

Receptores adrenérgicos en la uretra de oveja

A. García-Sacristán, E. Alvaro, R. Vela * y M. Illera

Departamento de Fisiología
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense
Madrid - 3

(Recibido el 20 de marzo de 1981)

A. GARCIA-SACRISTAN, E. ALVARO, R. VELA and M. ILLERA. *Adrenergic Receptors in Sheep Urethra*. Rev. esp. Fisiol., 37, 497-500. 1981.

The presence and types of adrenergic receptors in sheep urethra were investigated *in vitro* by pharmacological stimulation and blockage of alfa and beta receptors with agonist and antagonist drugs. Both adrenergic receptors were identified. Alfa stimulation increased tonicity and strength of contractions. Relaxation was obtained by beta adrenergic stimuli. Beta receptors in the sheep urethra belong to beta-2 type.

Desde un punto de vista morfológico el músculo liso de toda la uretra en la hembra es continuación del músculo detrusor de la vejiga urinaria, y podría existir una presencia similar de receptores simpáticos en ambos órganos (9).

MALIN y BOYARSKY (6) en un estudio *in vitro* obtuvieron evidencia de la presencia de receptores simpáticos en el músculo detrusor de la vejiga. EDVARSEN y SETEKLEIV (1) observaron ambos tipos de receptores con un predominio de los alfa en la base de la vejiga y de los beta en la parte superior. Sin embargo, son numerosas las investigaciones que han encontrado diferencias cuantitativas en cuanto a la innervación simpática del tracto urinario inferior. Así, Ek *et al.* (2) hallaron escasa innervación simpática en la uretra humana,

mientras que en el gato (7, 10), perro (9), cerdo (5), cobaya y rata (8) se ha observado una abundante innervación simpática.

Esta variabilidad de resultados en cuanto a la presencia de receptores simpáticos en la uretra según las diferentes especies, además de las conclusiones obtenidas por TANAGHO *et al.* (11, 12) de que el control simpático se realiza a nivel de los vasos de la uretra y no a través del músculo uretral, nos ha motivado a estudiar la innervación simpática en el músculo liso de la uretra de oveja, con el objeto de poder contribuir a la clarificación de los diversos resultados encontrados.

Material y métodos

Se han utilizado ovejas adultas sin lesiones en ninguno de sus componentes del aparato genito-urinario, procedentes del Matadero Municipal de Madrid.

* Servicio de Urología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid - 3.

Las uretras, extraídas *in situ*, eran sumergidas inmediatamente en una solución Krebs a 37° C y transportadas al laboratorio en unos 30 minutos.

De cada uretra se disecaba una tira de tejido muscular de 30-40 mm de longitud y de 8-10 mm de ancho. Estas tiras se suspendían en un baño para órganos de 50 ml de capacidad, con solución Krebs aireada con carbógeno, a 37° C, fijando el extremo distal a la base de la copa del baño y el extremo proximal a un transductor de fuerza isométrico Grass FTO3C, sujetándole con una tensión de 2 g. El registro se realizó sobre un polígrafo Grass mod. 79B.

Antes de dar comienzo al registro se esperaron de 60 a 90 min para que la actividad fuera estable.

Las sustancias utilizadas han sido: adrenalina (Llorente), butoxamina (Wellcome), fenoxibenzamina (S. K. & F.), isoproterenol (Boehringer Sohn Ingelheim), noradrenalina (Sigma), practolol, propranolol (ICI Farma), labetalol y salbutamol (Glaxo).

Todos los resultados se han expresado como media $\pm$ E.S.M. y la valoración estadística se ha realizado por medio del análisis de la varianza y el test de comparación múltiple, con un computador Tektronix 4051.

Resultados y discusión

La estimulación de los receptores α con noradrenalina de 10^{-8} M a 10^{-4} M produce en todos los casos una contracción dosis-dependiente de las tiras musculares, obteniéndose un efecto contráctil de 5,25 a 100 % respectivamente (fig. 1). La fenoxibenzamina, bloqueante selectivo de los receptores α adrenérgicos, a concentraciones de 10^{-6} M produce una variación a la derecha de la curva dosis-respuesta a la actividad de la noradrenalina y causa un bloqueo total sobre la contracción del músculo originado con noradrenalina a 10^{-8} M y 10^{-7} M, mientras que la activi-

dad contráctil a 10^{-6} , 10^{-5} y 10^{-4} M de noradrenalina es inhibida parcialmente de forma significativa ($P < 0,02$).

