

Análisis de la contracción inducida por isoproterenol en arterias cerebrales y femorales aisladas de gato *

M. Salaices y J. Marín

Departamento de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma
Arzobispo Morcillo, 4. Madrid-34

(Recibido el 11 de junio de 1981)

M. SALAICES and J. MARIN. *Analysis of the Contraction Induced by Isoproterenol in Isolated Cerebral and Femoral Arteries of Cat*. Rev. esp. Fisiol., 38, 155-160. 1982.

The vasoconstrictor responses induced by isoproterenol in cylindrical segments of posterior communicating and femoral arteries of the cat were analyzed. For this purpose, dose-response curves for isoproterenol before and after addition of propranolol (5×10^{-9} to 10^{-6} M) or phentolamine (10^{-6} M) to the bath were determined. Propranolol did not significantly change the contraction induced by isoproterenol in cerebral and femoral arteries. Phentolamine reduced the contractile responses of cerebral arteries evoked by all concentrations of isoproterenol. However phentolamine shifted the dose-response curve to isoproterenol in femoral arteries. On the right, the pA_2 value for this antagonist being 6.74. These results indicate that the alpha adrenoceptors are involved in the contraction caused by isoproterenol in femoral arteries, whereas in brain arteries other receptors or mechanisms are also likely involved.

Se ha comprobado que la administración intravascular de isoproterenol disminuye la duración del espasmo vascular cerebral en pacientes, previniendo el infarto cerebral (12) e incrementa el flujo sanguíneo cerebral en cabras sin anestesiar (7). También se ha observado que produce un aumento del flujo sanguíneo

cerebral y periférico que se bloquea con propranolol (9, 4), lo que indica que este efecto está mediado por los receptores beta adrenérgicos.

El efecto del isoproterenol en arterias cerebrales aisladas parece ser dependiente del estado de contracción previo de las mismas. Así, cuando el vaso está sometido a un grado de tensión pequeño, el isoproterenol induce contracción (3, 5), dilatación o no cambia el calibre del vaso (2, 14). Sin embargo, cuando se contraen previamente los vasos con un agente vasoactivo, como serotonina, el isoprotere-

* Subvencionado en parte por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica de la Presidencia del Gobierno y el Ministerio de Trabajo, Sanidad y Seguridad Social.

nol induce vasodilatación (5, 6) que se bloquea con propranolol, lo que indica que esta respuesta está mediada por los receptores beta. Posteriormente se ha comprobado que en esta vasodilatación están implicados los receptores beta, (5, 10).

El objeto del presente estudio ha sido analizar comparativamente las respuestas vasoconstrictoras que induce el isoproterenol en arterias cerebrales y periféricas. Dado que el isoproterenol se está utilizando para tratar el vasoespasma cerebral, creemos que este estudio puede tener interés clínico.

Material y métodos

Se han utilizado gatos de ambos sexos, cuyo peso osciló entre 1,5 y 4 kg, los cuales se sacrificaron mediante la administración i.p. de pentobarbital sódico y posterior sangría por sección de la arteria carótida. Previa extracción cuidadosa del cerebro, se disecaron las arterias comunicantes posteriores y femorales, de las que se utilizaron segmentos cilíndricos de 4 mm de longitud para la realización de las curvas dosis-respuesta. Para registrar la contracción isométrica de los cilindros vasculares se introdujeron por la luz del segmento dos alambres de acero finos y rígidos, uno de ellos fijo a la parte inferior del baño y el otro, que se desplaza paralelamente al anterior, está unido a un transductor de fuerza (Grass FT 03C), que a su vez se conecta con un polígrafo (Grass modelo 7D). A los cilindros vasculares de arteria comunicante posterior se les aplicó una tensión inicial de 0,5 g y a los de arteria femoral 1 g. Esta tensión inicial se reajustaba cada 15 minutos aproximadamente, a la vez que se cambiaba el líquido nutricio del baño. Al cabo de 90-120 minutos, los segmentos estaban equilibrados a una tensión de reposo de 0,5 g (arterias cerebrales) y 1 g (arterias femorales).

El baño de órganos contenía 6 ml de solución Krebs-Henseleit a 37° C, burbujeada continuamente con una mezcla de 95 % de oxígeno y 5 % de CO₂ (pH de 7,3 a 7,4). La composición de la solución Krebs-Henseleit fue (mM): NaCl, 115; ClK, 4,6; CaCl₂, 2,5; KH₂PO₄, 1,2; MgSO₄ · 7 H₂O, 1,2; NaHCO₃, 25; glucosa, 11,1; sal disódica del ácido etilendiaminotetracético (Na₂EDTA), 0,03. Los fármacos se disolvieron en solución salina (0,9 % de ClNa) conteniendo ácido ascórbico 0,01 % (p/v). Las curvas dosis-respuesta a isoproterenol se hicieron acumulativamente, no sobrepasando en ningún caso el volumen añadido al 10 % del volumen inicial del baño. Cuando se utilizó fentolamina o propranolol, antagonistas de los receptores alfa y beta adrenérgicos, respectivamente, se añadieron al baño 10 minutos antes de la determinación de la curva dosis-respuesta. El pA₂, parámetro normalmente utilizando en los antagonismos competitivos, se calculó a partir de la ecuación:

$$pA_2 = \log \frac{1}{Kb}$$

donde Kb es la constante de disociación aparente del complejo antagonista receptor:

$$Kb = \frac{B}{\frac{A'}{A} - 1}$$

siendo B la concentración de antagonista utilizado, A la concentración de agonista en el baño y A' la concentración de agonista que en presencia de antagonista da lugar a una respuesta igual a la obtenida con A en ausencia de B (11).

