

Efecto de un bloqueador beta-adrenérgico sobre la producción de eritropoyetina en el ratón

E. E. Guidi, J. L. Scaro y M. A. Carrera

Instituto de Biología de la Altura
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Tucumán
S. S. de Jujuy (Argentina)

(Recibido el 3 de noviembre de 1975)

E. E. GUIDI, J. L. SCARO and M. A. CARRERA. *Effect of a Beta-Adrenergic Blocking Agent on Erythropoietin Production in the Mouse*. Rev. esp. Fisiol., 32, 149-152. 1976.

The effects of the beta-adrenergic blocking agent (propranolol) on erythropoietin production in carbon monoxide intoxicated mice were studied. The raise in plasma erythropoietin after a 4 hour intoxication with carbon monoxide was 47 % less in the propranolol treated group. A decrease of 65 % in the endogenous erythropoietic response after 75 minutes of carbon monoxide intoxication was found in polycythemic treated mice, as against the untreated ones. The tissue oxygen tension was reduced in the propranolol treated group. No changes was found in the hemoglobin oxygen affinity.

Se ha observado que la administración de bloqueadores beta-adrenérgicos es capaz de disminuir la producción de eritropoyetina (ESF) en conejos expuestos a hipoxia-hipóxica (1). