

Cátedra de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Valencia
(Director : Prof. Dr. J. A. Salvá)

Estudio del antagonismo del KÖ-592* con el isoproterenol en distintos territorios efectores

por
A. J. Brugger

(Recibido para publicar el 14 de octubre de 1966)

En un trabajo anterior (5) estudiábamos la capacidad que tienen las aminas simpaticomiméticas estimulantes de los receptores beta para producir una inhibición de la motilidad uterina; el estímulo de los receptores beta no sólo produce inhibición de la motilidad uterina, sino que entre otros efectos también dilata el lecho vascular con la consiguiente hipotensión y aumenta la frecuencia cardíaca (acción cronotrópica positiva) (1 y 2). La acción vasodilatadora y cardioaceleradora producirían una taquicardia y una hipotensión molestas en enfermas a las que se les administrara un simpaticomimético beta para producirles una relajación uterina en cualquier estado de espasmo.

ESKES y col. (6 y 1) trabajando en mujeres sometidas a inducción con oxitocina observan que el propranolol y el pronetalol inhiben la acción cardioestimulante y vasodepresora del Cc-25 (simpaticomimético beta) y no su acción relajadora de la musculatura uterina.

Estos hallazgos clínicos, nos han in-

ducido a realizar un trabajo experimental para ver si existe una disociación de la acción bloqueante de los adrenolíticos beta sobre los receptores situados en distintos órganos. Como agente beta adrenérgico hemos utilizado la isopropilnoradrenalina, de actividad intrínseca = 1 y de gran afinidad por los receptores beta, como representante específico de los fármacos de este grupo. Como antagonista hemos utilizado un nuevo compuesto que no se halla todavía en el mercado el KÖ-592, que responde a la fórmula 1(3-metil-fenoxi)-2-hidroxi-3 isopropilamino propano, de gran afinidad por el núcleo aniónico de los receptores beta por llevar un grupo isopropil en una amina secundaria, unión que favorece el grupo hidroxilo en posición 2, pero que carece de actividad intrínseca porque sus moléculas ocupan una dimensión más amplia que la supuesta área del receptor (4, 8, 9, 10 y 12).

* Nuevo adrenolítico beta.

Material y métodos *

Hemos utilizado perras de distintas razas, pesos y edades proporcionadas por el servicio público de recogida de animales vagabundos. 48 ó 72 horas antes de comenzar la experiencia se les inyectó 1 mg/5 kg. de benzoato de estradiol para sensibilizar el útero y obtener una buena respuesta motora. Las perras se anestesiaron con la mezcla cloralosa-uretano. Se registró la presión arterial por medio de un manómetro de mercurio de ramas en U a partir de la carótida primitiva, se sondó el útero con una cánula de cristal, se llenó de suero fisiológico y se conectó a un manómetro de mercurio tipo Condon, registrándose así la motilidad y la presión intrauterina. Con un electrocardiógrafo tipo Elema, se registró continuamente la actividad eléctrica cardíaca pudiéndose medir las frecuencias en cualquier instante.

Los fármacos se administraron por vía safena; para facilitar los cálculos, primero se administró una serie de dosis crecientes en progresión geométrica de razón 2 de isopropilnoradrenalina; a continuación se administró una dosis de KÖ-592 y luego se repitió una serie de dosis de isopropilnoradrenalina, más amplia que la primera.

Se calcula el K_B en dosis/kg. de peso como expresión más genuina de la afinidad del antagonista por los receptores de cada órgano (vasos, útero, corazón). Para el cálculo utilizaremos la ecuación

$$\frac{E_{AB}}{E_m} = \frac{\alpha}{1 + (1 + [B]/K_B) K_A/[A]} + \frac{\beta}{1 + (1 + [A]/K_A) K_B/[B]}$$

* Agradecemos a la firma «Boehringer Sohn Ingelheim S. A. E.» el habernos facilitado los productos isopropilnoradrenalina y el KÖ-592.

Asimismo agradecemos la colaboración prestado por la Srta. D.^a M.^a Paz Crespo, D. Antonio Crespo y D. Enrique Albarracín.

en la cual como β (actividad del KÖ-592) es = 0, ya que el compuesto no muestra actividad excitante de los receptores beta, el segundo sumando de la 2.^a parte de la igualdad es = 0; α que representa la actividad intrínseca de la isopropilnoradrenalina es = 1, K_A y K_B representan las constantes de disociación de la isopropilnoradrenalina y del KÖ-592 respectivamente y $[A]$ $[B]$ las concentraciones a que se encuentran en un momento determinado y que reemplazamos por dosis/kg.

