

## Acomodación del músculo normal y denervado de rata. Acción de algunos anestésicos generales

(Con 3 tablas)

por

E. Mena y J. Concha

La acción de los anestésicos sobre los parámetros de la excitabilidad neuromuscular ha sido poco estudiada, no obstante que la anestesia es un procedimiento de amplia repercusión en Medicina.

El primero que se ocupó de este tema fué **Rizzolo** (7), quien encontró que la cocaína al 2% y la morfina al 1% no modificaban la cronaxia de las raíces ventrales de la médula espinal del "Scylliorhinus canícula".

Las investigaciones de **Schriever** y **Ehrhardt** (8), efectuadas en nervios de rana "in vitro", revelaron que los anestésicos generales (éter, cloroformo y uretano) producen un aumento de la acomodación y una disminución de la cronaxia.

**Heinbecker** (3) analizó la influencia del éter y del nembutal sobre el sistema nervioso en general, encontrando que el éter produce un aumento marcado de la acomodación, en tanto que el nembutal la reduce levemente. **Cicardo** y **Bremier** (1) en cambio no observaron un efecto del nembutal sobre la cronaxia del nervio de cobayo "in situ".

Los trabajos antes mencionados tienen el inconveniente que han sido efectuados en preparaciones neuromusculares "in vitro", salvo el de **Cicardo** y **Bremier** (1) que sólo se refiere al efecto del nembutal.

**Parrack** (6) y **Le Fèvre** (4) observaron en el nervio una acomodación negativa cuando el electrodo diferente era el anodo y una acomodación positiva cuando el electrodo era el cátodo. Como no encontráramos trabajos referentes a la influencia de la polaridad sobre el músculo, decidimos extender nuestras mediciones a los músculos normales y a los privados de su inervación.

## II) MATERIAL Y METODOS

En el presente trabajo se utilizaron 65 ratas blancas. En 54 de ellas se practicó la sección del ciático correspondiente a una de las extremidades inferiores, quedando el lado opuesto como control. La técnica detallada ha sido descrita en un trabajo anterior (**Parada**) (5).

La acomodación se midió determinando el "índice de acomodación", utilizando la misma técnica que en trabajos anteriores (5). Este índice se determina mediante dos corrientes exponenciales, producidas por un estimulador eléctrico especial (5). La primera corriente exponencial ( $E_1$ ) llega a su valor máximo a los 15 milisegundos (ms) y la segunda ( $E_2$ ) alcanza a su intensidad máxima a los 30 ms. En cuanto a los voltajes

máximos, la relación  $\frac{E_2}{E_1}$  es de 0.625.

En las ratas cuyo nervio ciático había sido seccionado se controló la evolución de la denervación mediante el índice de acomodación. Una vez obtenida la denervación total, la que se alcanzó por lo general a los 23 días después de la operación, se comenzó a estudiar la influencia de los siguientes anestésicos generales: éter, hidrato de cloral, uretano, barbitúricos (nembutal y seconal), alcohol y clorhidrato de morfina. Estas sustancias fueron inyectadas en el peritoneo; a excepción del éter que fué administrado por inhalación. Las dosis empleadas fueron las siguientes: hidrato de cloral 300 mg/Kg; nembutal 20 mg/Kg; seconal 40 mg/Kg; clorhidrato de morfina 9 mg/Kg; alcohol 300 mg/Kg, y uretano 1.0 g/Kg.

Las mediciones en el músculo se hicieron por estimulación directa de éste. El electrodo diferente estaba constituido por una aguja de acero inoxidable insertada en el músculo; el electrodo indiferente por una placa metálica de gran superficie, colocada sobre la piel del abdomen. Para la medición de la acomodación en el nervio ciático se utilizó un electrodo bipolar, que se colocó en contacto con el nervio. Este trozo de nervio se cubrió con algodón humedecido en solución de Ringer, a fin de mantenerlo en una atmósfera húmeda. El cátodo se colocó siempre en posición proximal con respecto al músculo, salvo en los casos en que se estudió la acción de la polaridad sobre la acomodación.

## III) RESULTADOS EXPERIMENTALES

### 1) Mediciones del índice de acomodación y de los umbrales en el "músculo normal"

Los resultados obtenidos aparecen condensados en la Tabla 1a.

