



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

EFFECTO DEL AMRINONE, UN NUEVO AGENTE INOTROPICO POSITIVO SOBRE LA MUSCULATURA LISA VASCULAR Y EXTRAVASCULAR

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

presenta

LUISA MARTINEZ AGUILAR

Director de la Tesis

DR. EMILIO L. KABELA GONZALEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

	Pág.
I) INTRODUCCION	1
A) <u>INSUFICIENCIA CARDIACA</u>	1
a) Definición y Causas de la Insuficiencia Cardíaca.	1
b) Mecanismos Compensatorios de la Insufi- ciencia Cardíaca.	5
B) <u>TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA</u>	7
a) Glicósidos Cardíacos	8
b) Aminas Simpaticomiméticas	10
c) Ionóforos del Calcio, Glucagon y Vasodi- latadores	11
II) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
A) <u>AMRINONE</u>	14
III) PROPOSITO DEL TRABAJO	17
IV) HIPOTESIS	18
V) OBJETIVO	19
VI) PROTOCOLO EXPERIMENTAL	20
A) <u>MATERIAL Y METODOS</u>	20

	Pág.
a) Músculo Liso Traqueal	20
i) Primer Grupo Experimental	21
Curva Dosis-Respuesta de Cloruro de Potasio.	
ii) Segundo Grupo Experimental	22
Efecto del Amrinone.	
iii) Tercer Grupo Experimental	23
Curva Dosis-Respuesta de Amrinone.	
iv) Cuarto Grupo Experimental	25
Influencia de 5 mg/l de Amrinone sobre la relación Dosis-Respuesta de Potasio.	
b) Músculo Liso de Arteria Carótida	26
i) Grupo Experimental	27
Efecto de tres concentraciones de Amrinone sobre la contracción de la musculatura lisa vascular de la arteria carótida, provocada por	

una solución 0.02 M de KCl.

c) Músculo Liso de Arteria Coronaria 28

i) Grupo Experimental 29

Curva Dosis-Respuesta de Amrinone sobre la contracción producida por una solución 0.02 M de KCl en la musculatura lisa vascular de la arteria coronaria izquierda.

VII) RESULTADOS 32

A) MUSCULO LISO TRAQUEAL 32

Curva Dosis-Respuesta de Cloruro de Potasio. 32

Efecto del Amrinone. 32

Curva Dosis-Respuesta de Amrinone. 34

Influencia de 5 mg/l de Amrinone sobre la 36

relación Dosis-Respuesta de Potasio.

B) MUSCULO LISO DE ARTERIA CAROTIDA 38

Efecto de tres concentraciones de Amrinone 38

sobre la contracción de la musculatura lisa

vascular de la arteria carótida, provocada

por una solución 0.02 M de KCl.

C) MUSCULO LISO DE ARTERIA CORONARIA

40

Curva Dosis-Respuesta de Amrinone sobre la

40

contracción producida por una solución 0.02 M

de KCl en la musculatura lisa vascular de la

arteria coronaria izquierda.

VIII) DISCUSION DE RESULTADOS

42

IX) CONCLUSIONES

47

X) RESUMEN

48

XI) BIBLIOGRAFIA

50

1) INTRODUCCION

El tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca sigue representando uno de los problemas terapéuticos más complejos, ya que las armas con que se cuenta tienen limitaciones importantes; así pues, el desarrollo de fármacos eficaces en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca y carentes de limitaciones en su uso sigue siendo un problema muy importante dentro de la farmacología del Aparato Cardiovascular.

A) INSUFICIENCIA CARDIACA

a) Definición y Causas de la Insuficiencia Cardíaca.

La Insuficiencia Cardíaca es una entidad nosológica común a un gran número de padecimientos cardiovasculares como pueden ser valvulopatías de origen reumático, la hipertensión arterial, el infarto agudo del miocardio y, en general, cualquier proceso que afecte, ya sea la integridad de la masa muscular o el adecuado funcionamiento del corazón (13,23).

La insuficiencia cardíaca, como su nombre lo indica, es una falla en la función de bomba del corazón, lo que lo incapacita para manejar adecuadamente el volumen de sangre circulante (13,23,26).

El mecanismo más importante en la regulación de la función cardíaca es

la Ley de Frank-Starling, que postula que a mayor llenado de las cavidades ventriculares durante la diástole, mayor será el volumen de sangre expulsado durante la sístole (40). Así correlaciona la presión diastólica final con el gasto cardíaco. Siendo la presión diastólica final un reflejo de la cantidad de sangre que regresa al corazón (retorno venoso). El mecanismo subcelular en el que se basa la Ley de Frank-Starling, está dado por la longitud de las sarcómeros, ya que es bien conocido que las sarcómeros a una determinada longitud tienen un mayor o menor grado de interrelación entre las cabezas de miosina y los sitios activos de la actina, así entre mayor interrelación entre éstas mayor será la fuerza que la sarcómera sea capaz de desarrollar (24).

En la insuficiencia cardíaca la relación entre la presión de llenado ventricular y el gasto cardíaco se encuentra desplazada hacia la derecha (26), lo que nos indica, que hace falta aumentar la presión de llenado para poder obtener un gasto sistólico adecuado. Este aumento en la presión de llenado diastólico conlleva una congestión del árbol vascular, que puede ser una elevación discreta en la presión venosa central hasta un verdadero estado congestivo del árbol venoso, pulmonar y sistémico que evolucionará a una extravasación de líquidos al espacio intersticial provocando edemas (13,23)

Teniendo presente que el corazón es un sistema de dos bombas en serie, podemos encontrar insuficiencia de cualquiera de las dos, teniendo así insuficiencia cardíaca derecha e izquierda (26). Ninguna de estas dos insuficiencias es un cuadro puro dado el arreglo en serie de las dos bombas, pero sí se encuentra la falla primaria en cualquiera de los ventrículos.

Una reducción en la capacidad contráctil del ventrículo derecho traerá como consecuencia un aumento en la presión venosa sistémica, ya que existe una incapacidad del ventrículo derecho para vaciar su contenido y, de esta manera, disminuir la presión existente en la cavidad auricular derecha. Por otro lado el ventrículo derecho necesitará aumentar su presión de llenado para poder tener un vaciamiento hacia la arteria pulmonar normal. La principal causa de falla derecha es un aumento en las resistencias pulmonares, lo que obliga al ventrículo derecho a efectuar un mayor trabajo de manera sostenida, lo que determina una falla del corazón (13,23,26). Otra causa frecuente de la insuficiencia cardíaca derecha son las alteraciones pulmonares como el enfisema pulmonar, que cursa también un aumento de las resistencias pulmonares (13).

En la relación a la insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo, se puede decir que los mecanismos son similares a los descritos para los de la

insuficiencia cardíaca derecha, una de las causas más frecuentes es una falla primaria en la contractilidad del ventrículo, como sería el caso de la enfermedad isquémica del corazón (13). En lo referente a las condiciones que dan como resultado un aumento en las resistencias periféricas sistémicas y que obligan al ventrículo izquierdo a desarrollar un mayor trabajo, tenemos fundamentalmente a la hipertensión arterial sistémica, la estenosis aórtica, la insuficiencia de la válvula mitral, etc. (26).

Una consecuencia de la insuficiencia cardíaca izquierda es el aumento de las presiones del árbol pulmonar, dando como consecuencia alteraciones en el proceso de intercambio gaseoso pulmonar. Resulta claro que si tenemos un aumento en las resistencias pulmonares debido a la insuficiencia cardíaca izquierda, muy pronto encontraremos también signos de insuficiencia cardíaca derecha, lo que dará como resultado el síndrome conocido como Insuficiencia Cardíaca Congestiva (13,23).

Desde el punto de vista hemodinámico la insuficiencia cardíaca produce los siguientes cambios: una elevación de la presión diastólica final, un aumento en los volúmenes telesistólico y telediastólico, una disminución en la fracción de eyección y una disminución del gasto sistémico.

Al mismo tiempo se observa un aumento de las resistencias periféricas, esto probablemente como consecuencia de los ajustes compensatorios llevados a cabo por el sistema nervioso simpático(13,23), que serán discutidos más adelante. Dependiendo de la severidad del cuadro de insuficiencia se encontrarán distintos grados de crecimiento cardíaco. Todas estas anomalías hemodinámicas son progresivas y correlacionan con el grado de insuficiencia que se encuentra (46). Cabe mencionar que en ocasiones, cuando el grado de insuficiencia es muy discreto puede no encontrarse, debido fundamentalmente a la existencia de mecanismos compensadores.

b) Mecanismos Compensatorios de la Insuficiencia Cardíaca.

En la insuficiencia cardíaca el organismo intenta compensar la falla miocárdica mediante el sistema nervioso simpático. Muchos de estos mecanismos compensadores son similares a los de reserva, utilizados por el organismo normal en condiciones de ejercicio o de stress severo (13,23,32).

El aumento de la actividad simpática en la insuficiencia cardíaca es tanto al corazón como a los vasos y se acompaña de una inhibición del sistema parasimpático. La estimulación simpática de las arterias periféricas, da como resultado el mantenimiento de la presión arterial, aún cuando puede exis

tir una disminución del gasto cardíaco. Así pues, esta regulación vasomotora, junto con la influencia de factores mecánicos y metabólicos, hacen que se mantenga una adecuada perfusión a los órganos vitales (corazón y cerebro), a expensas de la circulación a otras áreas como la piel, territorio esplácnico, músculo esquelético, etc.(23). Por otro lado, la estimulación simpática del árbol venoso que a su vez ayuda a mantener el retorno aumentado, lo cual es necesario para mantener la función ventricular (13). Otro efecto importante de la estimulación simpática, es el aumento de la frecuencia cardíaca, la que es capaz de compensar el gasto cardíaco/minuto aún cuando exista una disminución del gasto cardíaco (13,23). También como resultado de la estimulación simpática tenemos un aumento de la fuerza de contráctil del miocardio que es capaz de desplazar hacia la izquierda las curvas de función ventricular (Curvas de Frank-Starling).

El reflejo simpático es un proceso que puede mantener a un paciente con insuficiencia cardíaca en condiciones asintomáticas por períodos prolongados de tiempo, lo que se conoce como insuficiencia cardíaca compensada o subclínica(13). Sin embargo cuando las condiciones del paciente se agravan, rebasando la capacidad compensadora del sistema simpático, estos reflejos que lo

mantuvieron en condiciones adecuadas de funcionamiento por un período prolongado, pueden ahora agravar el cuadro, ya que el aumento en resistencias periféricas se traduce como la carga contra la cual el corazón tiene que trabajar (post carga) y al mismo tiempo aumenta la cantidad de sangre que está regresando al corazón (retorno venoso o precarga) lo que va a provocar aumentos importantes en la presión diastólica final (26).

