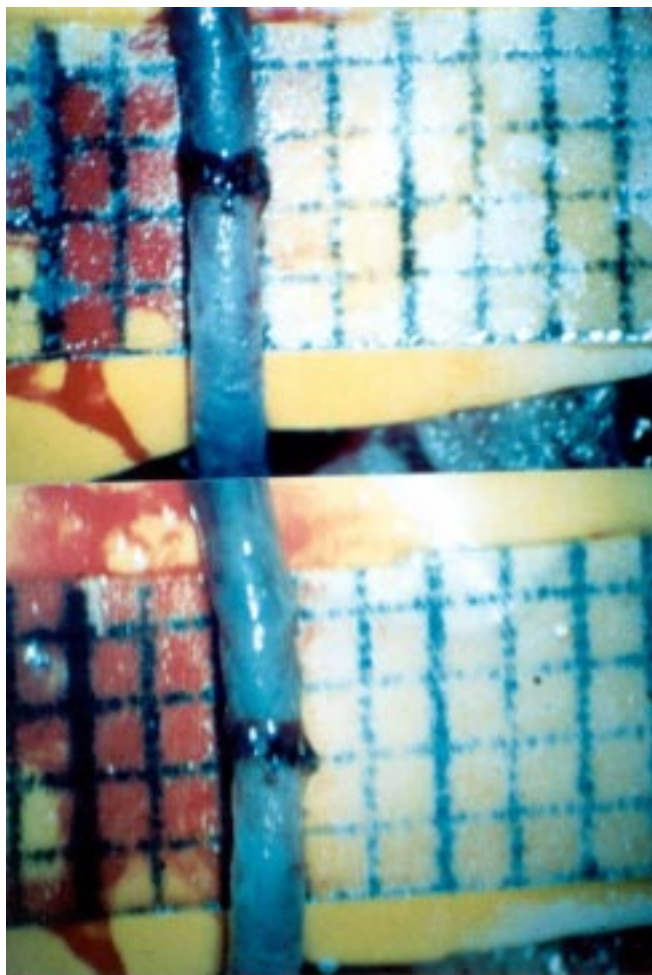


Figura 5. Anastomosis arterial.

mismo fin. En estudios recientes,<sup>7-13</sup> están trabajando con nicardipina (calcioantagonista), nitroprusiato de sodio, hidralazina, cromakalin, activador de plasminógeno tisular humano, congelación local con etil clorhidro, diltiazem, péptido relacionado con la calcitonina y acetilcolina, como agentes vasodilatadores locales.

El clorhidrato de pargoverina es un fármaco antiespasmódico que se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral o parenteral; se metaboliza en el organismo sin que los metabolitos se hayan podido identificar y éstos se excretan rápidamente a través de la bilis y orina.

El efecto antiespasmódico del clorhidrato de pargoverina proviene de su acción antimuscarínica y musculotrópica; por su acción sobre la miofibrilla contracturada o distendida, ejerce su efecto espasmolítico, por lo que se ha utilizado en los síndromes dolorosos viscerales, donde el principal componente está dado por el espasmo de la musculatura lisa del



**Figura 6.** Grupo A: Solución fisiológica en un lado y xilocaína en el otro.

aparato biliodigestivo y genitourinario. El efecto antimuscarínico se puede potencializar cuando se administra en conjunción con antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas. En caso de sobredosificación se puede presentar taquicardia, palpitaciones, somnolencia y resequeza de boca.<sup>14-16</sup>

La búsqueda de un fármaco, sustancia o compuesto que revierta idealmente los efectos del vasoespasmo durante la manipulación, sección o pinzamiento de los vasos sanguíneos, dio la pauta para determinar los efectos vasculares del clorhidrato de pargoverina comparándolo con la xilocaína simple al 2%, como vasodilatador local arterial.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio experimental en el laboratorio de microcirugía reconstructiva del Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hos-