T A B L A N° 1a

Influencia de los anestésicos sobre los umbrales e índices de acomodación del músculo normal de la rata.

SERIE	MUSCULO NORMAL						
	UMBRALES			INDICES DE ACOMODACION			
		TM	Error Standard +	P*	TM	Error Standard +	P*
1	Control	163	± 26.6	> .05	1.53	± 0.04	> .05
	Eter	153	± 17.1		1.59	± 0.01	
2	Control	178	± 17.3	> .05	1.51	± 0.02	> .05
	Morfina	154	± 14.0		1.50	± 0.02	
3	Control	97	± 4.9	> .042	1.45	± 0.016	> .05
	Alcohol	81	± 3.2		1.43	± 0.01	
4	Control	172	± 9.9	> .05	1.49	± 0.05	< .01
	Cloral	132	± 33.9		1.17	± 0.01	
5	Control	97	± 8.6	> .05	1.50	± 0.02	< .01
	Uretano	90	± 8.25		1.19	± 0.01	
6	Control	101	± 6.45	< .01	1.54	± 0.03	< .01
	Seconal	63	± 5.1		1.18	± 0.04	

TM = Término medio aritmético

$$+ = \text{Error Standard} = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

\* = "P" calculado según Fisher

a) **Acción del éter.**—Durante la anestesia profunda con éter se observa que el índice de acomodación, que en la serie de control (sin anestésico) tenía un valor de  $1.53 \pm 0.04$ , bajo la acción del éter alcanza un valor de  $1.59 \pm 0.01$ . Esta diferencia no es significativa ( $P > 0.05$ )\*.

Las mediciones de los umbrales dieron un valor de  $163 \pm 26.6$  microamperes ( $\mu A$ ) para los controles y de  $153 \pm 17 \mu A$  para el animal anestesiado. Esta diferencia tampoco es significativa.

b) **Acción de la morfina.**—Después de la inyección intraperitoneal de la morfina no varió el índice de acomodación en forma significativa. El índice de control fué de  $1.51 \pm 0.02$  y el obtenido después de inyectar la morfina fué de  $1.50 \pm 0.02$  ( $P > 0.05$ ).

En cuanto a los umbrales, el descenso en la serie con morfina es ocasional ( $P > 0.05$ ).

\* Los cálculos estadísticos se realizaron según Fisher.

c) **Acción del alcohol.**—Esta sustancia, inyectada en solución al 30% y en la dosis de 300 mg/Kg de peso, produce una anestesia marcada. Sin embargo no se altera el índice de acomodación en forma significativa. El valor del índice en la serie de control fué de  $1.45 \pm 0.016$ . Este índice bajo a  $1.43 \pm 0.01$  después de inyectar alcohol ( $P > 0.05$ ).

El umbral descendió de un valor de  $97 \pm 4.9 \mu A$  a  $81 \pm 3.2 \mu A$ , descenso que no da una diferencia significativa.

d) **Acción del cloral.**—En dosis anestésica produce una disminución notable del índice de acomodación, descenso que alcanza a un 21.5% del valor control ( $1.49 \pm 0.05$ ). El descenso del índice de acomodación es significativo ( $P > 0.01$ ).

El umbral no varía en forma significativa, a pesar del descenso de  $172 \pm 9.9 \mu A$  (valor control) a  $132 \pm 33.9 \mu A$  ( $P > 0.05$ ).

e) **Acción del uretano.**—En dosis de 1 g/Kg de peso (dosis anestésica) produce un marcado descenso del índice de acomodación; de un valor que tenía en los controles del  $1.50 \pm 0.02$  alcanza en los animales inyectados un valor de  $1.19 \pm 0.01$ .

En cuanto a los umbrales no se observó variación alguna.

f) **Acción seconal.**—Esta sustancia, inyectada en dosis anestésicas, produce un gran descenso de la acomodación del músculo; de  $1.54 \pm 0.03$  bajó a  $1.18 \pm 0.04$ . Este descenso (23.5%) es significativo ( $P > 0.01$ ).

Los umbrales en los controles eran de  $101 \pm 6.5 \mu A$ . Después de la inyección de seconal bajaron a  $63 \pm 5.1 \mu A$ . Esta diferencia es significativa ( $P > 0.01$ ).