Los mecanismos reflejos simpáticos son extraordinariamente complejos, dada la gran cantidad de áreas reflexogénicas que se encuentran tanto en las cavidades cardíacas, como en los grandes vasos y en algunas estructuras del sistema nervioso central.

Como conclusión podemos decir que entre la ley de Frank-Starling y los mecanismos simpáticos reflejos, se mantiene, al menos durante las fases iniciales, de la insuficiencia cardíaca el ajuste necesario para el mantenimiento de la función cardíaca.

B) TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se dispone solamente de unos cuantos medicamentos que son útiles. Dentro de éstos, sin lugar a duda, más empleados y los más eficaces son los glicósidos cardíacos, que han venido

siendo estudiados desde hace más de 200 años(15), sin que hasta la fecha se ha
lia encontrado ningún otro fármaco capaz de sustituirlos.

a) Glicósidos Cardíacos

Estos compuestos son derivados naturales obtenidos de diversas
plantas, entre las más importantes se encuentran la Digital, el Estrofantó y
la Escila (15, 21, 31). La estructura fundamental común a todos estos fármacos
es un núcleo esteroidal (ciclopentanoperhidrofenantreno), el cual tiene unido
por el carbono 17 una molécula de lactona insaturada, pudiendo ser de 5 ó 6
átomos. La unión del anillo lactónico al núcleo esteroidal se conoce con el nom
bre de Genina y cuando se unen al carbono 3 del núcleo esteroidal una o más mo
léculas de carbohidrato se forma el glicósido.

Los glicósidos cardíacos son capaces de aumentar la fuerza de con
tracción del miocardio (Actividad Inotrópica Positiva), por medio de un aumento
en la disponibilidad del calcio utilizado para la contracción, sin que aumente
en la entrada de calcio del exterior al interior de la célula(21, 31,33,42). Es
to implica que debe aumentar la liberación de calcio del retículo sarcoplásmi
co. el mecanismo mediante el cual logran este efecto es materia de discusión en
el campo de la farmacología cardiovascular.

Al tener un efecto inotrópico positivo, los digitálicos van a aumentar el gasto cardíaco y a reducir la presión de la aurícula.

Aún cuando los digitálicos han mostrado ser un arma terapéutica muy valiosa en la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca, son también agentes con una gran toxicidad, ya que presentan un estrecho margen de seguridad (21, 44, 31). Estas características del fármaco dan como resultado que un gran número de pacientes sean internados en los servicios de urgencias por manifestaciones de intoxicación digitálica. Las cifras del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, muestran que de un 20% a un 30% de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con estos fármacos presentan signos clínicos de intoxicación por digitálicos (4, 10).

Las manifestaciones cardíacas más importantes de la intoxicación digitálica son alteraciones en el automatismo cardíaco que pueden ser, prácticamente, todos los tipos de arritmias conocidas hasta el momento, y pueden ir desde un bloqueo aurículo ventricular de primer grado, hasta la fibrilación ventricular. La severidad de las arritmias encontradas será consecuencia directa del grado de intoxicación encontrado (21, 31, 50). El estrecho margen de seguridad de estos fármacos obligan al médico a ser extremadamente cuidadoso en su

uso y hacen necesaria la valoración frecuente de los pacientes, con el objeto de detectar a tiempo cualquier signo de intoxicación. Estas circunstancias son obviamente limitantes al empleo del fármaco. Estas limitaciones llevan a la búsqueda de nuevos fármacos que sean inotrópicos positivos y, ya sea que carezcan de toxicidad cardíaca o que tengan un margen de seguridad mayor que la digital.

b) Aminas Simpaticomiméticas

Otro grupo de fármacos que ha sido empleado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, han sido las aminas simpaticomiméticas (19), entre ellas está la dopamina (19,20), la dobutamina (20, 49), que han sido empleadas fundamentalmente en el tratamiento de casos agudos. Aunque indudablemente estos agentes poseen un efecto inotrópico positivo, su uso se encuentra aún más limitado que el de los digitálicos, ya que tienen además de su efecto sobre la fuerza de contracción. Otros efectos sobre el sistema cardiovascular que podrán agravar el padecimiento en lugar de mejorar el cuadro. Dentro de estos efectos tenemos, sobre todo, el aumento en las resistencias periféricas que se observa cuando se emplean agentes agonistas de los receptores alfa, el importante aumento de la frecuencia cardíaca e incluso arritmias por exacerba-

ción del automatismo que se observa con los agonistas beta, aunado a un aumento en el consumo de oxígeno del corazón (19, 20, 39).

Además de los fenómenos descritos todas las aminas simpaticomiméticas tienen una vida media muy corta, lo que haría necesario su administración frecuente y se constituiría en otra limitante para su empleo (36).

c) Ionóforos del Calcio, Glucagon y Vasodilatadores

Muchos otros agentes han sido postulados como de cierta utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, aunque todos con limitaciones más o menos importantes para su uso. Entre estos agentes se encuentran los anti-tibióticos ionóforos del calcio (48), el glucagon (18,41) y los vasodilatadores (7,12,17,27,47). Este último grupo de fármacos merece mención aparte por lo extendido de su uso en la actualidad. El mejor ejemplo de este tipo de fármacos es Nitroprusiato de Sodio (37, 39), que un fármaco de acción ultracorta él cual tiene efectos vasodilatadores muy intensos, que se ejercen tanto por las arteriolas como sobre el lecho venoso de capacitancia. La dilatación arteriolar que produce se va a traducir en una disminución de las resistencias periféricas (postcarga) (17), lo que tendrá como consecuencia un aumento en el gasto cardíaco. Por otra parte la venodilatación, producirá una redistribución de sangre

del lecho pulmonar al lecho sistémico, provocando una disminución de la congestión pulmonar (34). La conjugación de estos efectos traerá como consecuencia una mejora tanto clínica como hemodinámica de los pacientes. Obviamente la administración de este tipo de compuestos sólo podrá ser hecha en condiciones hospitalarias manteniendo a los pacientes con monitorización continua, para evitar los severos cuadros hipotensivos que pueden llegar a presentarse (16). Su indicación se encuentra reducida a los casos de insuficiencia cardíaca refractaria (1).

II) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se mencionó anteriormente, desde hace tiempo se ha emprendido la búsqueda de nuevos fármacos capaces de reemplazar a los glicósidos cardíacos para el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca. Esto es consecuencia de la gran toxicidad y el margen de seguridad tan reducido que presentan, lo que los convierte en fármacos altamente peligrosos durante su uso. En esta búsqueda se han probado un sinnúmero de fármacos pero todos ellos han presentado una serie de limitaciones en su uso. Las Aminas Simpaticomiméticas presentan como limitaciones más importantes su brevedad de acción y los efectos secundarios que producen, taquicardias o cualquier tipo de arritmias. Los Ionóforos del calcio y el glucagon han mostrado, tener utilidad muy restringida, esto es secundario sobre todo a su poca efectividad. Los vasodilatadores sólo tienen indicaciones en algunos tipos de insuficiencia cardíaca y parecen no tener lugar en el tratamiento habitual de la enfermedad.

Recientemente se ha reportado en la literatura un nuevo agente inotrópico positivo, el Amrinone, WIN-40680, 6 , 5 amino-3,4'-bipiridina-6(1H)-ONA (figura 1), un derivado bipiridínico que ejerce importantes efectos inotrópicos positivos sobre el corazón (2, 5, 11, 14, 29).

A) AMRINONE

El tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca cambiaría radicalmente si se encontrara, un fármaco efectivo, no tóxico, que se administre por vía oral y que incremente la contractilidad del miocardio, sin efectos secundarios. Como se mencionó anteriormente se ha descubierto un nuevo fármaco inotrópico positivo, el AMRINONE, el cual fue sintetizado por G. Y. Lesher y C. J. Opalka de los laboratorios Stearling-Winthrop (29). La actividad de este fármaco fue primero establecida en estudios "in vivo" como "in situ" (23). Este fármaco es activo tanto por vía oral como por vía parenteral y no se han encontrado signos de toxicidad cardíaca aún cuando se estudian dosis muy por encima de las terapéuticas (2, 30). Con el empleo de dosis altas se ha observado una discreta disminución de la presión arterial (14).

El mecanismo de acción de este fármaco se desconoce, ya que la búsqueda de alteraciones en los sistemas que se creen que pueden estar involucrados en su efecto, como la estimulación en la producción del AMPcíclico, la inhibición de la ATPasa dependiente de Na,K, ha resultado negativa, por lo que pareciera estar actuando sobre algún mecanismo distinto al de los otros fármacos inotrópicos conocidos (2, 14). Además se postula que la droga debe de estar ac

tuando de manera directa sobre la fibra miocárdica ya que sus efectos no se bloquean en presencia de bloqueadores beta adrenérgicos o en casos en los que se ha producido depleción de catecolaminas (2, 5, 14). También se propone el que afecte de alguna manera el acoplamiento de excitación-contracción (25).

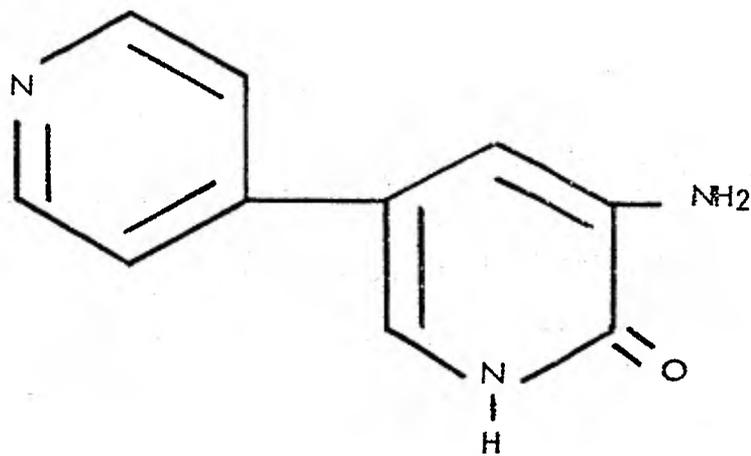


Figura 1. Estructura del Amrinone, WIN-40680 5-amino-3,4'-bipridina-6(1H)-ONA.