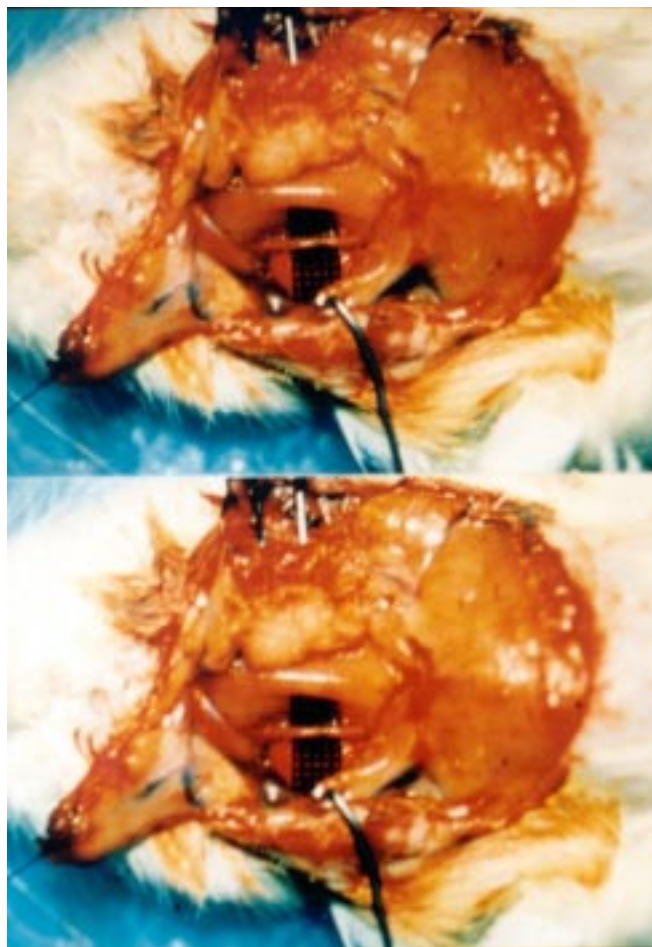


**Figura 7.** Grupo B: Solución fisiológica en un lado y clorhidrato de pargoverina en el otro.

pital de Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez" del Instituto Mexicano del Seguro Social para determinar el efecto vasodilatador local del clorhidrato de pargoverina, comparado con la xilocaína simple al 2%, controlado con solución fisiológica tibia en 20 ratas Fisher 344, de tres a cuatro meses de edad y 300 a 350 g de peso, asignándoles un número progresivo para formar dos grupos de 10 ratas cada uno (grupos A y B).

Se administró ketamina (0.01 mg/100 g de peso) y diazepam (0.5 mg/100 g de peso) por vía intraperitoneal para producir anestesia. Cada rata se fijó a una tabla quirúrgica y se le rasuró el cuello. Se efectuó una incisión en la línea media y base del cuello en forma de "T" para disecar ambas carótidas (*Figura 1*). En este punto se tomaron y registraron las medidas del diámetro basal de cada carótida primitiva antes de la bifurcación, por medio de un acetato milimétrico y microscopio.



