

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

Estudio de la actividad del Th 1165a * en distintos territorios efectores **

por

A. J. Brugger, M. Sopena y J. A. Salvá

(Recibido para publicar el 26 de junio de 1968)

Desde hace años, en el laboratorio del Departamento de Farmacología, nos venimos ocupando de la actividad espasmolítica uterina que tienen los simpaticomiméticos beta (1, 2, 5, 6). Ultimamente, hemos estudiado desde este punto de vista, un nuevo compuesto del grupo de la resorciletanolamina que, al no estar comercializado todavía, se le conoce por las siglas Th 1165a, derivado de la orciprenalina (Alupent), por sustitución de un hidrógeno de un carbono terminal del grupo isopropílico por un radical fenólico, con el hidroxilo en posición para. Al poseer una cadena N-sustituída más larga, aumentaría la actividad estimulante sobre los receptores beta, y, efectivamente, en unos trabajos previos, efectuados en útero aislado de rata, hemos hallado que dicho compuesto es entre 10 y 100 veces más potente que la orciprenalina, para antagonizar las contracciones provocadas por distintos agentes antagonistas (7 y 8).

Comprobada la capacidad del Th 1165a como espasmolítico uterino, pretendemos en este trabajo, relacionar este efecto con algunos otros que dependen del estímulo

específico de los receptores beta, centrandose especialmente la cuestión sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la motilidad uterina.

Material y métodos

Utilizamos perras, de distintas edades, razas y pesos, suministradas por el Servicio Público de recogida de animales vagabundos. Se anestesiaron por vía intravenosa, mediante la inyección de una mezcla de cloralosa-uretano (cloralosa 8 g, uretano 40 g, y agua 100 ml) a razón de 1,5 ml por kilo de peso.

Todos los animales se sometieron a respiración artificial.

Se hizo registro de presión arterial mediante un manómetro de mercurio de ra-

* Nuevo simpaticomimético beta (1-[3,5-dihidroxifenil]-1-hidroxi-2 [--(4-hidroxifenil)-isopropil] aminoetano, bromhidrato).

** Trabajo realizado con el Fondo para el Fomento de la Investigación en la Universidad.

mas en U, conectado a la carótida primitiva. Se registró la motilidad y la presión uterina mediante un manómetro tipo Condon, conectado a la cavidad uterina, que previamente, se ha llenado de solución fisiológica. La frecuencia cardíaca se registró mediante un electrocardiógrafo marca Petit, derivando en DIII y a una velocidad del papel de 25 mm/seg.

El Th 1165a, en forma de bromhidrato, se administró por vía intravenosa a dosis progresivas de razón geométrica 2.

En algunos experimentos, se utilizó un agente bloqueante de los receptores beta (Kö-592), para estudiar si los efectos observados sobre el Th 1165a dependían exclusivamente del estímulo de dichos receptores beta.

En otro grupo de experimentos, administramos, alternativamente, dosis de Th 1165a en Isoproterenol, para calcular la actividad intrínseca del primero en relación con el segundo.

Se han estudiado matemáticamente los resultados, aplicando la ecuación de CLARCK modificada por ARIENS, previa transformación de las curvas en rectas por el método de los recíprocos, pudiendo determinar, de esta forma, los valores de la constante de disociación K_A como expresión de la dosis que produciría un efecto del 50 %, y los de alfa (actividad intrínseca), por comparación con el Isoproterenol, al que se considera con un valor teórico de la unidad. A los valores individuales de K_A , obtenidos en los distintos experimentos, se les aplicó el test de SHAPIRO y WILK, previa transformación logarítmica, para ver si se hallaban distribuidos normalmente.

Resultados

EFFECTOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL. La administración de Th 1165a produce un descenso tensional que es proporcio-