Los fármacos utilizados en este estudio fueron los siguientes: clorhidrato de isoproterenol y de propranolol (Sigma) y clorhidrato de fentolamina (Regitina, Ciba). Los valores medios y los errores standard se calcularon con la ayuda de un micro-

computador Hewlett Packard HP97. Los resultados se analizaron estadísticamente según SNEDECOR y COHRAN (11). La significación entre grupos de experimentos se determinó mediante la *t* de Student, considerándose significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados

En arterias cerebrales y femorales de gato, el isoproterenol indujo respuestas vasoconstrictoras dosis-dependientes (figuras 1 y 2). La presencia de propranolol (5×10^{-9} M) no alteró significativamente la respuesta vasoconstrictora causada por esta amina en ambos tipos de arterias (figs. 1 y 2). Tampoco se observaron cambios en esta respuesta cuando se incrementó la dosis de este bloqueante hasta 10^{-6} M. Se utilizó fentolamina 10^{-6} M con la finalidad de estudiar si la respuesta inducida por isoproterenol era debida

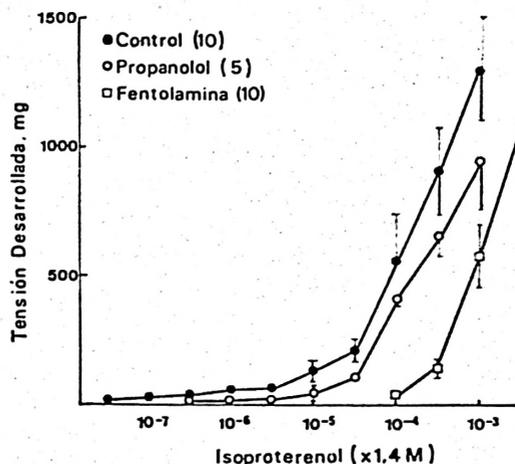


Fig. 2. Curvas dosis-respuesta a isoproterenol en ausencia y en presencia de propranolol (5×10^{-9} M) o fentolamina (10^{-6} M), en arterias femorales.

Los números entre paréntesis indican los segmentos utilizados en cada caso. Las barras verticales representan los errores standard.

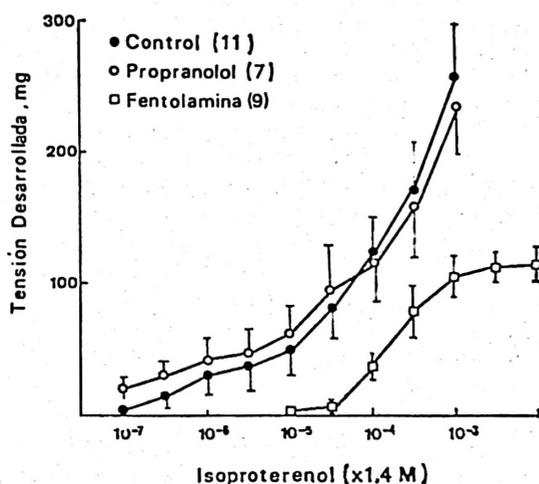


Fig. 1. Curvas dosis-respuesta a isoproterenol en ausencia y en presencia de propranolol (5×10^{-9} M) o fentolamina (10^{-6} M), en las arterias comunicantes posteriores.

Los números entre paréntesis indican los segmentos utilizados en cada caso. Las barras verticales representan los errores standard.

a la activación de receptores alfa adrenérgicos. En la arteria comunicante posterior este antagonista causó una disminución de la respuesta en todos los puntos de la curva (fig. 1), mientras que en la arteria femoral se obtuvo un desplazamiento paralelo de la misma hacia la derecha (fig. 2), es decir, hubo un antagonismo competitivo con un valor de pA_2 de 6,74.

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que el isoproterenol indujo respuestas vasoconstrictoras dependientes de la dosis, tanto en arterias cerebrales como en femorales. Esta respuesta no se modificó por propranolol, lo cual sugiere que no están implicados los receptores beta adrenérgicos. Sin embargo, NIELSEN y OWMAN (8) observaron que el efecto vasoconstrictor del isoproterenol en

la arteria cerebral media de gato estaba mediado por los receptores beta. Posteriormente, EDVINSSON y OWMAN (5) comprobaron que esta contracción no era debida a la activación de receptores beta, pues su bloqueo con propranolol era de naturaleza no específica, y que el isoproterenol producía una relajación cuando el vaso estaba contraído con serotonina, siendo esta respuesta inhibida por propranolol.