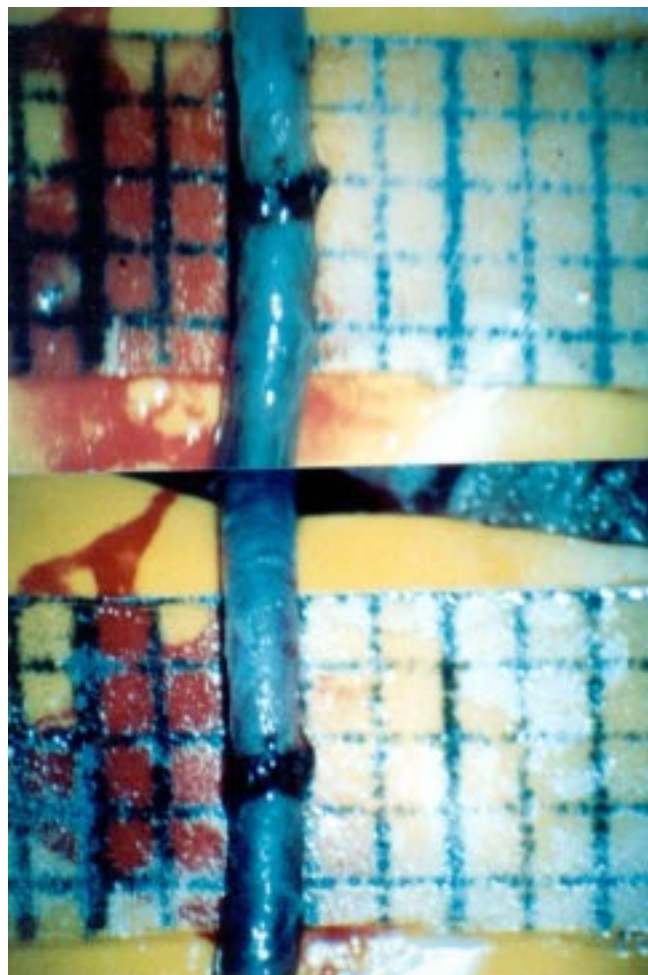


**Figura 8.** Grupo A: Xilocaína. Vista panorámica.

pio quirúrgico con medidor óptico integrado y se aplicó epinefrina al 1:200,000 para tomar mediciones a los tres minutos (*Figuras 2 y 3*). Se colocó un clamp aproximador y se cortó la arteria y anastomosó con dermalón 10-0 con puntos simples separados (*Figuras 4 y 5*). Como irrigador y limpiador intraluminal se utilizó solución heparinizada. (5,000 UI/10 mL de solución fisiológica). El total de ratas se dividió en dos grupos de diez cada uno. Al grupo A, se aplicó solución fisiológica tibia en una arteria y xilocaína simple al 2% (0.5 mL) en la otra (*Figura 6*), midiendo sus diámetros a los tres minutos. Al grupo B se instiló solución fisiológica tibia en un lado y clorhidrato de pargoverina (0.5 mL) en el otro, con su medición respectiva a los tres minutos (*Figura 7*).

## RESULTADOS

El diámetro basal de las arterias carótidas fue de 1.1 a 1.4 mm. ( $1.23 \pm 0.09$ ) Al aplicarles epinefrina antes



**Figura 9.** Grupo A: Xilocaína. Acercamiento.

de seccionarlas, se produjo vasoespasmo farmacológico de 1.0 a 1.2 mm ( $1.07 \pm 0.06$ ) ( $p < 0.00024$ ). Después de la aplicación de solución fisiológica, el diámetro arterial midió de 1.0 a 1.3 ( $1.16 \pm 0.06$ ) ( $p < 0.13$ ).

En el grupo A, (xilocaína simple al 2%) la medición fue de 1.0 a 1.3 mm ( $1.16 \pm 0.08$ ) ( $p < 0.049$ ) (*Figuras 8 y 9*).

En el grupo B, (clorhidrato de pargoverina) la medición fue de 1.2 a 1.5 mm ( $1.29 \pm 0.09$ ) ( $p < 0.00022$ ) (*Figuras 10 y 11*).

La diferencia entre las medias en el efecto vasodilatador de la xilocaína y el clorhidrato de pargoverina fue de 0.13 mm ( $p < 0.006$ ).

## COMENTARIO

Se utilizó epinefrina para obtener un espasmo vascular en la anastomosis microquirúrgica y de esta



Figura 10. Grupo B: Pargoverina. Vista panorámica.

manera medir la vasodilatación que se consigue con solución fisiológica, xilocaína y pargoverina, de acuerdo con lo que recomienda Gurlek.<sup>4</sup>

En nuestro estudio encontramos un pobre efecto de vasodilatación con la solución fisiológica tibia. La xilocaína simple al 2% se ha utilizado en las anastomosis de colgajos fasciocutáneos y musculares microquirúrgicos como vasodilatador local; sin embargo, tiene una respuesta bifásica relacionada con la curva dosis-respuesta, en la que se manifiesta que al principio y a dosis bajas produce y potencializa la vasoconstricción y solamente a dosis altas revierte el vasoespasmo con la consecuente vasodilatación.<sup>5,12</sup> Al compararlo con otros vasodilatadores, como la nicardipina, papaverina local o péptido relacionado con la calcitonina, su efecto resulta ser inferior.<sup>3,5,11</sup> En este estudio el efecto vasodilatador de la pargoverina resultó ser superior al que produce la xilocaína.