Estudios realizados en la preparación corazón-pulmón del perro han mostrado que el Amrinone es capaz de revertir los signos de insuficiencia cardíaca, ya sea ésta obtenida espontáneamente o inducida mediante la administración de pentobarbital (25). Por otro lado en experimentos realizados en un preparado cardiopulmonar modificado se encontró que el compuesto es capaz, de producir un aumento en los gastos coronario, sistémico y total (3). Así mismo, el Amrinone origina una disminución en la demanda del oxígeno por el corazón,

acompañándose de un aporte de oxígeno por incremento del flujo coronario (3).

Por otro lado se observa que el fármaco produce importantes aumentos en la eficiencia del corazón, ya que es capaz por su efecto inotrópico positivo de producir incrementos de trabajo sin que se modifique el consumo de oxígeno del corazón (3, 6, 24, 45).

Bárcenas y Kabela, demuestran que los efectos de Amrinone sobre el flujo coronario no son debidos a cambios en el estado metabólico del miocardio sino más bien un efecto directo del fármaco sobre la musculatura lisa de las arterias coronarias (3).

III) PROPOSITO DEL TRABAJO

La gran escasez de agentes inotrópicos positivos que pueden desplazar a los digitálicos en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca, hace de vital importancia el estudio cuidadoso y sistemático de las características y el posible mecanismo de acción del Amrinone. El propósito de este estudio es el de observar el efecto que tiene el Amrinone sobre la musculatura lisa vascular (arteria coronaria, arteria carótida) y extravascular (músculo liso traqueal), lo que permitirá obtener otro tipo de información con respecto a las acciones de este compuesto y de esta manera quizá empezar a estudiar el mecanismo de acción involucrado en sus efectos.

IV) HIPOTESIS

En los trabajos realizados con este compuesto parece que el aumento del flujo coronario que produce es un efecto directo del Amrinone sobre la musculatura lisa vascular coronaria y no es un efecto metabólico reflejo. La hipotensión diastólica observada, sugiere también un efecto del compuesto sobre la musculatura lisa del árbol vascular periférico. En base a esto se propone que el fármaco tiene un efecto directo sobre el músculo liso.

V) OBJETIVO

El objetivo de esta tesis es el de estudiar los efectos del Amrinone sobre la musculatura lisa vascular y extravascular. Es de particular importancia conocer si los efectos de este fármaco son iguales en los vasos coronarios y en los no coronarios, y comparar estos resultados con los de la musculatura lisa no vascular. En este trabajo se estudiará el músculo liso del anillo traqueal.

VI) PROTOCOLO EXPERIMENTAL

A) MATERIAL Y METODOS

Los experimentos para estudiar el efecto del Amrinone sobre la musculatura lisa vascular y extravascular, se desarrollaron en 2 especies distintas, cobayo y perro.

El estudio de la acción del Amrinone sobre músculo liso no vascular, se estudió en anillos traqueales de cobayo.

Los experimentos sobre músculo liso vascular se hicieron en tiras de arteria coronaria y de arteria carótida de perro.

a) Músculo Liso Traqueal

Como se mencionó anteriormente, el estudio fue sobre anillos traqueales de cobayo (9). Los animales fueron sacrificados mediante contusión craneal y la tráquea fue rápidamente sacada y colocada en solución de Krebs, conteniendo: NaCl 0.1369 M; KCl 0.005 M; NaHCO₃ 0.0119 M; NaH₂PO₄ 0.00004 M; MgCl₂ · 6H₂O 0.001 M; CaCl₂ · 2H₂O 0.0018 M; Dextrosa 0.0056 M. La solución fue continuamente burbujeada con una mezcla de CO₂ al 5% y O₂ al 95% manteniéndose a 37 °C. Las tráqueas fueron cuidadosamente disecadas para eliminar todo el tejido conectivo y los anillos traqueales se cortaron de dos en dos. Una vez

obtenidos éstos, se cortan en la zona cartilaginosa opuesta al músculo traqueal y cada extremo se anuda con hilo de algodón. Uno de los hilos se une a un transductor de Tensión FT03 que va conectado a un polígrafo Grass y el otro se une a la parte inferior de un sujetador de un baño de tejidos aislados, el cual está sumergido en un baño termorregulado y es perfundido de manera constante con solución de Krebs oxigenada y mantenida a 37 °C.

Una vez colocado el anillo traqueal en el baño de tejidos aislados, se le somete a una tensión de reposo de 500 mg y se deja estabilizar durante un promedio de media hora. Una vez que la preparación mantenía una tensión estable, se procedía a llevar a cabo en cuatro grupos experimentales.

i) Primer Grupo Experimental

Curva Dosis-Respuesta de Cloruro de Potasio.

En este grupo se provocaron contracturas mediante la despolarización producida por concentraciones crecientes de cloruro de potasio (0.005 , 0.01, 0.15, 0.02 y 0.025 M). Los experimentos de este grupo sirvieron como control, tanto para la relación dosis-respuesta con cloruro de potasio, como de los efectos de algunas de las concentraciones de potasio. En todos los casos, el único componente de la solución de Krebs que se cambió fue la concentración

de KCl.

Este grupo consistió de 11 preparaciones.

Protocolo.-

a) Una vez estabilizada la preparación traqueal con solución de Krebs normal, se procede a perfundir con solución de 0.01 M de KCl, hasta que se alcanza un efecto estable. Esto se repite con todas las concentraciones de potasio.

b) Al terminar la curva se vuelve a perfundir con solución de Krebs normal con el objeto de regresar a los valores iniciales.

ii) Segundo Grupo Experimental.

Efecto del Amrinone.

En este grupo experimental se determinó el efecto de una concentración de 5 mg/l de Amrinone sobre preparaciones previamente contraídas con una solución 0.01 M de KCl.

Preparación de Amrinona: El estado físico de este compuesto es sólido y de color amarillo, se solubiliza en ácido clorhídrico, una vez que se ha disuelto el compuesto se lleva a un pH de 7.4 con hidróxido de sodio, 0.1N.

La solución 0.01 M de KCl es semejante a la del primer grupo experimental y la solución de Krebs tiene una misma composición.

Este grupo estuvo formado por 7 preparaciones.

Protocolo

a) Estabilizada la preparación de anillo traqueal con solución de Krebs, se perfunde la solución 0.01 M de KCl sin Amrinone hasta estabilización (máximo de contractura).

b) Una vez que la preparación alcanza su máximo, se cambia la solución por una que contiene 0.01 M de KCl + 5 mg/l de Amrinone y se continúa la perfusión hasta que alcanza un efecto máximo estable.

c) Inmediatamente después, la preparación se vuelve a perfundir con una solución 0.01 M de KCl, pero sin Amrinone. Esto se continúa hasta que alcanza un efecto estable.

d) Para terminar, la preparación vuelve a ser perfundida con solución de Krebs normal, hasta que se producen condiciones estables.

iii) Tercer Grupo Experimental

Curva Dosis-Respuesta de Amrinone.

En este grupo experimental se determinó la relación Dosis-Respuesta del Amrinone. En el grupo anterior se observó un efecto relajante de Amrinone, por lo que se procedió a determinar la relación entre la dosis de Amri-

none y sus efectos. Para esto, se utilizaron preparaciones previamente contracturadas por una solución 0.02 M de KCl. En estas preparaciones se ensayaron 6 concentraciones de Amrinone (0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 mg/l).

Este grupo experimental estuvo formado por 6 preparaciones.

Protocolo.-

a) Una vez que las preparaciones se estabilizaban en presencia de solución de Krebs normal, se perfundían con una solución 0.02 M de KCl sin Amrinone, hasta que se obtenía una contractura estable.

b) Una vez obtenida ésta, la preparación era entonces perfundida con una solución de Krebs con 0.02 M de KCl + 0.62 mg/l de Amrinone, hasta observar un efecto estable.

c) Después de esto, la preparación volvía a perfundirse con la solución de 0.02 M de KCl sin Amrinone, hasta obtener una contractura estable.

d) De esta misma forma se ensayaron las soluciones con las otras concentraciones de Amrinone (1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 mg/l).

e) Después de estudiar la última concentración del Amrinone, la preparación era otra vez perfundida con solución Krebs normal, hasta volver a un estado estable.

iv) Cuarto Grupo Experimental

Influencia de 5 mg/l de Amrinone sobre la relación Dosis-Respuesta de Potasio.

En este grupo se midió la contractura provocada por diferentes concentraciones de KCl, pero en presencia de una concentración de 5 mg/l de Amrinone. Las concentraciones de KCl que se usaron fueron: 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025 M de KCl. Estas soluciones se preparan como se menciona en el primer grupo experimental, sólo que contenían además la concentración de Amrinone.

Protocolo.-

a) Una vez estabilizada la preparación con solución de Krebs normal, se procedió a determinar una Curva Dosis-Respuesta de KCl, como se describe en el primer grupo de experimentos.

b) Las concentraciones de KCl que se emplearon, son las mismas que antes, sólo que sin Amrinone.

c) Posteriormente se perfunde la preparación con solución de Krebs normal, hasta obtener un estado estable. Inmediatamente después se perfunde con solución de 0.005 M de KCl + 5.0 mg/l de Amrinone, hasta observar un efecto constante.

d) Una vez alcanzado el efecto estable, se perfunde con la solución de 0.01 M de KCl + 5.0 mg/l de Amrinone, hasta obtener un efecto estable.

e) De esta misma forma se estudian las demás soluciones (0.015, 0.02, 0.025 M + 5.0 mg/l de Amrinone).

f) Una vez terminada esta parte, se perfunden otra vez con solución de Krebs normal.

En los estudios sobre músculo liso vascular se utilizaron 2 tipos de vasos: Arteria Carótida y Arteria Coronaria Izquierda.

b) Músculo Liso de Arteria Carótida

Las arterias carótidas se obtuvieron de perros de ambos sexos, con peso de 18 - 24 Kg, anestesiados con pentobarbital sódico intravenoso a una dosis de 30 a 35 mg/Kg de peso. Para la disección de éstas se hizo una incisión media en la región traqueal, exponiéndose así las arterias, posteriormente se hacen ligaduras distales y proximales, y se cortan en los extremos. Las preparaciones así obtenidas, se pasan a una solución de Krebs normal. Estas arterias se limpian cortándose posteriormente en forma helicoidal, como se muestra en la figura 2 (22), de forma que se obtenga una tira de aproximadamente 1 cm, la cual se anuda en ambos extremos, colocándose el inferior al sujetador del baño de teji-

dos aislados, el cual está sumergido en un baño termorregulado, lo que mantiene la solución a 37 °C.