La estimulación de los receptores β -adrenérgicos con isoproterenol provoca una relajación dosis-dependiente del músculo liso uretral a dosis de 10^{-7} M a 10^{-4} M, con una actividad relajante de 5,23 % a 64,75 % respectivamente (fig. 2). La introducción en el baño de propranolol (10^{-7} M), bloqueante no selectivo de los receptores β , causa una variación a la de-

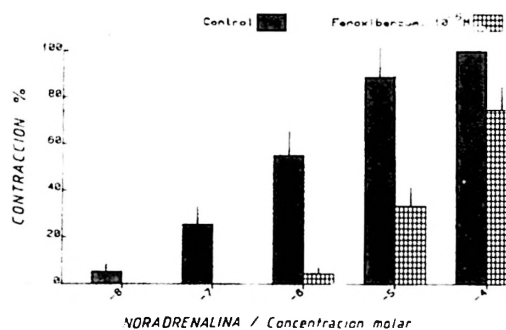


Fig. 1. Acción de la fenoxibenzamina sobre la actividad de la noradrenalina en la uretra de oveja.

Los resultados se expresan como media $\pm$ E.S.M. de 8 experimentos.

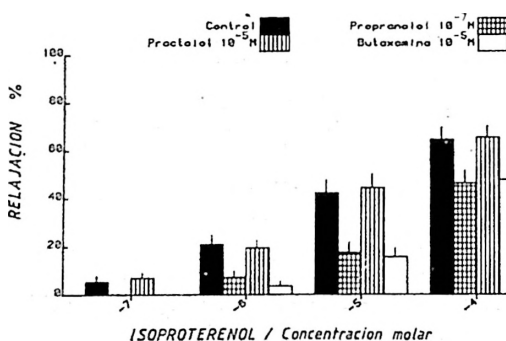


Fig. 2. Acción del propranolol, practolol y butoxamina sobre la actividad del isoproterenol en la uretra de oveja.

Los resultados se expresan como media $\pm$ E.S.M. de 8 experimentos.



Fig. 3. Acción de la butoxamina sobre la actividad del salbutamol en la uretra de oveja.

Los resultados se expresan como media $\pm$ E.S.M. de 8 experimentos.

recha de la curva dosis-respuesta a la actividad del isoproterenol a todos los niveles de dosis, con una reducción significativa ($P < 0,05$). Ante estos resultados, y con el objeto de poder diferenciar más claramente a qué tipo de receptores β es debida esta acción relajante del isoproterenol, se utilizó un bloqueante selectivo de los receptores β -1, el practolol, así como la butoxamina, bloqueante selectivo de los receptores β -2 adrenérgicos.

La administración previa de practolol (10^{-5} M) no inhibe la acción relajante del isoproterenol (fig. 2) a ninguna de las dosis ensayadas, mientras que la administración de butoxamina (10^{-5} M) bloquea totalmente la actividad del isoproterenol a 10^{-7} M y parcialmente a 10^{-6} M y 10^{-5} M ($P < 0,02$) y a 10^{-4} M ($P < 0,05$).

Estos resultados revelan que la acción relajante del músculo liso de la uretra de oveja está mediada por receptores adrenérgicos β -2. Estas observaciones se evidencian también cuando se administra salbutamol, estimulante selectivo de los receptores β -2 adrenérgicos, a concentraciones molares de 10^{-7} a 10^{-4} M, obteniéndose una actividad relajante de 2,63 a 63,75 % respectivamente (fig. 3), quedando disminuida esta acción relajante cuando se administra previamente buto-

xamina 10^{-5} M, con una significación de $P < 0,05$ para las concentraciones de 10^{-6} M y 10^{-5} M y de $P < 0,02$ para la concentración de 10^{-4} M de salbutamol.

La estimulación con adrenalina entre 10^{-8} M y 10^{-5} M de los receptores alfa y beta adrenérgicos origina una contracción dosis-dependiente de las tiras musculares de la uretra de oveja (fig. 4). Este efecto es inhibido ($P < 0,02$) cuando se administra previamente labetalol (10^{-5} M), sustancia bloqueante no selectiva de los receptores adrenérgicos. También se observa acción inhibitoria sobre la actividad de la adrenalina cuando se administra previamente fenoxibenzamina, la cual a 5×10^{-5} M bloquea totalmente los receptores α -adrenérgicos del músculo, permitiendo que la adrenalina ejerza su acción sobre los receptores beta, originando así un efecto relajante (fig. 4). Por el contrario, la introducción de propranolol 10^{-7} M en la copa del baño de órganos no influye en la respuesta del músculo a la acción contráctil de la adrenalina.

