

## Influencia de la amantadina sobre la respuesta contráctil de la adrenalina en el bazo aislado de gato

A. Mundo-Salvador

Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Facultad de Medicina  
Universidad de Granada

(Recibido el 25 de mayo de 1972)

A. MUNDO-SALVADOR. *The Interaction Between Adrenaline and Amantadine on Isolated Spleen*. R. esp. Fisiol., 28, 261-264. 1972.

Employing isolated strips of cat's spleen in isolated organs bath, was realized a study about the interaction between amantadine and adrenaline.

From these experiences can be deduced a clear antagonism between both substances on muscle contractil reponse. This antagonism, according to the dose-reponse curve results, is probably non-competitive, when the segment of spleen is incubated with amantadine ( $6.5 \times 10^{-4}$  M). Lower doses as  $3.25 \times 10^{-5}$  M, no significatives changes introduced.

The author, considering also prior works, deduced that amantadine would act as antispasmodic agent against several substances muscle-contraction exciting, on smooth and striated muscle fibers.

In conclusion its posible to think that amantadine mechanism of action would depend of an interference on cell membrane permeability.

El clorhidrato de amantadina (1-adamantanamina, HCL), fármaco de efectiva actividad antiviral frente al virus A<sub>2</sub> de la influenza de los animales y del hombre (1) y destacado por su efecto antiparkinson (9), demostró, por otro lado, ser una sustancia dotada, a dosis relativamente altas, de acción incrementadora de la actividad motora espontánea (11), antagonismo con la sedación inducida por la tetrabenazina e inducción secundaria de un cierto grado de relajación muscular. Igualmente se ponía de manifiesto un efecto vasodepresor transitorio de intensi-

dad media, aparición de arritmias cardíacas mediante el empleo de altas dosis y cierto bloqueo de la recaptación de la noradrenalina en los depósitos lábiles.

Por otro lado, mediante el estudio de su interacción con la acetilcolina a nivel de diversos modelos de fibra muscular lisa y estriada, se comprobó la existencia de un cierto grado de antagonismo no competitivo e inespecífico entre las dos sustancias (6).

Todo ello motivó la continuidad en el estudio de las interacciones entre la amantadina y diversos efectores fisiológicos, de-

dicando especial atención al estudio de la interacción con la adrenalina a nivel del bazo aislado de gato.

### Material y métodos

Para las distintas experiencias se utilizaron gatos de ambos sexos, con un peso medio de 2.000 a 3.000 g, a los que una vez sacrificados, y mediante una rápida laparotomía, se les extrajo el bazo colocándolo en una cápsula de petri con la solución nutritiva aireada. Se procedió al corte de dos tiras de aproximadamente 8 cm de longitud y de 0,5 a 1 cm de anchura, montándose en baño de órganos aislados de acuerdo con la técnica de MARTINETTI y DONATELLI (4).

En cada experiencia, una de las tiras sirvió de control, empleándose tyrode como líquido nutritivo. Las preparaciones fueron burbujeadas con aire y la temperatura se mantuvo a 37° C, registrándose la actividad mecánica mediante palanca isotónica de inscripción frontal.

Los fármacos utilizados han sido la epinefrina y la adamantanamina, ambos bajo la forma de clorhidrato. Expresándose las concentraciones utilizadas en moles por miligramo de la solución nutritiva en la copa para órganos aislados.

### Resultados

La adición de adrenalina a una preparación normal de bazo aislado da como

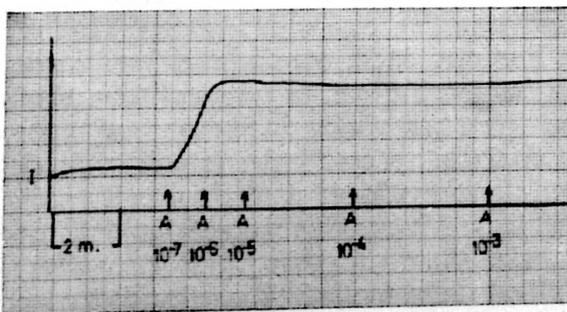


Fig. 1. Efecto contráctil positivo de la adrenalina sobre tira de bazo aislado de gato.

consecuencia una respuesta contráctil positiva, siendo la dosis mínima efectiva de  $10^{-7}$  M y alcanzándose el efecto máximo generalmente con una dosis de  $5 \times 10^{-5}$  M. Aumentos posteriores no modificaron sustancialmente la curva dosis-respuesta (figura 1).