Cuando las curvas dosis-respuesta a isoproterenol se realizaron en presencia de fentolamina en las arterias femorales, se obtuvo un desplazamiento paralelo de estas curvas hacia la derecha. Esto indica la existencia en estos vasos de un antagonismo competitivo entre el isoproterenol y el bloqueante alfa adrenérgico, siendo el valor de pA_2 para este antagonismo de 6,74. El hecho de que el pA_2 para el antagonismo noradrenalina-fentolamina, en estas arterias sea de 7,3 (resultados no publicados), es decir, próximo al anterior, indica que en las arterias femorales el isoproterenol parece activar los receptores alfa adrenérgicos. Sin embargo, en las arterias cerebrales no se bloqueó la respuesta de manera competitiva con fentolamina, lo que sugiere que otros mecanismos o receptores contribuyen a ella.

Así como en arterias cerebrales hay estudios que han analizado el efecto vasoconstrictor del isoproterenol, son pocos los que investiguen el efecto contráctil de esta amina en arterias periféricas, ya que el interés ha estado canalizado hacia el efecto vasodilatador, mediado por los receptores beta adrenérgicos (9, 13). Este interés está justificado, ya que experimentos *in vivo* han mostrado que la administración de isoproterenol da lugar a un incremento del flujo sanguíneo regional que se bloquea con antagonistas de los receptores beta adrenérgicos (9). Resultados análogos se han obtenido en vasos periféricos aislados a los que previamente se les ha dado un tono con un agente vasoconstrictor (13).

En conclusión, las respuestas vasoconstrictoras inducidas por isoproterenol en arterias cerebrales y femorales de gato parecen no estar mediadas por los receptores beta y sí por los alfa adrenérgicos, fundamentalmente en las arterias femorales. En las arterias cerebrales parece que, aparte de estos receptores, pueden estar implicados otros receptores o mecanismos.

Resumen

Se han estudiado las respuestas vasoconstrictoras inducidas por isoproterenol en segmentos cilíndricos de arterias comunicantes posteriores y femorales de gato. Con este fin se han realizado curvas dosis-respuesta a esta amina en presencia y en ausencia de propranolol (5×10^{-9} a 10^{-6} M) o fentolamina (10^{-6} M). El propranolol no alteró las respuestas contráctiles inducidas por isoproterenol en ambos tipos de arterias. Sin embargo, fentolamina dio lugar a una disminución de la respuesta en todos los puntos de la curva en las arterias comunicantes posteriores, mientras que en las arterias femorales se obtuvo un desplazamiento paralelo de la misma hacia la derecha con un valor de pA_2 para este antagonismo de 6,74. Estos resultados parecen indicar que en las arterias femorales son principalmente los receptores alfa los que median la respuesta vasoconstrictora del isoproterenol, mientras que en las arterias cerebrales pueden estar implicados también otros receptores o mecanismos.

Bibliografía

1. ARUNLAKSHANA, O. y SCHILD, H. O.: *Brit. J. Pharmacol.*, **14**, 48-58, 1959.
2. CHENG, J. B. y SHIBATA, S.: *Gen. Pharmacol.*, **9**, 189-193, 1978.
3. DUCKLES, S. P. y BEVAN, J. A.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **197**, 371-378, 1976.
4. EDVINSSON, L., LACOMBE, P., OWMAN, C., REYNIER-REBUFFEL, A. M. y SEYLAZ, J.: *Acta Physiol. Scand.*, **107**, 289-296, 1979.
5. EDVINSSON, L. y OWMAN, C.: *Circulation Res.*, **35**, 835-849, 1974.
6. EDVINSSON, L., OWMAN, C. y SJOBERG, N. O.: *Brain Res.*, **115**, 377-394, 1976.

7. LLUCH, S., REIMAN, C. y GLICK, G.: *Stroke*, 4, 50-56, 1973.
8. NIELSEN, K. C. y OWMAN, C.: *Brain Res.*, 27, 33-42, 1971.
9. O'NEILL, J. T. y TRAYSTMAN, R. F.: En «Neurogenic control of the brain circulation» (C. Owmán y L. Edvinsson, eds.). Pergamon Press, Oxford, 1977, pp. 245-260.
10. SERCOMBE, R., AUBINEAU, P., EDVINSSON, L., MAMO, H., OWMAN, C. y SEYLAZ, J.: *Pflugers Arch.*, 368, 241-244, 1977.
11. SNEDECOR, G. W. y COHRAN, W. G.: En «Statistical methods» (6.ª ed.). The Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, 1967.
12. SUNDT, T. M., Jr. y ONOFRIO, B. M.: En «Cerebral Circulation and Metabolism». Springer-Verlag, Berlín, 1975, pp. 343-346.
13. TODA, N.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 191, 139-146, 1974.
14. URQUILLA, P. R., MARCO, E. J. y LLUCH, S.: *Blood Vessels*, 12, 53-67, 1975.