Una vez montada la tira de arteria carótida en el baño de tejidos aislados, se le somete a una tensión de reposo de 500 mg, dejándose entonces estabilizar durante un promedio de 45 minutos. Después de este tiempo, se vuelve a someter la preparación a una tensión de reposo de 1.0 g, y se le deja estabilizar durante un promedio de 45 minutos.

En un grupo de 11 experimentos con estas preparaciones se obtuvieron Curvas Dosis-Respuesta con Amrinone. Se utilizaron tres concentraciones de Amrinone: 2.5, 5.0, 10.0 mg/l. Las arterias se contracturaron con una solución 0.02 M de KCl.

1) Grupo Experimental

Efectos de tres concentraciones de Amrinone sobre la contracción de la musculatura lisa vascular de la arteria carótida, provocada por una solución 0.02 M de KCl.

Protocolo.-

a) Una vez estabilizada la preparación con solución Krebs, ésta se perfunde con una solución 0.02 M de KCl. sin Amrinone, hasta obtener una con-

tracción estable.

b) Inmediatamente después se perfunde con la solución 0.02 M de KCl + 2.5 mg/l de Amrinone, hasta obtener un estado estable.

c) Una vez logrado esto se vuelve a perfundir con solución de 0.02 M de KCl sin Amrinone, hasta volver a obtener una contractura estable.

d) Este mismo procedimiento se repite con las otras concentraciones de Amrinone (5.0, 10.0 mg/l).

e) Terminando con lo anterior se procede a perfundir con solución Krebs normal.

c) Músculo Liso de Arteria Coronaria

La arteria coronaria se obtuvo de perros de ambos sexos, cuyo peso oscilaba entre 18 - 24 Kg previamente anestesiados con pentobarbital sódico intravenoso, a una dosis de 30 - 35 mg/Kg de peso. La arteria coronaria izquierda se obtuvo realizando una toracotomía lateral izquierda, de manera que el corazón quede expuesto y sostenido por un saco pericárdico. Una vez expuesto el corazón, se procede hacer la disección de la arteria coronaria izquierda. Una vez disecada la arteria coronaria se traslada ésta a un recipiente con solución de Krebs oxigenada y mantenida a 37 °C. Igualmente que la arteria carótida se lim-

pia y se corta en forma helicoidal (22), obteniéndose así una tira de aproximadamente 0.7 cm. Esta se anuda por ambos extremos, colocándose el inferior del sujetador de tejidos aislados y el sujetador al transductor de tensión FT03. El baño de tejidos es perfundido de manera constante con solución de Krebs previamente oxigenada y mantenida a 37 °C.

Una vez colocada la arteria coronaria izquierda en el baño de tejidos aislados, se le somete a una tensión de reposo de 500 mg y se le deja estabilizar durante un promedio de media hora, pasando este tiempo, se le somete a una tensión de 1 g y se deja estabilizar.

i) Grupo Experimental

Curva Dosis-Respuesta de Amrinone sobre la contracción producida por 0.02 M de KCl en la musculatura lisa vascular de la arteria coronaria izquierda.

En un grupo de 3 preparaciones, se determinaron Curvas Dosis-Respuesta con Amrinone. En éstas se estudió el efecto de diferentes concentraciones de Amrinone sobre una preparación previamente contracturada con una solución de 0.02 M de KCl. Las concentraciones de Amrinone que se usaron fueron: 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 mg/l.

Estas curvas se determinaron siguiendo los mismos procedimientos que en la arteria carótida.

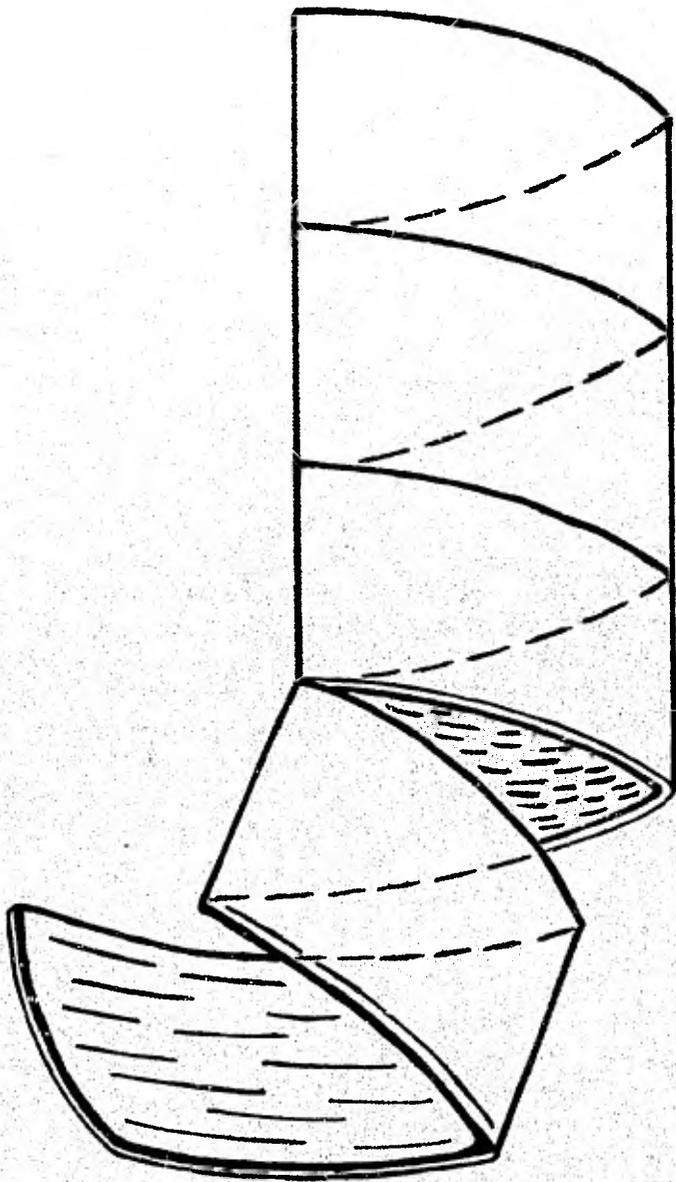


Figura 2. Diagrama de un segmento de arteria, la cual ha sido cortada en forma helicoidal. (Herlihy J. T. Hellically Cut Vascular Strip Preparation: Considerations: Am. Physiol. Soc. : H107-H108, 1980).

VII) RESULTADOS

A) MUSCULO LISO TRAQUEAL

Curva Dosis-Respuesta de Cloruro de Potasio.

Acciones de diferentes concentraciones de KCl sobre el músculo liso traqueal. Este grupo experimental estuvo formado por 11 preparaciones, y en cada una de ellas, el efecto producido fue proporcional a la concentración de KCl. En la figura 3 se muestran estos resultados. La gráfica relaciona los efectos de las diversas concentraciones de potasio sobre la tensión desarrollada por las preparaciones. Como puede observarse, el aumento en la concentración de cloruro de potasio en la solución de Krebs produce un incremento proporcional en la tensión generada por estas preparaciones. Los resultados obtenidos en este grupo de experimentos cumplen tres funciones: 1) por un lado caracterizan el comportamiento del músculo liso traqueal expuesto a concentraciones crecientes de potasio. 2) sirven como control para valorar en otras preparaciones los efectos del Amrinone sobre la relación dosis-respuesta de cloruro de potasio. 3) permiten elegir la concentración de potasio que se usará para evaluar los efectos del Amrinone.

Efecto del Amrinone.

Efecto que produce el Amrinone sobre una preparación previamente contrac

CURVA DOSIS-RESPUESTA DE KCl
(TRAQUEA DE COBAYO)

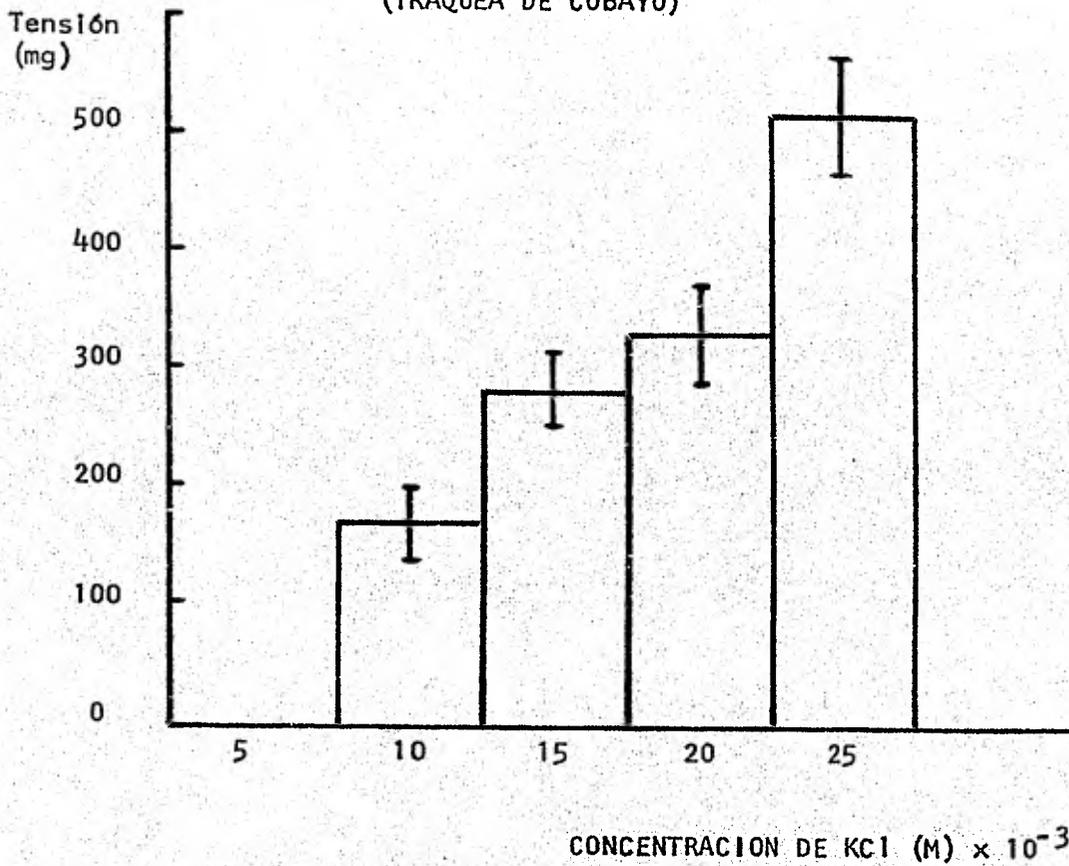


Figura 3, Efecto de diversas concentraciones de cloruro de potasio sobre el músculo liso traqueal. La amplitud de cada barra corresponde al promedio de las contracturas producidas por las diferentes concentraciones de KCl. La línea vertical de cada barra corresponde al error estándar.

turada con Cloruro de Potasio.