La adición previa al baño de amantadina  $3,25 \times 10^{-5}$  M con incubación durante 10 minutos, no alteró de una manera significativa la constitución de la curva dosis respuesta (fig. 2, tabla I). Por otro lado, si la dosis previa de amantadina agregada era del orden de  $6,5 \times 10^{-4}$  M se producía una franca disminución de la respuesta contráctil del bazo a la adrenalina con el subsiguiente aplanamiento de la curva dosis-respuesta (figuras 2 y 3, tabla I).

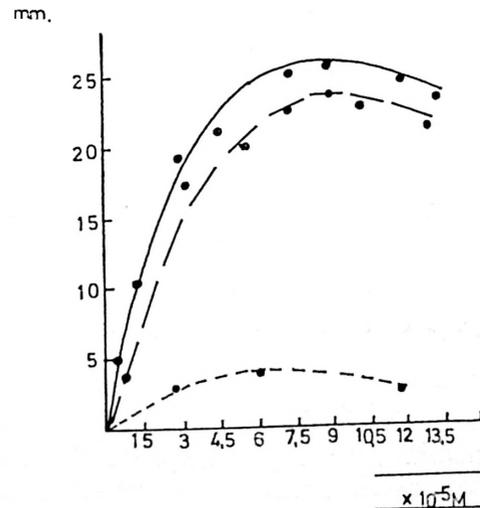


Fig. 2. Antagonización de los efectos de la adrenalina en presencia de la amantadina. Bazo normal de gato.

Abscisas: Dosis acumulativas de adrenalina (dosis  $\times 10^{-5}$  M). Ordenadas: Incremento de la contracción en mm sobre la línea basal. Línea continua: Curva dosis-respuesta control. Línea de trazos largos: Curva dosis-respuesta en presencia de amantadina  $3,25 \times 10^{-5}$  M. Línea de trazos cortos: Curva dosis-respuesta en presencia de amantadina  $6,5 \times 10^{-4}$  M.

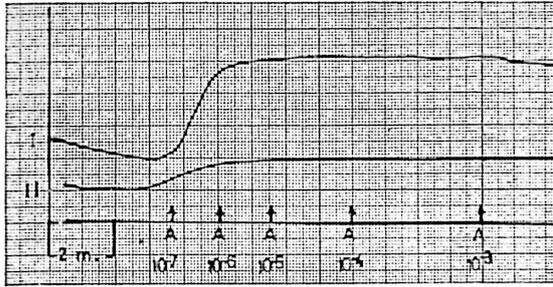


Fig. 3. Efecto depresor de la amantadina sobre la contracción adrenérgica del bazo.

I. Efecto positivo de la adrenalina sobre la contracción del bazo. II. Aplanamiento y antagonización del efecto previa incubación con amantadina  $6,5 \times 10^{-4}$  M.

Tabla I. Efecto de la amantadina sobre la respuesta contráctil de las tiras de bazo de gato a la adrenalina.

Tiempo de incubación previa con amantadina: 10 minutos. Número de experiencias por grupo, 10.

Dosis de amantadina (m)	Altura máxima de contracción en mm sobre la línea basal	P
—	$24,56 \pm 0,32$	—
$3,25 \times 10^{-5}$	$22,83 \pm 0,43$	$P=0,2$
$6,5 \times 10^{-4}$	$3,36 \pm 0,23$	$P < 0,02$

### Discusión

De las experiencias realizadas se puede deducir en primer lugar la existencia de un claro antagonismo de la amantadina con respecto al efecto contráctil de la adrenalina, a la dosis de  $6,5 \times 10^{-4}$  M. La obtención de los trazados de la curva dosis-respuesta adrenalínica por acumulación (fig. 2) demuestra el significativo aplanamiento de la misma indicando la existencia de un antagonismo inespecífico de tipo no competitivo. Cuando la concentración previa de amantadina es del orden de  $3,25 \times 10^{-5}$  M no existen diferencias significativas en la obtención de la curva dosis-respuesta.

También se puede considerar por otro

lado el antagonismo no competitivo ejercido por la amantadina sobre la acetilcolina a nivel de diversos preparados de fibra muscular lisa y estriada como se observó en experiencias anteriores (6). Todo lo cual hace pensar en la existencia de un antagonismo inespecífico y equiactivo por parte de la amantadina interfiriendo el mecanismo espasmodizante de dos sustancias activas como son la acetilcolina sobre la fibra muscular lisa y estriada, y la adrenalina sobre la fibra lisa de la cápsula esplénica en el gato. Ello supone una actividad musculotropa de la amantadina en el sentido relajador.