## 2) Mediciones de los umbrales y del índice de acomodación en el "músculo denervado"

Como puede apreciarse en la Tabla 1b, los anestésicos carecen de acción sobre el músculo denervado. El índice de acomodación en todo momento se mantuvo alrededor de 1.0. Sin embargo, los umbrales se alteraron en forma significativa bajo la acción del seconal y del uretano, observándose en ambos casos un descenso notorio de ellos.

## 3) Mediciones del índice de acomodación y de los umbrales en el "nervio ciático"

Los resultados aparecen condensados en la Tabla 2.

a) **Acción del éter.**—Las mediciones del índice de acomodación en el nervio bajo anestesia etérea dieron un valor de  $2.72 \pm 0.05$ . Este índice experimentó un descenso de su valor a  $2.52 \pm 0.06$  después de 15 minutos de anestesia profunda con la misma sustancia. Este descenso no es estadísticamente significativo.

T A B L A N° 1b

Influencia de los anestésicos sobre los umbrales e índices de acomodación del músculo denervado de la rata.

SERIE	MUSCULO DENERVADO						
	UMBRALES				INDICES DE ACOMODACION		
		TM	Error Standard	P	TM	Error Standard	P
1	Control	116	± 15.0	> .05	1.0	± 0.00	> .05
	Eter	127	± 13.4		1.0	± 0.00	
2	Control	85	± 8.0	> .05	1.0	± 0.00	> .05
	Morfina	73	± 8.9		1.0	± 0.00	
3	Control	69	± 5.0	> .05	1.0	± 0.00	> .05
	Alcohol	56	± 4.7		1.0	± 0.00	
4	Control	48	± 5.1	> .05	1.0	± 0.00	> .05
	Cloral	58	± 5.6		1.0	± 0.00	
5	Control	70	± 5.0	< .01	1.0	± 0.00	> .05
	Uretano	45	± 4.4		1.0	± 0.0	
6	Control	67	± 5.7	< .01	1.0	± 0.00	> .05
	Seconal	39	± 2.21		1.0	± 0.00	

T A B L A N° 2

Índices de acomodación y umbrales en el nervio ciático de la rata.

Anestésico	UMBRALES ( $\mu$ A)			INDICES ( $E_2/E_1$ )		
	Término Medio	Error Standard	P	Término Medio	Error Standard	P
Control (anest. general éter)	700	± 45.5	> .05	2.72	± 0.05	> .035
Anestesia con éter, después 15'	664	± 54.0		2.52	± 0.06	
Control (anest. general éter)	393	± 59.0	> .05	2.59	± 0.06	< .01
Seconal después 15'	275	± 48.0		1.63	± 0.05	
Control (anest. general éter)	379	± 58.3	> .05	2.71	± 0.05	< .01
Nembutal 15' después	421	± 76.6		2.39	± 0.05	

Los valores de los umbrales fueron de  $700 \pm 45.5 \mu\text{A}$  en la primera medición y de  $664 \pm \mu\text{A}$  en la segunda medición hecha 15 minutos después. Este descenso del umbral no es significativo.

b) **Acción del seconal.**—Esta sustancia, inyectada en dosis anestésica, produjo un descenso del índice de acomodación. Su valor control, bajo anestesia etérea, fué de  $2.59 \pm 0.06$  y bajo la acción del seconal descendió a  $1.63 \pm 0.05$ ; diferencia que es estadísticamente significativa.

Los umbrales tuvieron un valor de  $393 \pm 59 \mu\text{A}$  para la medición de control y de  $275 \pm 48 \mu\text{A}$  para la medición bajo la acción del seconal. La diferencia de estos términos medios no es significativa.

c) **Acción del nembutal.**—Por acción de esta sustancia se produjo un descenso del índice de un valor control de  $2.71 \pm 0.05$  a  $2.39 \pm 0.05$ , lo que da una diferencia significativa.

Los umbrales variaron de  $379 \pm 58 \mu\text{A}$  bajo anestesia etérea a  $421 \pm 76.6 \mu\text{A}$  por efecto del nembutal. Este cambio no da una diferencia significativa.