El hecho de que la noradrenalina produzca una acción contráctil sobre el músculo liso de la uretra de oveja y que este efecto sea inhibido por la fenoxibenzamina, así como la acción de la adrenalina, previa adición de propranolol, indica cla-

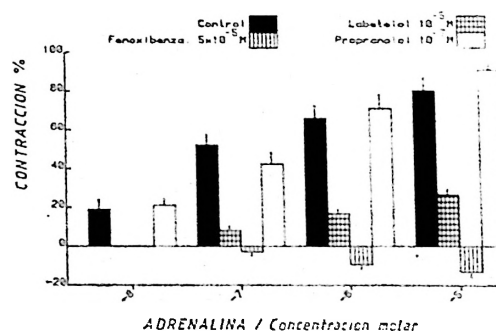


Fig. 4. Acción del labetalol, fenoxibenzamina y propranolol sobre la actividad de la adrenalina en la uretra de oveja.

Los resultados se expresan como media $\pm$ E.S.M. de 8 experimentos.

ramente que la actividad contráctil del músculo uretral está mediada por receptores alfa adrenérgicos. Además, la circunstancia de que la adrenalina produzca una acción contráctil confirma preponderancia de los receptores α sobre los β en este músculo, hecho que está de acuerdo con los resultados de EDVARSEN y SETEKLEIV (1) en el gato, conejo y cobaya y por RAZ y CAINE (9) en la uretra de perra.

Desde que LANDS *et al.* (3, 4) sugirieran la existencia de diferentes tipos de receptores β -adrenérgicos, diversos han sido los estudios que han demostrado, mediante la combinación de agonistas y antagonistas, tanto selectivos como no selectivos, la presencia de receptores β -1 y β -2 adrenérgicos en diferentes tejidos musculares. En el presente trabajo se ha comprobado que la relajación de músculo liso de la uretra de oveja está controlada por receptores adrenérgicos del tipo β -2, ya que el salbutamol, agonista selectivo de los receptores β -2, provoca este efecto. Igualmente, la actividad relajante del isoproterenol, que es una poderosa sustancia simpaticomimética y que actúa casi exclusivamente sobre los receptores β , queda inhibida cuando se administra previamente butoxamina, antagonista selectivo de los receptores β -2, y en cambio esta acción relajante del isoproterenol no desaparece cuando se administra previamente practolol, antagonista selectivo de los receptores β -1.

Se puede concluir que en el músculo liso de la uretra de oveja existe evidencia clara de la presencia de ambos receptores adrenérgicos alfa y beta, y que, independientemente de que haya una inervación simpática sobre los vasos sanguíneos intrínsecos uretrales (11, 12), según la metodología empleada en este estudio, no se

puede excluir la presencia de estos receptores en el tejido muscular liso de la uretra.

Resumen

Se estudia la presencia y tipos de receptores adrenérgicos en el músculo liso de la uretra de oveja, mediante el empleo de agonistas y antagonistas de los receptores alfa y beta adrenérgicos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la estimulación de los receptores alfa provoca un aumento en la tonicidad de la musculatura uretral, mientras que la relajación está mediada por una sensibilización de los receptores β -adrenérgicos, siendo éstos del tipo β -2.

Bibliografía

1. EDVARSEN, P. y SETEKLEIV, J.: *Acta Pharmacol. Tox.*, 26, 437-445, 1968.
2. EK., ALM, P., ANDERSSON, K. E. y PERSSON, C. G. A.: *Acta Physiol. Scand.*, 99, 345-352, 1977.
3. LANDS, A. M. y BROWN, T. G.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 116, 331-333, 1964.
4. LANDS, A. M., LADUENA, F. P. y BUZZO, H. J.: *Life Sci.*, 6, 2241-2249, 1967.
5. LARSEN, J. J., NORDLING, J. y CHRISTENSEN, B.: *Acta Physiol. Scand.*, 104, 485-490, 1978.
6. MALIN, M. M. y BOYARSKY, S.: *Invest. Urol.*, 8, 226-229, 1970.
7. OWMAN, CH., OWMAN, T. y SJÖBERG, N. O.: *Experientia*, 27, 313-315, 1971.
8. OWMAN, CH. y SJÖBERG, N. O.: *J. Reprod. Fertil.*, 28, 379-387, 1976.
9. RAZ, S. y CAINE, M.: *Invest. Urol.*, 9, 319-323, 1972.
10. SUNDIN, T. y DAHLSTRÖM, A.: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 7, 131-149, 1973.
11. TANAGHO, E. A. y MEYERS, F. H.: *Invest. Urol.*, 7, 79-83, 1969.
12. TANAGHO, E. A., MEYERS, F. H. y SMITH, D. R.: *Invest. Urol.*, 7, 136-139, 1969.