Este fenómeno se corrobora también en el animal íntegro como sucede a nivel de la fibra muscular lisa de los vasos induciendo un estado de vasodepresión e hipotensión (3), hecho también comprobado por nosotros, si bien se trata de una hipotensión de grado medio y relativamente fugaz. Apunta también en este sentido la actividad relajante muscular de la amantadina a grandes dosis (3).

En cuanto a su mecanismo de acción se supone se trata de una interferencia a través del bloqueo parcial de la permeabilidad de la membrana, especialmente al intercambio iónico bien directo o indirectamente financiado. Apunta en este sentido el propio mecanismo de acción antiviral de la amantadina, fundado en el efecto bloqueador de la penetración viral a través de la membrana celular, hecho en el que se supone actuaría mediante inhibición de las enzimas encargadas de favorecer la entrada del virus en la célula (8), así como la posible función estabilizadora de las membranas lisosómicas (5).

Considerando en otro campo los interesantes trabajos de EDMAN y SHILD (2), así como los de EISENMAN (3) acerca de cómo los efectos de la adrenalina sobre preparaciones contráctiles se encuentran ligados a la presencia de iones calcio en el medio (10), indicantes del hecho de que la adrenalina favorece posiblemente la pe-

netración del calcio en el interior de la célula como consecuencia de la activación de la adenilciclasa y la subsiguiente formación del AMP-cíclico, reacción responsable de la activación de la fosforilasa, de las reacciones energéticas mitocondriales, así como de la labilización de la membrana lisosómica (7). Se podría pensar que esta supuesta interferencia por parte de la amantadina a nivel de membrana, responsabilizadora de su acción inespecífica músculo-relajante, se centraría sobre el peso de ciertos iones fundamentales para la despolarización de la célula muscular y la subsiguiente respuesta contráctil.

### Resumen

Mediante la utilización de tiras de bazo de gato en baño de órganos aislados, se realiza un estudio acerca de la interacción de la amantadina con la adrenalina, deduciéndose en principio un claro antagonismo entre las dos sustancias en lo que a la respuesta contráctil de la fibra muscular lisa se refiere.

Este antagonismo, según muestra el estudio de las curvas dosis-respuesta, se puede calificar de no competitivo e inespecífico, sucediendo previa incubación con amantadina a las dosis de  $6,5 \times 10^{-4}$  M. La incubación a dosis menores del orden de  $3,25 \times 10^{-5}$  M no disminuyó significativamente la respuesta contráctil a la adrenalina.

Se deduce que el antagonismo demostrado por la amantadina es de tipo inespecífico musculotropo obrando en contra de diversos agentes excitomotores sobre varios modelos experimentales de fibra lisa y estriada.

### Bibliografía

1. DAVIES, W. L., GRUNERT, R. R., HAFF, R. F., MCGAHEN, J. W., NEUMAYER, E. M., PAULSHOCK, M., WATTS, J. C., WOOD, T. R., HERMANN, E. C. y HOFFMANN, C. F.: *Science*, **144**, 862, 1964.
2. EDMAN, K. A. P. y SCHILD, H. O.: *J. Physiol.*, **169**, 404, 1963. (Citado por VALLETTE, G. y ROSSIGNOL, P.: En «Mouvements d'ions et mecanisme d'action en Pharmacologie». Actualités Pharmacologiques. Ed. Masson, París, 1969, 22, p. 194.)
3. EISENMAN, G.: «Membrane Transport and Metabolism». KLEINZELLER y KOTYK. Academic Press. Nueva York-Londres, 163 a 179, 1961.
4. MARTINETTI, R. y DONATELLI, L.: *Soc. Ital. Biol. Sper.*, **15**, 947, 1940.
5. MUNDO-SALVADOR, A.: *Act. Med.*, **45**, 505, 1969.
6. MUNDO-SALVADOR, A.: *Rev. Esp. Fisiol.*, **28**, 161, 1972.
7. ONAYA, T., SOLOMON, D. H. y DAVIDSON, W. D.: *Endocrinology*, **85**, 150, 1969.
8. RHODES, A. J. y VAN ROOYEN, C. E.: «Textbook of Virology» (5th Ed.). The Williams and Wilkins. Baltimore, 1968, p. 213.
9. SCHWAB, R. S., ENGLAND, A. G. y POSKANZER, D.: *J. Am. Med. Ass.*, **208**, 1168, 1969. (Citado por PARKES *et al.* *Lancet*, **29**, 1083, 1971.)
10. SUTHERLAND, E. W., ROBINSON, G. A. y BUTCHER, R. W.: *Circulation*, **37**, 279, 1968.
11. VERNIER, V. G., HARMON, J. B. y STUMP, J. M.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **15**, 642, 1969.