En vista de los resultados obtenidos en el primer grupo de experimentos, este segundo protocolo fue diseñado usando la concentración de 0.01 M de KCl para valorar los efectos del Amrinone. La figura 4 resume los resultados obtenidos en 7 experimentos. Como puede verse, la concentración de 0.01 M de KCl produjo una clara contracción del músculo liso de estas preparaciones, misma que cuando se añadieron 5 mg/l de Amrinone desapareció. La relajación producida, no sólo eliminó la contracción provocada por la solución alta de cloruro de potasio, si no produjo una relajación que sobrepasa los valores encontrados con la solución normal de Krebs. La figura también demuestra que este efecto del Amrinone es perfectamente reversible, ya que cuando las preparaciones se perfunden con potasio elevado, la contractura que se obtiene es muy semejante a la que se produjo antes de administrar el Amrinone.

Curva Dosis-Respuesta de Amrinone.

Acciones de diversas dosis de Amrinone sobre las preparaciones previamente contracturadas por 0.02M de KCl. En este grupo de 6 experimentos se estudia la relación entre la dosis de Amrinone y sus efectos relajantes. Con el objeto de saber un rango amplio de concentraciones de la droga, se decidió provocar _

EFFECTO DE 5 mg/l DE AMRINONE SOBRE LA CONTRACTURA PROVOCADA POR 0.01 M DE KCl (TRAQUEA DE COBAYO)

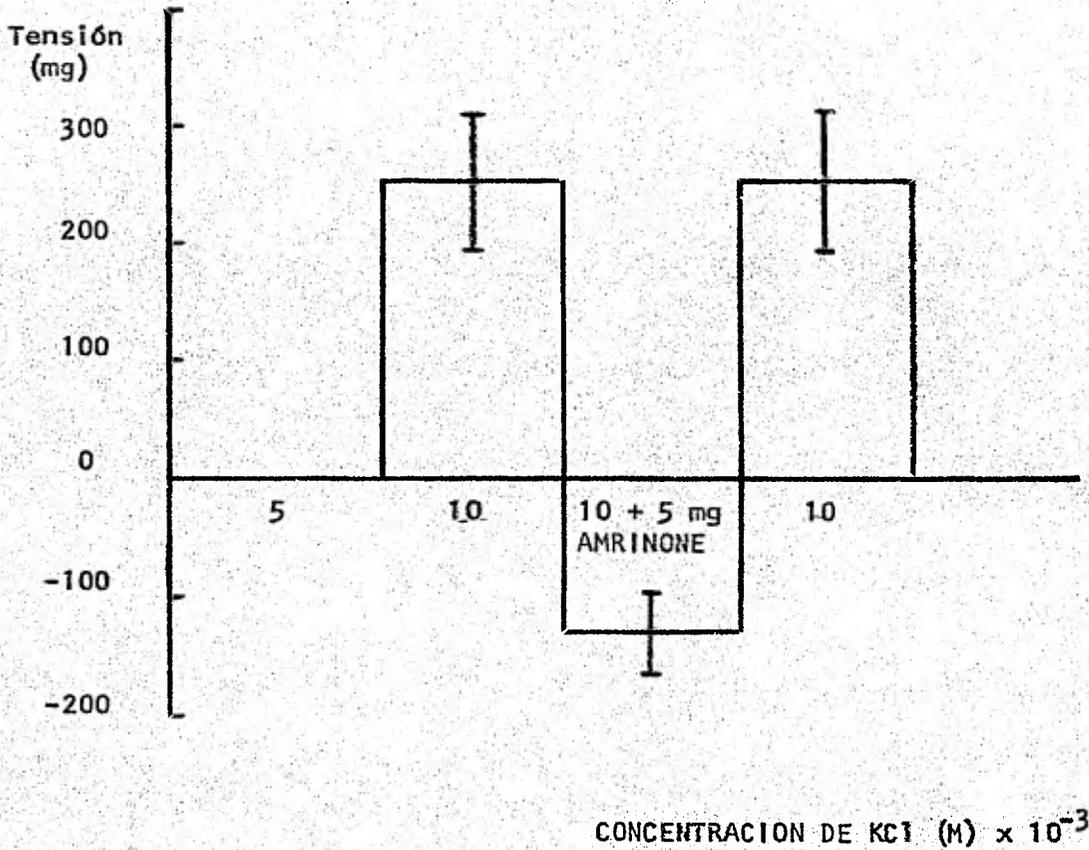


Figura 4. Efecto relajante del Amrinone sobre músculo liso traqueal, previamente contracturada con 0.01 M de KCl. La línea vertical de cada barra corresponde al error estándar.

una contractura más acentuada y ésta fue obtenida mediante la perfusión de una solución de 0.02 M de KCl. Los resultados obtenidos se ilustran en la figura 5. La primera columna representa el efecto del KCl 0.020 M en condiciones control. La segunda columna muestra el efecto de 0.02 M de KCl pero ahora en presencia de 0.62 mg/l de Amrinone. La tercera columna corresponde otra vez al efecto del KCl 0.02M sin Amrinone y como puede verse, en éstas y todas las demás barras que corresponden a los efectos de soluciones con sólo potasio elevado, la contracción que se obtiene no es tan importante como la control. Lo que sugiere que el Amrinone está teniendo actividad residual. El resto de la gráfica resume los resultados obtenidos con concentraciones crecientes del fármaco, desde 1.25 hasta 20 mg/l. Como se puede apreciar, las concentraciones de este fármaco producen relajaciones más marcadas, hasta que se obtiene un efecto máximo con la concentración de 10 mg/l.

Influencia de 5 mg/l de Amrinone sobre la relación Dosis-Respuesta de Potasio.

En contraste con el grupo anterior, en estas 12 preparaciones se estudió el efecto que ejercía una sola concentración de Amrinone, sobre la relación entre tensión y concentración de potasio. La figura 6 incluye los resultados obtenidos en estos experimentos. Las barras claras representan los datos obtenidos en una

CURVA DOSIS- RESPUESTA DE AMRINONE (0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 y 20.0 mg/l)

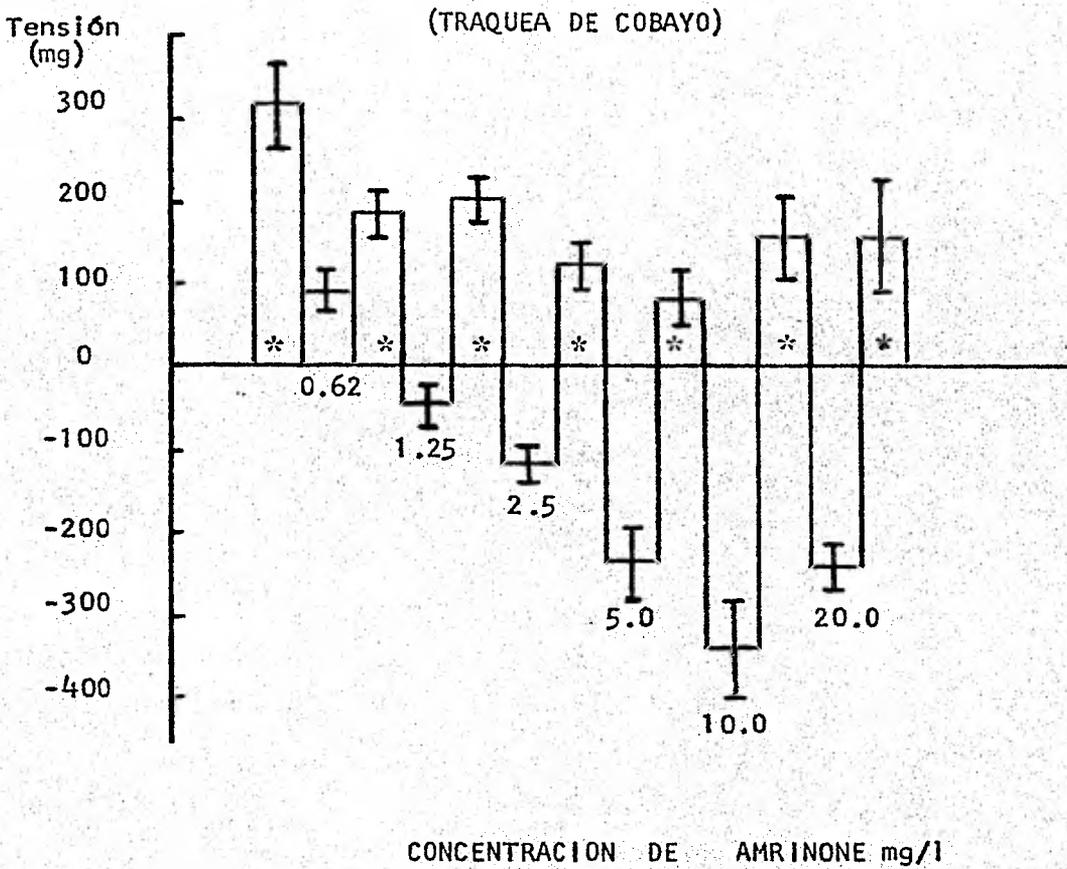


Figura 5. Efectos relajantes de diversas concentraciones de Amrinone sobre el músculo liso traqueal, previamente contracturada con $0.02 M^*$ de KCl. La línea vertical de cada barra corresponde al error estándar.

primera curva, la que se llevó a cabo en condiciones control. Las barras azules, corresponden a los valores obtenidos en una segunda curva, ahora en presencia de 5 mg/l de Amrinone, como puede observarse, los efectos de estas dosis del fármaco producen una gran disminución en la tensión desarrollada como resultado de las diversas concentraciones de potasio, pero este efecto no elimina la relación dosis-respuesta, sino sólo la desplaza hacia abajo.

D) MUSCULO LISO DE ARTERIA CAROTIDA

Efecto de tres concentraciones de Amrinone sobre la contracción de la musculatura lisa vascular de la arteria carótida, provocada por una solución de 0.02 M de KCl.