#### 4) Influencia de la polaridad sobre los índices de acomodación del nervio ciático y del músculo normal y denervado de rata

Los resultados experimentales se encuentran resumidos en la Tabla N° 3.

a) **Influencia de la polaridad sobre el índice de acomodación del nervio ciático.**—El valor del índice de acomodación ( $E_2/E_1$ ) del nervio ciático, estando el cátodo en posición proximal con respecto al músculo, fué de  $2.57 \pm 0.044$ , valor que descendió en forma significativa ( $P > 0.01$ ) cuando la estimula-

T A B L A N° 3

#### Influencia de la polaridad sobre los índices de acomodación del nervio ciático del músculo normal de la rata.

NERVIO CIATICO				MUSCULO NORMAL		
Polo proximal	Término Medio	Error Standard	P	Término Medio	Error Standard	P
Cátodo	2.57	$\pm 0.044$	< .01	1.49	$\pm 0.014$	> .05
Anodo	1.45	$\pm 0.10$		1.51	$\pm 0.016$	

ción se practicó con el ánodo proximal, obteniéndose en este caso un valor de  $1.45 \pm 0.10$ .

**b) Influencia de la polaridad sobre el índice del músculo normal.**—Las mediciones del índice ( $E_2/E_1$ ) efectuadas en el músculo normal no demostraron la existencia de una diferencia significativa.

**c) Influencia de la polaridad sobre el índice del músculo denervado.**—El índice de acomodación del músculo denervado no varió al estimular con el ánodo o con el cátodo y los valores promedios del índice se mantuvieron constantes en 1.0.

## DISCUSION

En el presente trabajo se encontró, que sólo algunos anestésicos generales poseen alguna acción sobre la excitabilidad (umbral y acomodación) de los nervios periféricos y de la musculatura esquelética. Este resultado inesperado puede atribuirse a que la metódica utilizada por nosotros sólo es capaz de medir ciertas características de la excitabilidad neuromuscular y que por otra parte la acción de los anestésicos generales podría estar limitada a ciertos sectores o a determinadas estructuras en el sistema nervioso central y periférico.

En cuanto a los umbrales, solamente la anestesia por seconal produjo un descenso significativo de ellos, tanto en el músculo normal como en el denervado. En este último, el uretano en dosis narcótica, ha sido capaz de reducir los umbrales de excitación.

En cuanto a la acomodación neuromuscular es interesante hacer notar que la morfina, el éter y el alcohol carecen de acción en este sentido. En cambio la anestesia por seconal, uretano y cloral reducen el índice de acomodación normal (1.50) a valores que oscilan entre 1.17 y 1.19. Estas diferencias son todas significativas (véase Tabla 1a). La acomodación muscular desciende a valores semejantes en el transcurso de la degeneración walleriana del nervio, antes de que éste llegue a la degeneración total. Estos cambios de la acomodación son propiamente musculares, dado que el nervio ciático normal de rata tiene normalmente un índice de acomodación que oscila entre 2.60 y 2.70 (véase Tabla 2). Es por esto que podemos suponer que durante la anestesia por seconal, uretano y cloral es probable que se produzcan alteraciones neuromusculares semejantes en su efecto a lo que se observa en la degeneración walleriana parcial.

En el músculo que ha sido privado de su inervación (degeneración walleriana completa del nervio correspondiente), no se alteró el índice de acomodación por la acción de los anestésicos. Este índice se mantuvo permanentemente en 1.0.

La excitabilidad nerviosa durante la anestesia con nembutal ha sido estudiada "in situ" por **Cicardo y Bremier** (1), quienes no encontraron una modificación de la cronaxia o de la reo-

base del nervio crural del cobayo en estas condiciones. Este resultado concuerda con los nuestros (véase Tabla 2) en lo que a reobase (umbral) se refiere; no así en cuanto a las características de la excitabilidad en función del tiempo. Estos autores encontraron que la cronaxia se mantuvo invariable, en tanto que en el presente trabajo la acomodación disminuyó en forma significativa (Tabla 2), lo que debería corresponder a un alargamiento pronunciado de la cronaxia.

**Heinbecker y Bartley** <sup>(3)</sup> han encontrado en el nervio aislado de rana que la acomodación, medida durante la aplicación de una corriente continua subumbral, aumentó bajo la acción del éter y disminuyó con el nembutal, efecto que era reversible después de lavar la preparación con solución de Ringer. Los umbrales de estimulación eran mayores que los controles cuando ambos anestésicos fueron aplicados directamente al nervio (éter al 3% en Ringer; nembutal al 10%). Nuestros resultados, obtenidos en nervios "in situ", no revelan un efecto sobre los umbrales; en cambio también hemos podido observar, que el nembutal reduce significativamente la acomodación (Tabla 2), mientras que el éter carece de acción. Estas divergencias podrían atribuirse a la gran concentración de éter y nembutal a que se expuso el nervio aislado en los estudios realizados por **Heinbecker y Bartley** <sup>(3)</sup>.