Resultados

1.^o ACCIÓN DEL KÖ-592 SOBRE EL EFECTO HIPOTENSOR DE LA ISOPROPILNORADRENALINA. La isopropilnoradrenalina produce un efecto hipotensor que guarda relación con la dosis empleada, según la ley de acción de masas y cuya constante de disociación K_A es $1,20 \pm 0,20$ (figura 1) expresada en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso. La

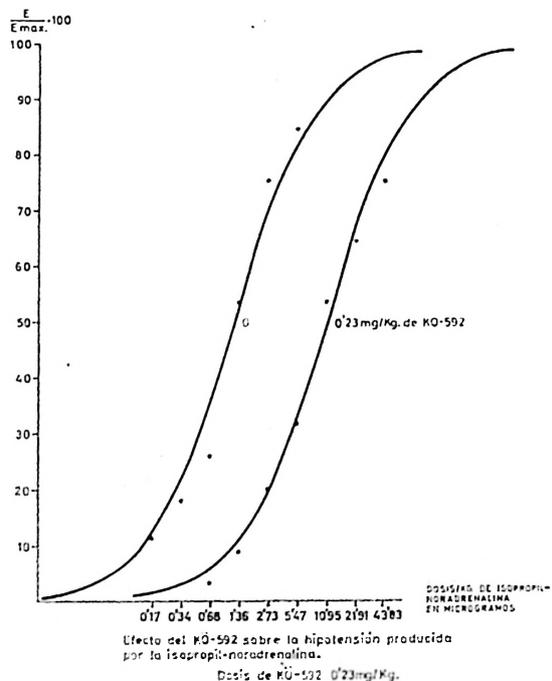


FIG. 1.

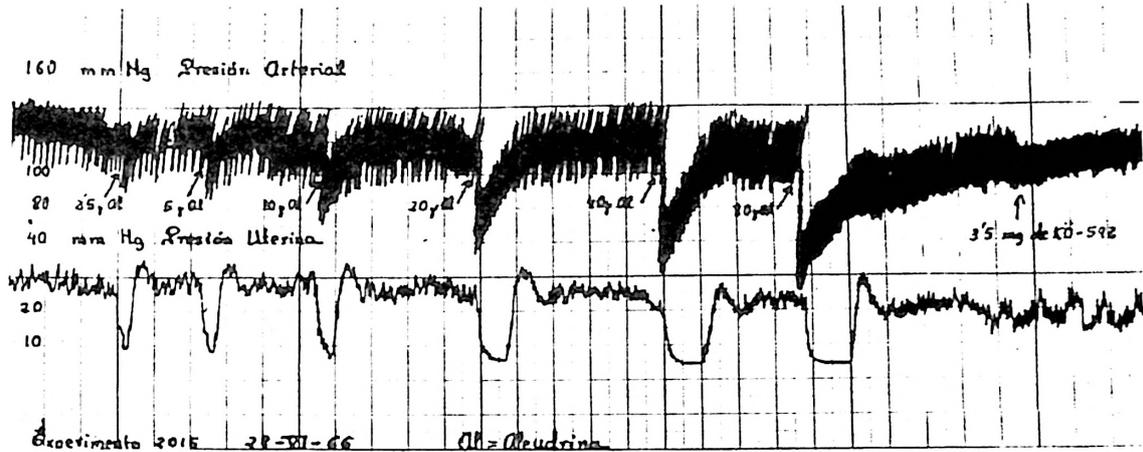


FIG. 2. Efecto de una serie de dosis de isopropilnoradrenalina «Aleudrina», sobre la presión arterial y uterina.