### CONCLUSIONES

La pargoverina produce un mayor efecto vasodilatador local al compararla con la solución salina



Figura 11. Grupo B: Pargoverina. Acercamiento.

tibia y xilocaína simple al 2% ( $p < 0.00022$ ) La pargoverina rompe el vasoespasmo causado farmacológica y quirúrgicamente, vasodilatando incluso más allá del diámetro arterial basal.

Con base en estos resultados, se abre la posibilidad del uso clínico en microcirugía del clorhidrato de pargoverina como vasodilatador local.

### BIBLIOGRAFÍA

1. McCarthy J. *Plastic surgery*. Philadelphia: W B Saunders Co. 1990; 421-53.
2. Pastrana-Figueroa J, Romero-Zárate JL, Alvarez-Díaz CJ. Reimplante de segmentos amputados. Experiencia de tres años en el Hospital de Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", IMSS. *Cir Plast* 1998; 8: 93-98.
3. Evans G, Gherardini G, Gurlek A. Drug-induced vasodilation: In an *in vitro* and *in vivo* study: The effects of nicardipine, papaverine, and lidocaine on the rabbit carotid artery. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1475-81.

4. Guerlek A, Gherardini G, Cromeens D. Drug-induced vasodilation: The effects of sodium nitropruside, hydralazine, and cromakalin on the rabbit carotid artery: *In vitro* and *in vivo* study. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13: 415-21.
5. Chafin J, Wax M, Johnstone R. The use of lidocaine in microvascular reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 93-8.
6. Wang W, Anderson G, Fleming J. Lack of nitric oxide contributes to vasoospasm during ischemia-reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1099-108.
7. Rohrich R, Handren J, Kersh R. Prevention of microvascular thrombosis with short-term infusion of human tissue-type plasminogen activator. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 118-28.
8. Cavadas P, Vera-Samperere FJ, Experimental free tissue transfer over perivascular-injured vessels: Effect of *in vivo* freezing. *Microsurg* 1996; 17: 295-300.
9. Hashim H, Atiyeh B, Hamdam A. Local intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for savage of forearm replantation. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12: 543-6.
10. Pemberton M, Anderson G, Barker J. Characterization of microvascular vasoconstriction following ischemia reperfusion in skeletal muscle using videomicroscopy. *Microsurg* 1996; 17: 9-16.
11. Gherardini G, Evans G, Milner S. Comparison of vascular effects of calcitonin gene-related peptide and lidocaine on human veins. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12: 241-5.
12. Jerbeck J, Samuelson U. Effects of lidocaine and calcitonin gene-related peptide (CGRP) on isolated human radial arteries. *J Reconstr Microsurg* 1993; 9: 361-5.
13. Doyle M, Duling B. Acetylcholine induces conducted vasodilation by nitric oxide-dependent and independent mechanism. *Am J Physiol* 1997; 272(3Pt2): H 1364-71.
14. Kurjiaka D, Segal S. Conducted vasodilation elevates flow in arteriole networks of hamster striated muscle. *Am J Physiol* 1995; 269(5Pt2): H 1723-8.
15. Goodman G. *Las bases farmacológicas de la terapéutica médica*. 7ª Ed. México: La Prensa Médica Moderna 1980; 833-34.
16. Meyers F, Jawetz E. *Farmacología clínica*. México: El Manual Moderno 1982, 5ª Ed. Tabla 1 grupo A.

Dirección para correspondencia:  
 Dra. Ruth Corina Cerda-Mendoza  
 Avenida de los Cien Metros 201,  
 Edif. 82 "C" – 302  
 Unidad Lindavista Vallejo  
 07720 México, D.F.