Efecto de tres concentraciones de Amrinone sobre la contracción de la musculatura lisa vascular de la arteria carótida, provocada por una solución de 0.02 M. En esta serie de 11 experimentos, se produjo una contracción con una solución con 0.02 M de KCl y se estudiaron los efectos de 2.5, 5.0 y 10 mg/l de Amrinone. La figura 7 resume estos resultados. Como puede verse, los resultados obtenidos son muy similares a los de tráquea. La primera barra muestra el efecto de 0.02 M de KCl en condiciones control y la segunda ilustra los resultados obtenidos al añadir 2.5 mg/l del fármaco. Al igual que en la tráquea, cuando se regresa a la

CURVA DOSIS-RESPUESTA DE KCl EN PRESENCIA DE 5 mg/l DE AMRINONE
(TRAQUEA DE COBAYO)

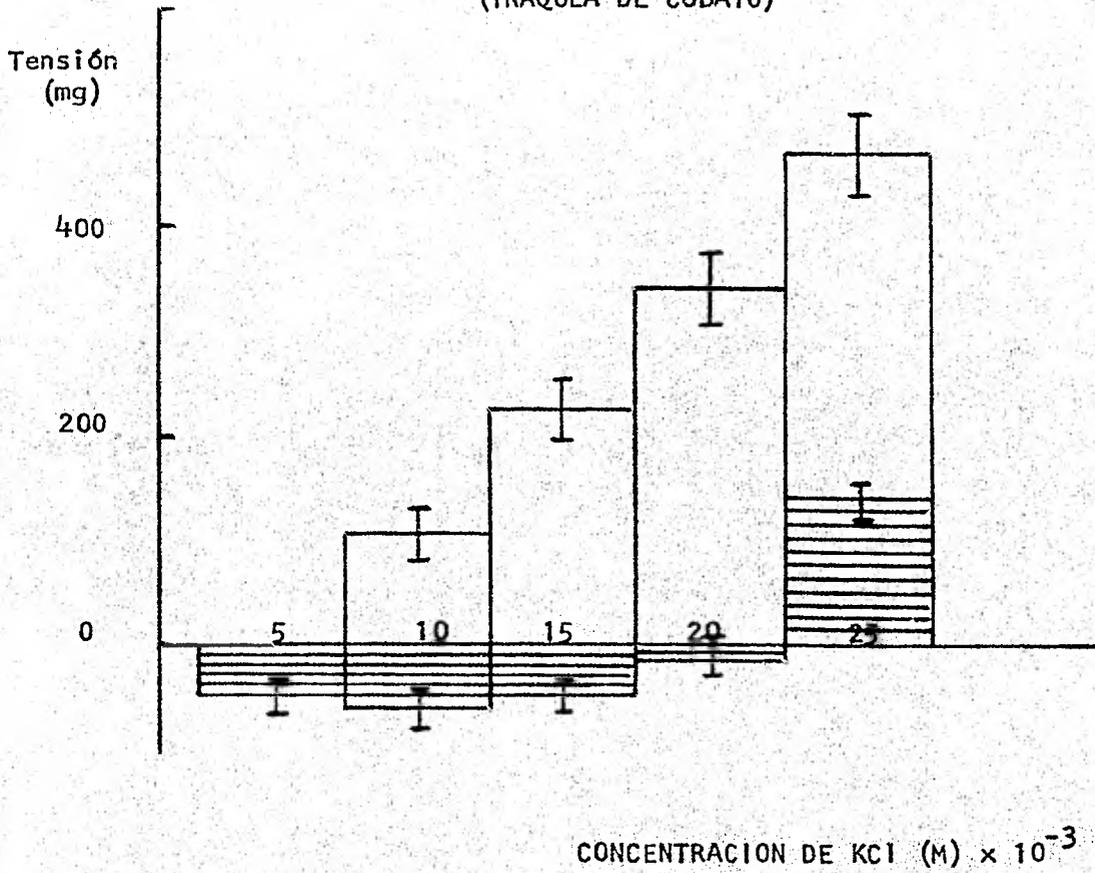


Figura 6. Influencia de 5 mg/l de Amrinone sobre la relación Dosis-Res_puesta de KCl en el músculo liso traqueal. Las barras claras corresponden a la curva dosis-respuesta de KCl en condiciones control. Las barras azuradas representan la relación en presencia de Amrinone. La línea vertical corresponde al error estándar.

solución de 0.02 M de KCl pero sin Amrinone, ésta ya no produce el mismo grado de contracción. En el resto de la gráfica se resalta claramente como las concentraciones mayores de Amrinone producen una mayor relajación.

C) MUSCULO LISO DE ARTERIA CORONARIA

Curva Dosis-Respuesta de Amrinone sobre la contracción producida por una solución 0.02 M de KCl en la musculatura lisa vascular de la arteria coronaria izquierda.

Curva Dosis-Respuesta de Amrinone sobre la contracción producida por 0.02 M de cloruro de potasio en la musculatura lisa de la arteria coronaria izquierda. De la misma manera que el grupo anterior, en esta última serie de experimentos, se estudió el efecto de dosis crecientes de Amrinone (1.25, 2.5, 5.0, 10.0 y 20.0 mg/l), sobre la contractura producida por una solución Krebs con 0.02 M de KCl. En estos experimentos, la contracción producida por el potasio, sólo disminuye marcadamente después de la primera dosis de Amrinone, pero en los siguientes pasos, ésta tiende a regresar a los valores iniciales. Los efectos del compuesto sobre estas preparaciones mostraron también una clara relación entre dosis-efecto, pero en estos experimentos no se llegó a un efecto máximo.

CURVA DOSIS- RESPUESTA DE AMRINONE (2.5, 5.0, 10.0 mg/l)

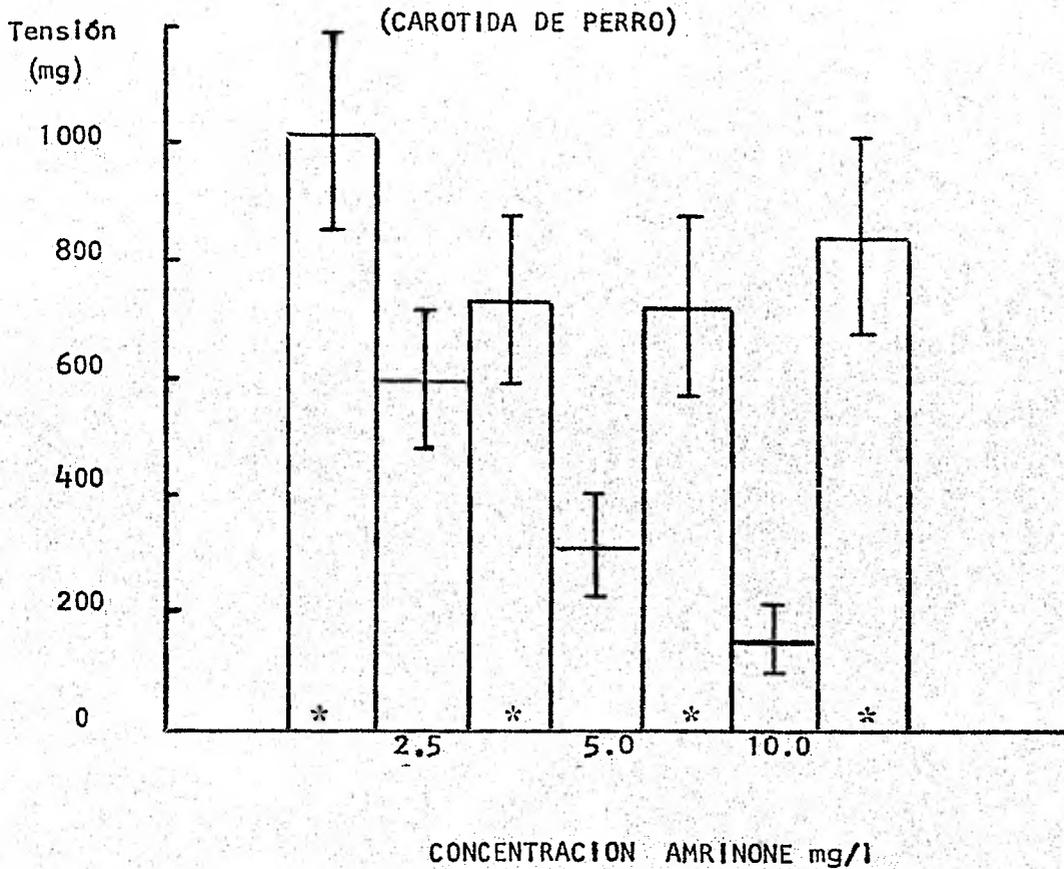


Figura 7. Efectos de diversas concentraciones de Amrinone sobre el músculo liso vascular de la arteria carótida de perro. Las preparaciones se contracturaron con 0.02* M de KCl. Las líneas verticales de cada barra corresponde al error estándar.

VIII) DISCUSION DE RESULTADOS

Recientemente han aparecido varios reportes en la literatura describiendo las características tanto experimentales como clínicas, de un nuevo agente inotrópico positivo, el Amrinone (2,14,30). Este es un fármaco no digitálico, cuya molécula no está relacionada con ninguna de los diferentes inotrópicos positivos descritos hasta la fecha y que parece tener un mecanismo de acción también diferente al de los otros fármacos y que hasta ahora sigue siendo desconocido.