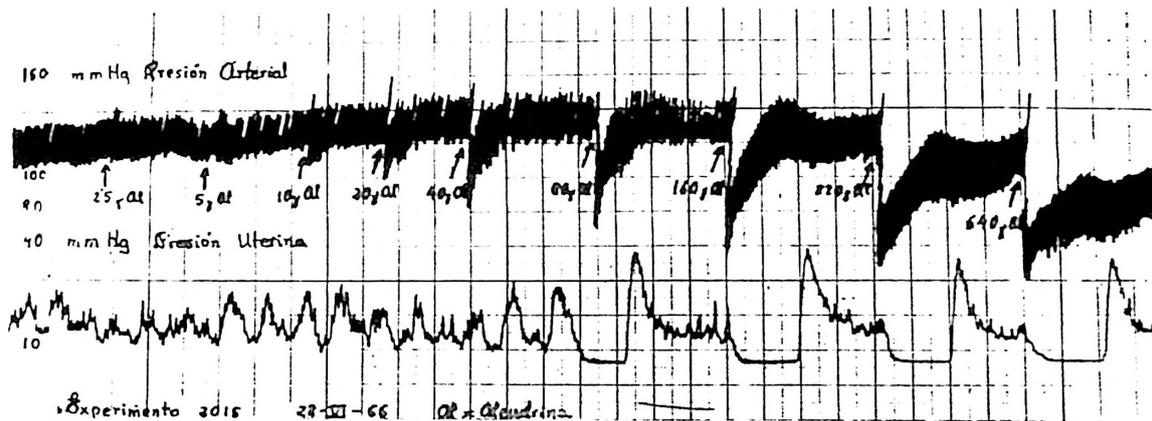


FIG. 3. El mismo experimento que la figura anterior. Acción de una serie de dosis de isopropilnoradrenalina sobre la presión arterial y uterina cuando previamente se ha administrado una dosis de KÖ 592 (0,23 mg/kg).

administración de KÖ-592 produce una desviación paralela hacia la zona de las dosis más altas, conservando el mismo efecto máximo (fig. 1); es decir el KÖ-592 a las dosis empleadas, se comporta como un antagonista competitivo de la isopropilnoradrenalina, con una constante de disociación K_B de $82,7 \pm 12,1$ expresada en $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso. Es decir, que cuando se administra una dosis de $82,7 \mu\text{g}/\text{kg}$ de KÖ-592 es necesario administrar una dosis doble de isopropil-

noradrenalina para obtener el mismo efecto hipotensor (figs. 2 y 3).

2.º ACCIÓN DEL KÖ-592 SOBRE EL EFECTO INHIBIDOR DE LA MOTILIDAD UTERINA DE LA ISOPROPILNORADRENALINA. La isopropilnoradrenalina produce una disminución de la motilidad y de la presión intrauterina (figs. 2-3) que nosotros valoramos cuantitativamente sobre el trazado gráfico teniendo en cuenta el descenso de la presión y la amplitud de este efecto; las medidas así realizadas

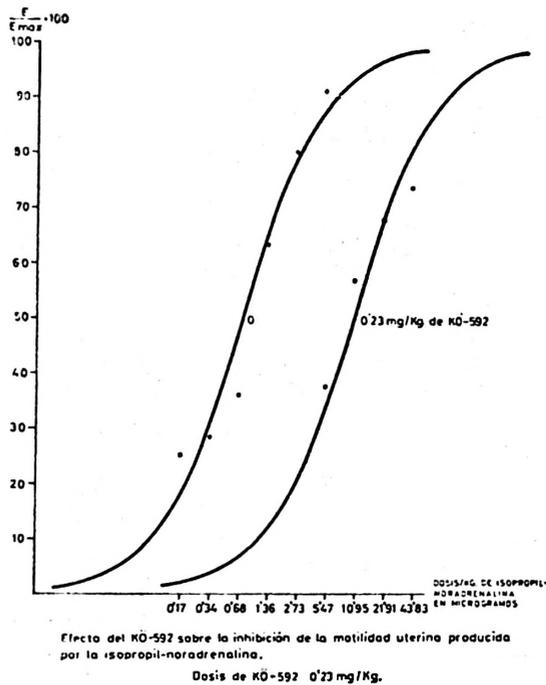


FIG. 4.

siguen la curva de dosis respuestas según la ley de acción de masas con una constante de disociación K_A $0,78 \pm 15$ expresadas en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso (fig. 4).

La administración del KÖ-592 produce un desplazamiento de la curva dosis respuesta hacia la zona de las dosis más elevadas, conservando el mismo efecto máximo. Luego, también, frente a la motilidad uterina el KÖ-592 es un antagonista competitivo de la isopropilnoradrenalina con una constante de disociación de K_B de $45,54 \pm 10,3$, es decir, que una dosis de $45,54 \mu\text{g}/\text{kg}$ de KÖ-592 hace doblar la dosis de isopropilnoradrenalina para conseguir el mismo efecto (fig. 4).

3.º ACCIÓN DEL KÖ-592 SOBRE LA ACCIÓN CRONOTRÓPICA POSITIVA DE LA ISOPROPILNORADRENALINA. Valoramos la respuesta de la isopropilnoradrenalina teniendo en cuenta la taquicardia absoluta que produce; como se puede comprender, existen dificultades para

obtener el valor de la constante de disociación K_A , ya que se parte de una frecuencia cardíaca inicial bastante elevada. El K_B (constante de disociación) del KÖ-592, se calcula mediante el valor de la dosis de isopropilnoradrenalina, que es necesario administrar después del KÖ-592, para obtener unas taquicardias en valores absolutos iguales a las obtenidas antes de la administración del adrenolítico beta, $17,6 \pm 8,5$ en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso es el resultado de los cálculos.

Discusión

Se han hallado unos valores de la constante de disociación K_B distintos para los receptores arteriales uterinos y cardíacos; esta diferencia de la fijación de la droga es de tipo cuantitativo y no de tipo cualitativo y puede ser debida al distinto camino que ha de seguir el fármaco para llegar a su receptor y no a una estructura distinta del receptor mismo (7).

La comparación de los valores de K_B nos muestra que el KÖ-592 antagoniza más fácilmente la acción cronotrópica positiva de la isopropilnoradrenalina que la acción inhibidora de la motilidad uterina, y a esta última mejor que a la acción hipotensora, existiendo una relación de 2,32 cuando se compara la acción taquicardizante con la inhibidora de la motilidad uterina y de 1,82 comparando la acción inhibidora con la hipotensora.

Es decir, el KÖ-592 antagoniza con menos dosis la taquicardia producida por el estímulo de los receptores beta, a dosis superiores la inhibición de la motilidad uterina y a dosis todavía más altas la acción hipotensora. Así, trabajando en perros a los que se les ha administrado KÖ-592, cuando conseguimos una inhibición de la motilidad uterina con la isopropilnoradrenalina no se produce la acción taquicardizante de la misma, pero sí la hipotensora.

En resumen, de las experiencias realizadas se concluye: 1) el KÖ-592 es un antagonista competitivo de la isopropilnoradrenalina, y 2) el antagonismo frente a la motilidad uterina ocupa una posición intermedia entre el antagonismo frente la acción taquicardizante y la acción hipotensora.

Resumen

Se ha estudiado el antagonismo del KÖ-592 (adrenolítico beta) con el isoproterenol sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca y motilidad uterina, en perras anestesiadas y previo sondaje uterino.

El antagonismo entre ambos fármacos se ha estudiado a nivel molecular para aclarar la naturaleza del mismo, llegándose a la conclusión de que el KÖ-592 es un antagonista competitivo de la aleudrina.

Summary

Study of the antagonism between KÖ-592 (adrenolithic beta) and isoproterenol in different effectors territories

A study has been made of the KÖ-592 (adrenolithic beta)-isoproterenol antagonism on arterial pressure, cardiac frequency and uterine motility, using anesthetized female dogs, previously subject to a uterine probe.

The antagonism between the two

drugs has studied at molecular level in order to determine the nature of the same, and the conclusion has been reached that KÖ-592 is a competitive antagonism of aleudrine.

Bibliografía

1. AHLQUIST, R. P. : *Amer. Jour. Phys.*, **586**, 153, 1948.
2. AHLQUIST, R. P. : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **38**, 139, 1962.
3. ARIENS, E. J., SIMONIS, A. M., y VAN ROSSUM, J. M. : En *Molecular Pharmacology*. Academic Press, Nueva York-Londres. 149, 1964.
4. ARIENS, E. J., SIMONIS, A. M., y VAN ROSSUM, J. M. : En *Molecular Pharmacology*. Academic Press, Nueva York-Londres. 225 a 232, 1964.
5. BRUGGER, A., y col. : *Acta Ginecológica*, **17**, 185, 1966.
6. ESKES, T., y col. : *Am. J. Obst. and Gynec.*, **92**, 871, 1965.
7. GREEN, J. P. : En *Advances in Pharmacology*. Academic Press, Nueva York-Londres. **1**, 393, 1962.
8. PRATESI, P., y col. : *Il Farmaco Ed. Sci.*, **18**, 920, 1963.
9. PRATESI, P., y GRANA, E. : En *Advances in drug research*. Academic Press, Nueva York-Londres. **2**, 127, 1965.
10. SINISTRI, C., y VILLA, L. : *Il Farmaco Ed. Sci.*, **17**, 949, 1962.
11. STOLTE, L., ESTRES, T., y col. : *Am. J. Obst. and Gynec.*, **92**, 865, 1965.
12. VILLA, L., y SINISTRI, C. : *Il Farmaco Ed. Sci.*, **18**, 877, 1963.