**Schriever y Ehrhardt** <sup>(5)</sup> han publicado un extenso estudio de la excitabilidad del nervio de rana aislado bajo el efecto de diversos narcóticos. El éter, en una proporción de 1:2000 en Ringer, aumentó tanto la acomodación como los umbrales. En cambio en el nervio ciático de rata, la anestesia profunda con éter no ha alterado significativamente estos parámetros (véase Tabla 2).

En vista que no existe hasta el momento una teoría general de la narcosis que pudiera explicar satisfactoriamente los resultados experimentales antes mencionados, no es posible correlacionar los cambios del umbral y de la acomodación con las alteraciones fisico-químicas que los anestésicos producen en las membranas celulares de los tejidos excitables y en el metabolismo intermediario de éstos. El único trabajo experimental que se refiere a los cambios físicos (impedancia) del músculo aislado expuesto a la acción de los narcóticos ha sido el de **Guttman** <sup>(2)</sup>. Este autor encontró, que las resistencias de la membrana muscular primeramente aumentan para disminuir o desaparecer cuando la concentración del narcótico es suficientemente grande. La capacidad eléctrica de la membrana muscular no sufre alteración alguna por la acción de los anestésicos usados.

## CONCLUSIONES

Se estudió la influencia de algunos anestésicos sobre la acomodación en el sistema neuromuscular de la rata. La acomodación muscular se modificó en forma significativa durante la anestesia con seconal, uretano o hidrato cloral. En el músculo



denervado ninguno de los anestésicos alteró el índice de acomodación, que se mantuvo constante alrededor de 1.0.

En el nervio ciático el índice de acomodación descendió significativamente cuando se usó como anestésico el seconal o el nembutal.

Se estudió el efecto de la polaridad sobre la acomodación del nervio ciático y se observó que cuando el anodo era el electrodo proximal, con respecto al músculo, el índice de acomodación presentó una marcada disminución.

### SUMMARY

In rats, anesthetized with seconal urethane and chloral, the muscular accommodation to exponentially ascending currents decreases. The accommodation of the denervated muscles is not influenced by the above mentioned anesthetics.

The accommodation of the sciatic nerve of rats under seconal or nembutal anesthesia, falls markedly.

When the sciatic nerve is stimulated, with the anode proximal to the muscle, the accommodation diminishes.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung einiger Narkotika auf die Akkommodation von Nerven und Muskeln der Ratte wurde "in situ" untersucht. Die Muskelakkommodation veränderte sich während der Narkose mit Seconal, Urethan und Chloralhydrat.

Nach chronischer Nervendurchschneidung blieb die Akkommodation des Muskels konstant.

Am Nerven (Ischiadicus) hatte die Narkose mit Barbitursäurederivaten (Seconal, Nembutal) eine Reduktion der Akkommodation zur Folge.

Wenn die Anode proximal zum Muskel gelegen war und der Nerv gereizt wurde, so verringerte sich die Akkommodation. Das Gegenteil ereignete sich wenn die Kathode proximal zum Muskel angelegt wurde.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.—CICARDO, V. H., BREMIER, R.—Compt. rend. Soc. Biol., París, 145: 590, 1951.
- 2.—GUTTMAN, R.—Am. J. Physiol., 126: 516 P., 1939.
- 3.—HEINBECKER, P., BARTLEY, H.—J. Neurophysiol., 3: 219, 1940.
- 4.—LE FÈVRE, P. G.—J. Gen. Physiol., 34: 19, 1950.
- 5.—PARADA, J.—Acomodación "Pre y post-mortem" en el músculo normal y denervado. Tesis de licenciatura en Medicina. Facultad de Biología y Ciencias Médicas. N° 37-I-1950-51.
- 6.—PARRACK, H. O.—Am. J. Physiol., 130: 481, 1940.
- 7.—RIZZOLO, A.—Compt. rend. Soc. Biol., París, 97: 1073, 1927.
- 8.—SCHRIEVER, H., EHRHARDT, H.—Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., 242: 730, 1939.