En la mayor parte de los trabajos publicados hasta ahora se ha sugerido que el fármaco parece tener un efecto vasodilatador, ya que produce un cierto grado de hipotensión en algunos de los casos, pero hasta la fecha no se ha aclarado si este es un efecto directo del fármaco sobre los vasos o se trata de una acción refleja, secundaria al aumento del gasto cardíaco (14). En algunos casos de los trabajos clínicos (30) así como un estudio inédito (Bárcenas y Kabela, Comunicación personal) se ha sugerido que el fármaco tiene un efecto vasodilatador coronario. Este último punto fue estudiado en un trabajo reciente(38) pero desgraciadamente la técnica empleada por los autores no permite decidir si este efecto es o no directo, ya que al utilizar anillos de coronaria, en lu -

CURVA DOSIS-RESPUESTA DE AMRINONE (1.25, 2.5, 5.0, 10.0 20.0 mg/l)

(ARTERIA CORONARIA DE PERRO)

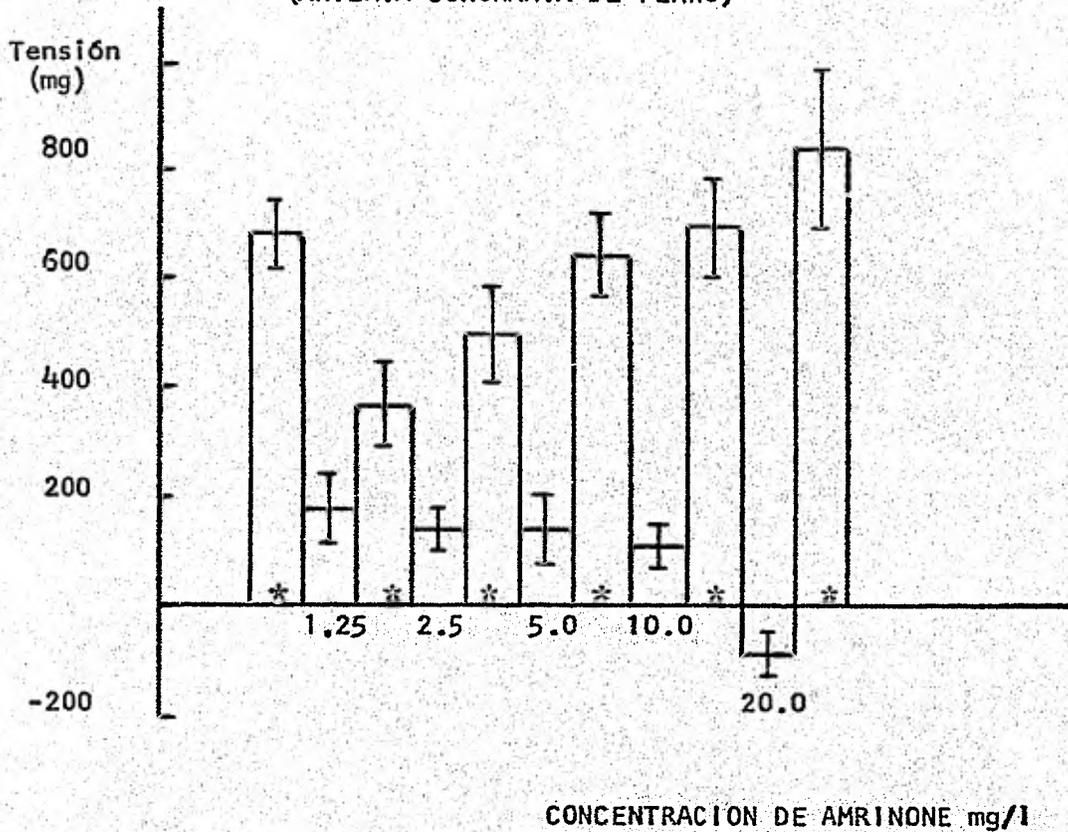


FIGURA 8. Efectos de diversas concentraciones de Amrinone sobre la arteria coronaria izquierda de perro. Las preparaciones se contracturaron con $0.02^* M$ de KCl. Las líneas verticales de cada barra corresponden al error estándar.

gar de preparaciones helicoidales o intactas, los resultados que se obtienen son muy difíciles de interpretar y sólo demuestran un efecto dilatador con concentraciones 10 a 20 veces mayores que las que usan en clínica.

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran claramente que el Amrinone no sólo produce vasodilatación, sino que es un relajante general del músculo liso, ya que produce sus efectos tanto en el músculo liso vascular de la carótida y la coronaria, como en el de la tráquea.

La demostración de estos efectos relajantes del Amrinone sobre el músculo liso tiene una serie de implicaciones que podrían estar influyendo en sus acciones sobre la Insuficiencia Cardíaca Clínica.

En primer lugar, el efecto vasodilatador coronario hace que este fármaco pueda ser útil en el tratamiento de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva y trastornos de Circulación Coronaria.

El efecto vasodilatador sistémico podría estar contribuyendo al efecto terapéutico del compuesto en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca. La razón para esta última consideración es que, como se ha demostrado recientemente (8, 43), la función ventricular o sea el gasto cardíaco, depende de tres factores primordiales: la precarga, la contractilidad y la postcarga. En los últimos

años, se ha tratado a algunos enfermos con Insuficiencia Cardíaca Severa Refrac-
taria a los digitálicos, disminuyendo la postcarga. Esta disminución de la pos-
carga, en muchos casos es suficiente para mejorar marcadamente las condiciones
de estos pacientes. El Amrinone, al estar produciendo tanto un efecto inotrópi-
co positivo como una disminución de la postcarga, secundaria ésta a su acción
vasodilatadora sistémica, estaría entonces actuando en la Insuficiencia Cardí-
aca a través de dos mecanismos simultáneamente. Esta hipótesis esta de acuerdo
con la gran efectividad que se ha reportado con este agente (2,3,6,11,14,24,27,
28).

El efecto vasodilatador también explicaría la hipotensión que se ha obser-
vado en algunos casos.

La figura 9 resume los resultados obtenidos en los tres tipos de tejidos
estudiados, como se puede ver, de estos resultados se desprende que el Amrinone
parece ser más efectivo en el músculo liso traqueal, luego en el músculo liso
de la arteria carótida y menos en el de la arteria coronaria. Estos resultados
demuestran que la sustancia tiene un efecto relajante generalizado de la mus-
culatura lisa, pero no da ninguna idea acerca del posible mecanismo de acción
del fármaco.

CURVAS DOSIS-RESPUESTA DE AMRINONE

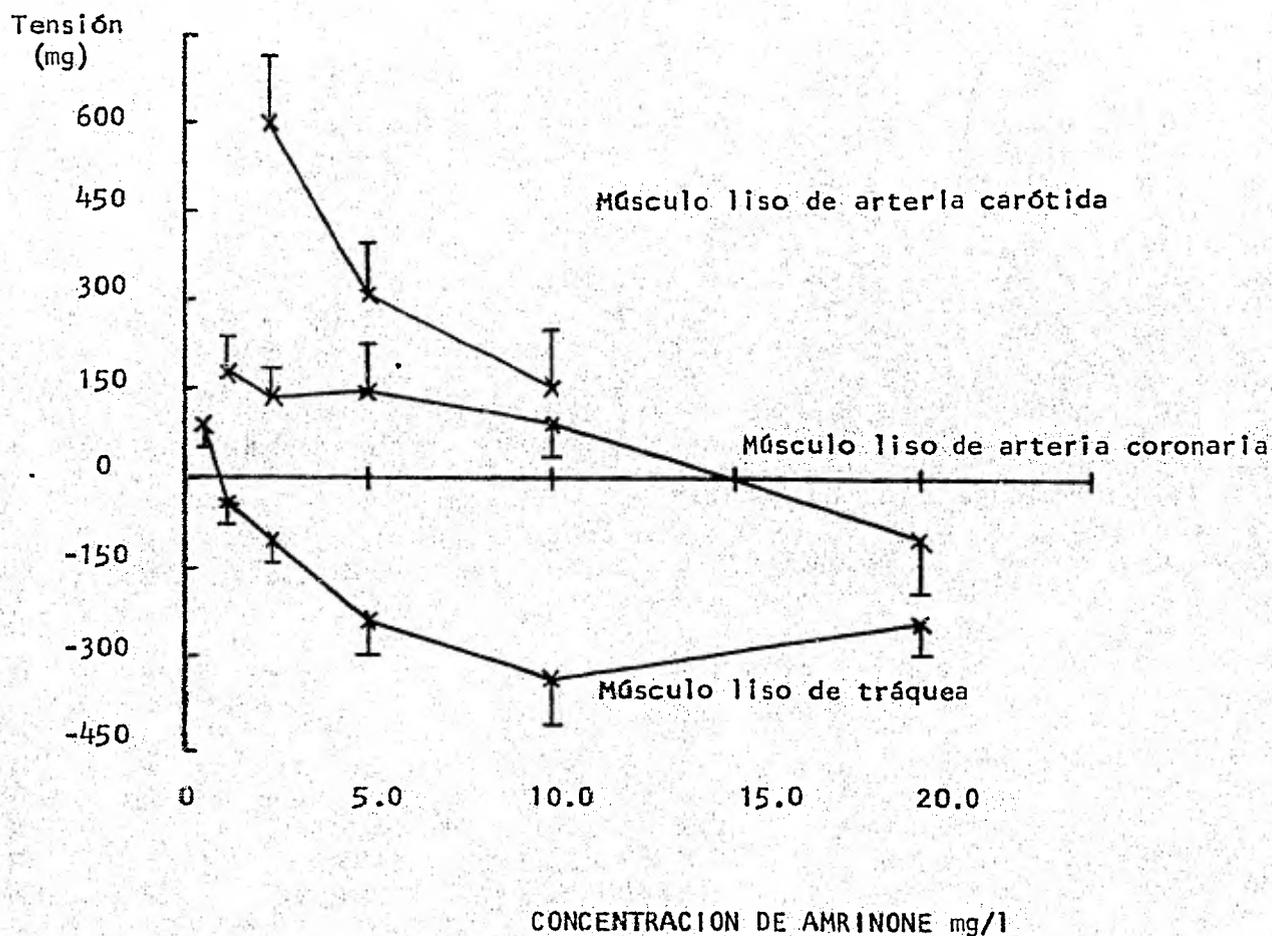


Figura 9. Efecto del Amrinone sobre diferentes tipos de músculo liso (vascular y extravascular). La línea vertical a cada punto corresponde al error estándar.

IX) CONCLUSIONES

Las Conclusiones más importantes que se pueden sacar de los resultados de este estudio son las siguientes:

- 1) El Amrinone es un relajante general del músculo liso.
- 2) El efecto vasodilatador coronario que produce puede ser de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con Insuficiencia Cardíaca y en enfermedad Arterial Coronaria.
- 3) El efecto vasodilatador sistémico, al reducir la post-carga, puede estar contribuyendo al efecto terapéutico del compuesto sobre la Insuficiencia Cardíaca.

X) RESUMEN

Recientemente se ha reportado que un nuevo agente inotrópico positivo no digitálico parece ser de gran utilidad en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva. En estos trabajos se ha encontrado que el compuesto aumenta el flujo coronario y disminuye la presión arterial. Estos efectos pueden estar siendo producidos por una acción directa del compuesto sobre la musculatura lisa vascular, o pueden ser resultado de reflejos cardiovasculares secundarios al aumento en contractilidad y gasto cardíaco que produce el fármaco. El objetivo de este trabajo es el de determinar si estos efectos vasculares están siendo producidos directamente por el fármaco o son indirectos. Con este propósito se estudiarán los efectos de diversas concentraciones del Amrinone sobre tiras helicoidales de arteria carótida y coronaria izquierda del perro, con el objeto de averiguar si los efectos son sólo sobre los vasos, incluyendo otros tipos de músculo liso. Se estudiaron también los efectos del fármaco sobre el músculo liso de la traquea de cobayo. Los tres tipos de preparaciones fueron expuestas a soluciones de Krebs con potasio elevado, con el objeto de observar una contracción de éstas. Los resultados fueron los siguientes: 1) El Amrinone tiene un importante efecto relajante sobre los tres tipos de músculo liso estu

diados. 2) La magnitud de estos efectos están en relación directa con la dosis.