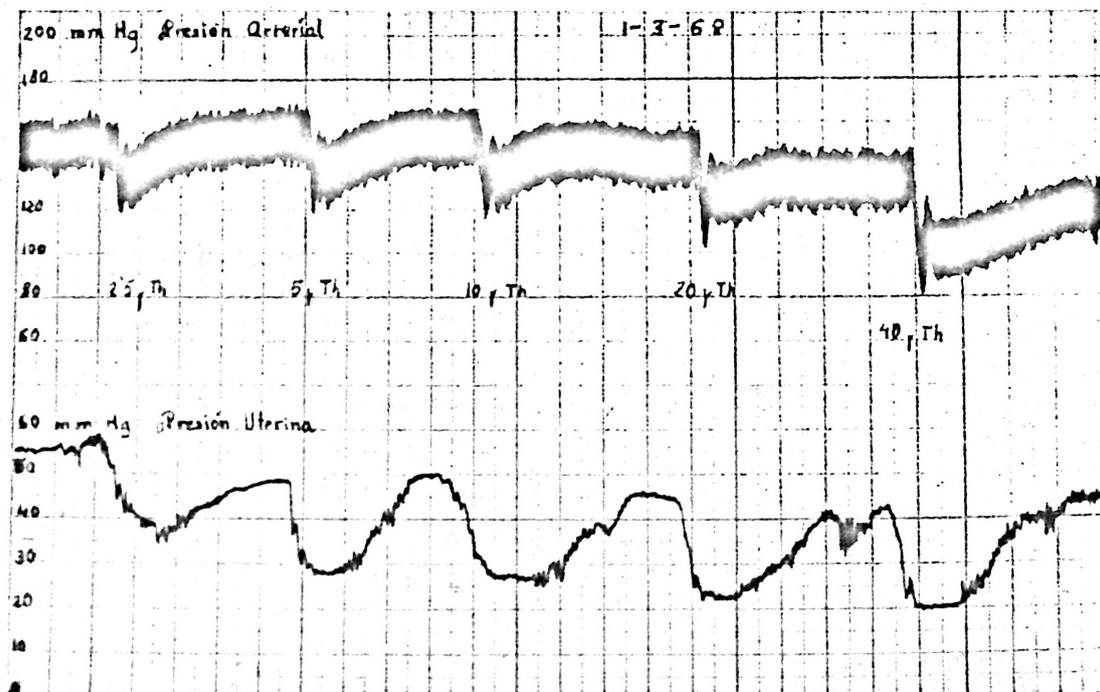


FIG. 1. Efecto sobre la presión arterial y motilidad uterina en una serie creciente de dosis de Th 1165a

nal a las dosis empleadas (fig. 1) con coeficientes de correlación entre 0,95-0,99 y un valor de K_A , expresado en $\mu\text{g}/\text{kg}$, entre 0,48 y 2,32 con una media de 1,06. Nos llama la atención que la actividad hipotensora de este compuesto, es de orden parecido a la del Isoproterenol, del cual en un trabajo anterior habíamos fijado su K_A en 1,20 (3), aunque el margen de dispersión es menor para el Isoproterenol. La dispersión es asimétrica porque la distribución es logarítmica. El efecto del Isoproterenol también es más fugaz.

EFFECTOS SOBRE LA MOTILIDAD UTERINA. El Th 1165a produce constantemente una disminución, tanto de la motilidad como de la presión uterina, que nosotros valoramos cuantitativamente, teniendo en cuenta el descenso de la presión y la amplitud de dicho efecto. Estos efectos observados, también guardan relación muy estrecha con las dosis empleadas, obteniéndose coeficientes de correlación con valores parecidos a los de la presión arterial. Sin embargo, el valor de K_A es inferior que el obtenido al valorar el efecto hipotensor, oscilando entre 0,41 y 1,68 con un valor medio de 0,88 expresado, asimismo, en $\mu\text{g}/\text{kg}$ (fig. 1).

Este fenómeno de que el valor de la constante de disociación sea inferior para el territorio efector uterino que para el territorio arterial, ya lo habíamos observado cuando utilizamos el Isoproterenol, el cual, en aquella ocasión, también nos ofreció unas cifras de dispersión inferiores a las obtenidas con el Th 1165a.

EFFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA CARDÍACA. Contrastando con la regularidad de los efectos obtenidos sobre la presión arterial y motilidad uterina, los resultados sobre la frecuencia cardíaca son muy variables, pues, en ocasiones, la administración de Th 1165a produce taquicardia, que no guarda relación con la dosis empleada y que, siempre, es inferior a la que produce el Isoproterenol. Otras veces,

tras la administración de Th 1165a, disminuye la frecuencia cardíaca. Estos efectos observados, no parece que dependan del estado de la frecuencia, al iniciar el experimento, pues lo mismo se nos han bradicardizado los animales, partiendo de frecuencias altas, como de frecuencias más bajas, y viceversa.

EFFECTOS CUANDO PREVIAMENTE SE HAN BLOQUEADO LOS RECEPTORES BETA CON Kö-592. La administración de Th 1165a, cuando se han bloqueado los receptores beta con una dosis de Kö-592, produce los mismos efectos sobre la presión arterial y sobre la presión y motilidad uteri-

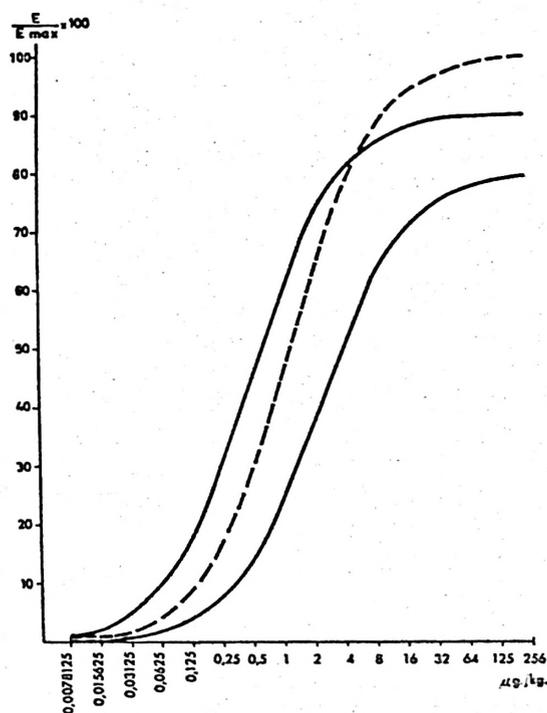


FIG. 2. Curvas de relación dosis-efecto del Th 1165a y la aleudrina sobre presión arterial. Entre las dos curvas de trazo continuo se halla la zona de acción del Th 1165a. En trazos discontinuos se representa la curva media de acción del isoproterenol.

Valores para el Th 1165a: $\alpha =$ de 0,8 a 0,9; $K_A =$ de 0,48 a 2,32. Valores para el isoproterenol: $\alpha = 1$; $K_A = 1,20$

nas, aunque las dosis de Th 1165a necesarias para producir efectos cuantitativamente iguales a los obtenidos antes del bloqueo beta, se elevan proporcionalmente a la cantidad de Kö-592 administrada. La administración de Kö-592, como ya describimos en otro trabajo (4), produce una bradicardia sinusal y, en estas condiciones, el Th 1165a produce, constantemente, una aceleración cardíaca discreta y dependiente de la dosis de simpaticomimético empleada.

EFFECTOS COMPARADOS CON EL ISOPROTERENOL. Es de destacar que el Th 1165a tiene una actividad media ligeramente superior a la del Isoproterenol, como se deduce al comparar los valores de K_A obtenidos en este trabajo, y los de dicha constante, publicados en un trabajo anterior (3), si bien la variabilidad biológica es más amplia y nos ofrece mayor dispersión con el derivado resorcílico.

Para confirmar estos resultados, hicimos una serie de experiencias en que administramos el Th 1165a y el Isoproterenol alternativamente y a dosis crecientes. Del estudio matemático de dichas experiencias, se puede deducir que, efectivamente, el Th 1165a, posee una constante de afinidad ligeramente inferior a la del Isoproterenol, y, al mismo tiempo, una actividad intrínseca comprendida entre 0,8 y 0,9, considerando al Isoproterenol con un valor relativo de esta constante igual a la unidad (fig. 2).

Discusión

En primer lugar, debemos destacar que el compuesto estudiado posee una acción poco marcada sobre los receptores cardíacos, siendo inconstantes los resultados obtenidos a este nivel; tenemos pensadas y en vías de ejecución, unas series de experiencias, que tienden a aclarar los, hasta ahora, resultados tan discordes obtenidos sobre la frecuencia cardíaca. Por el contrario, el efecto que se consigue sobre

la presión arterial y sobre la presión y motilidad uterinas, es de gran constancia y, al estudiar comparativamente los efectos del Th 1165a y del Isoproterenol, se observa que tiene una afinidad mayor y una actividad intrínseca inferior, lo que se traduce por una dosis efectiva 50 % ligeramente inferior a la del Isoproterenol, pero con un efecto máximo también inferior.

Los efectos observados con el Th 1165a son más duraderos que los del Isoproterenol, interpretando este rasgo como debido a una metabolización más lenta por la COMT, ya que los hidróxilos en posición 3 y 5 no favorecen la acción de este enzima. A esta misma disposición de los hidroxilos fenólicos creemos que se debe la disminución de la actividad intrínseca.

Conclusiones

El Th 1165a tiene una marcada actividad beta-adrenérgica, tanto en territorio vascular como en el territorio uterino. Sobre el territorio cardíaco los resultados obtenidos no son concluyentes.

Es de destacar la ventaja que supone la diferencia de acción en estos territorios, pues se puede emplear como espasmolítico uterino, sin que se afecte excesivamente el territorio cardíaco.

Resumen

El Th 1165a es un nuevo simpaticomimético beta que posee una actividad superior que el isoproterenol en los territorios vascular y uterino, lo que se traduce por una dosis efectiva 50 % ligeramente inferior. Su actividad intrínseca está comprendida entre 0,8 y 0,9. La acción cronotrópica positiva es inconstante.

Summary

Study of the Th 1165a activity in different effector territories

The new beta adrenergic drug, Th 1165a, has on uterus and vascular beds, a greater

activity than isoproterenol. So its 50 % effective dose, it etwas lower. The intrinsic activity of Th1165a, is placed between 0,8 and 0,9. The positive chronotropic action of this substance is not constant.

Bibliografía

1. BRUGGER, A. J.: *Med. Esp.*, **56**, 449, 1966.
2. BRUGGER, A. J.: *R. esp. Obst. Ginec.*, **26**, 137, 1967.
3. BRUGGER, A. J.: *R. esp. Fisiol.*, **23**, 13, 1967.
4. BRUGGER, A. J.: *R. esp. Fisiol.*, **23**, 215, 1967.
5. BRUGGER, A. J., A. ARGUDO, J. MONLEÓN, L. SOTO y F. UGALDE: *Acta Ginecol.*, **18**, 4, 1967.
6. BRUGGER, A. J., J. ESPLUGUES y H. BEDATE: *Acta Ginecol.*, **17**, 185, 1966.
7. BRUGGER, A. J. y J. A. SALVÁ: *R. esp. Fisiol.*, **24**, 121, 1968.
8. BRUGGER, A. J., J. A. SALVÁ, M. SOPENA y L. SOTO: *R. esp. Fisiol.*, **24**, 177, 1968.