3) La tráquea es más sensible al fármaco y las coronarias son las menos afecta-

das. 4) En todos los casos los efectos son muy aparentes con las concentracio-

nes equivalentes a las terapéuticas. Estos datos permiten concluir que los efec-

tos vasodilatadores del Amrinone son resultado de un efecto directo. Tanto la

vasodilatación coronaria como la sistémica podrían ser un componente importan-

te de los efectos terapéuticos del fármaco.

B I B L I O G R A F I A

- 1) ABRAMOWINCZ M: El empleo de Vasodilatadores en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva; Carta Médica 20: 28-30, (1978).
- 2) ALOUSI A A, FARAH A E, et al: Cardiotonic Activity of Amrinone - Win 40680 5-Amino-3,4'-bipyridin -6(1H) -one ; Circ. Res. 45: 666-677, (1979).
- 3) BARCENAS L, KABELA E: Efectos del Amrinone, un Nuevo Agente Inotrópico Positivo no Digitálico, sobre la Eficiencia y el Flujo Coronario del Corazón. (Comunocación Personal).
- 4) BELLET G A, SMITH T W, ABELMAN W H: Digitalis Intoxication. A prospective Clinical Study with Serum Level Correlation; New Engl. J. Med. 284: 989 - 995, (1971).
- 5) BENOTTI J R, GROSSMAN W, et al: Hemodynamic Assessment of Amrinone: New Engl. Med. 299: 1373-1377, (1978).
- 6) BENOTTI J R, GROSSMAN W, et al: Effects of Amrinone on Myocardial Energy Metabolism and Hemodynamics in Patients with Severe Congestive Heart Failure Due to Coronary Disease: Circulation 62: 28-35, (1980).
- 7) BLEIFELD W, KUPPER W, et al: New Traditional Therapy of Congestive Heart Failure; Am. J. Med. 65: 203-207, (1978).
- 8) BRAUNWALD E: Vasodilator Therapy. A Physiologic Approach to the Treatment

- of Heart Failure; New Engl. J. Med. 297: 331-338, (1977).
- 9) BROW J K, LEFF A R, et al: Physiology and Pharmacological Properties of Canine Trachealis Muscle in Vivo; J. Appl. Physiol. 49: 84-94, (1980).
- 10) CARDENAS M: Clínica de las Arritmias. Ed. 1, Prensa Médica Mexicana, p. 53 México, (1976).
- 11) CARDENAS M, VIDAURI A: Estudios de los Efectos Hemodinámicos de diferentes Dosis de un Nuevo Inotrópico: la Amrinona; Arch. Inst. Cardiol. Méx. 49: 961-968, (1977).
- 12) CHATTERJEE K, PARMLEY W W: The Role of Vasodilator Therapy In Heart Failure; Prog. Card. Dis. 19(4): 301-325, (1977).
- 13) CHAVEZ I: Cardíoneumología Fisiopatología y Clínica. "Insuficiencia Cardíaca". Ed. 1, Universidad Nacional Autónoma de México, p. 448-512. México, (1973).
- 14) FARAH A E, ALOUSI A A: New Cardiotonic Agents: A Search for Digitalis Substitute; Life Sci. 22: 1143-1148, (1978).
- 15) FISCK Ch, SURAWICZ B, et al: Digitalis. Chemistry and Metabolism of Digitalis. Crune & Stratton, p. 1-12. New York London, (1969).
- 16) FORRESTER J S, WATERS D D: Hospital Treatment of Congestive Heart Failure;

Am. J. Med. 65: 173-178, (1978).

- 17) FRANCIOSA J A, COHN J N: Hemodynamic Responsiveness to Short and Long-Acting Vasodilators in Left Ventricular Failure; Am. J. Med. 65:126-133. (1978).
- 18) GOLD H K, PRENDLE K H, EPSTEIN S E: Effects of Experimental Heart Failure of the Capacity of Glucagon to Augment Myocardial Contractility and Active Adenyl Cyclase: J. Clin. Invest. 49:999-1006, (1970).
- 19) GOLDBERG L I: Use Sympaticomimetic Amines in Heart Failure; Am. J. Card. 22: 177-182, (1968).
- 20) GOLDBERG L I, HSIEH Y Y, RESNEKOV: Newer Catecholamines for Treatment of Heart Failure and Shock; An Update on Dopamine and First Look at Dobutamine: Prog. Card. Dis. 19: 327-339, (1977).
- 21) GOODMAN S L, GILMAN A: The Pharmacological Basis of Therapeutics. "Digitalis and Allied Cardiac Glycosides". Ed. Sixth, Macmillan Publishing Co., p. 729-760. New York, (1941).
- 22) HERLIHY J T: Hellically Cut Vascular Strip Preparation: Geometrical Considerations; Am. Physiol. Soc. : H107-H108, (1980).
- 23) HURST W J, LOGUE B R, et al: The Heart Arteries and Veins."Altered Physio-

- logy at the Cardiovascular System in Heart Failure". Ed. Third, International Student, p. 416-429. New York, (1979).
- 24) JENTZER J H, LeJEMTEL T H, et al: Benefical Effect of Amrinone on Myocardial Oxygen Consumption during Acute Left Ventricular Failure in Dogs; Am. J. Cardiol. 48: 75-83, (1981).
- 25) KABELA E, MICHAELS D C, FELICE E L: Acciones de un Nuevo Agente Inotrópico Positivo sobre el Corazón Insuficiente del Preparado Cardiopulmonar: Arch. Inst. Cardiol. Méx. 49: 892-907, (1978).
- 26) KATZ A M: Physiology of the Heart. "Heart Failure". Raven Press. p. 397 - 417. New York, (1977).
- 27) KIRK E S, LeJEMTEL T H, et al: Mechanisms of Benefical Effects of Vasodilators and Inotropic Stimulation in the Experimental Failing Ischemic Heart: Am. J. Med. 65: 189-196, (1978).
- 28) KLEIN N A, SISKIND S J, et al: Hemodynamic Comparison of Intravenous Amrinone and Dobutamine in Patients with Chronic Congestive Heart Failure: Am. J. Cardiol. 48: 170-175, (1981).
- 29) LeJEMTEL T H, KEUNG E, et al: Amrinone: A New Non-Glycosidic, non-Adrenergic Cardiotonic. Agent Effective in the Treatment of Intractable Myocar -

dial Failure in Man; Circulation 59: 1098-1104, (1979).

- 30) LeJEMTEL T H, KEUNG E, et al: Sustained Beneficial Effects of Oral Amrinone on Cardiac and Renal Function in Patients with Severe Congestive Heart Failure: Am. J. Cardiol. 45:123-129, (1980).
- 31) LITTER M: Farmacología Clínica y Experimental."Farmacología Cardíaca". Ed. 5a., El Ateneo, p. 641-688, Buenos Aires, (1977).
- 32) MASON D T: Regulation of Cardiac Performance in Clinical Heart Disease: Am. J. Cardiol. 32: 437-448, (1973).
- 33) MASON, D T: Digitalis Pharmacology and Therapeutics: Recent Advances; Ann. Int. Med. 80: 520-528, (1974).
- 34) MASON D T, NAJAM A A: Recent Advances in Hypertension and Congestive Heart Failure- Prazosin." Vasodilator Therapy of Congestive Heart Failure". Rationale and Clinical Use. Experta Medico Symposium, p. 59-77. Tokio, (1978)
- 35) MEHTA J: Vasodilators in the Treatment of Heart Failure: JAMA 238: 2534 - 2536. (1977).
- 36) MENDEZ R: Agentes Inotrópicos Cardíacos no Digitálicos: Arch. Inst. Cardiol. Méx. 51: 201-205, (1981).
- 37) MIKULIC E, COHN J N, et al: Comparative Hemodynamic Effects of Inotropic

- and Vasodilator Drugs in Severe Heart Failure; Circulation 56: 528-533, (1977).
- 38) MILLARD R W, DUBE G, et al: Direct Vasodilator and Positive Inotropic Actions of Amrinone: J. Mol. Cell. Cardiol. 12: 647-652, (1980).
- 39) MILLER R R, AWAN N A, et al: Nitroprusside Therapy in Acute and Chronic Coronary Heart Disease. Am. J. Med. 65: 167-173, (1978).
- 40) MOUNTCASTLE V B: Medical Physiology. "Contraction Myocardial". Ed. Fourteenth, The C. V. Mosby Company. p. 986-988. New York, (1980).
- 41) NORD H J, FONTANES A L, WILLIAMS J F: Treatment of Congestive Heart Failure with Glucagon: Ann. Inter. Med. 72: 649-658, (1970).
- 42) OKITA G T, RICHARDSON F, et al: Dissociation of Positive Action of Digitalis from Inhibition of Sodium Potassium Activated Adenosine Triphosphatase; J. Pharm. Exp. Ther. 185: 1-11, (1975).
- 43) PEON J, KABELA E: Análisis de los Factores que Determinan la Contractilidad Cardíaca y su Influencia en la Regulación de la Función Ventricular: Arch. Inst. Cardiol. Méx. 51(6):571-589, (1981).
- 44) RHEE H M, DUTTA S, MARKS B H: Cardiac Na K ATPase Activity During Positive Inotropic and Toxic Actions of Oubain: Eur. J. Pharm. 37: 141-153, (1976).

- 45) RUDE E R, ROBERT A K, et al: Effects of Amrinone and Experimental Acute Myocardial Ischaemic Injury; Cir. Res. 14: 419-427, (1980).
- 46) SALAZAR E: Falla Miocárdica en el Enfermo Coronario; Medicina Crítica 1: 13-17, (1931).
- 47) SALAZAR E, HORWITZ S: Vasodilatadores en la Insuficiencia Cardíaca. Una Nueva Perspectiva; Arch. Inst. Cardiol. Méx. 49: 139-142, (1979).
- 48) SCHWARTZ A, LEWIS R M, et al: Hemodynamic and Biochemical Effects of New Positive Inotropic Agent; Circ. Res. 34: 102-111, (1974).
- 49) TUTTLE R R, MILLS J: Dobutamine: Development of New Catecholamine to Selectively Increase Cardiac Contractility; Cir. Res. 36: 185-196, (1975).
- 50) VIDAL J, PEON J, et al: Mecanismos de los Trastornos del Automatismo en la Intoxicación Digitalica; Arch. Inst. Cardiol. Méx. 51: 121-131, (1981).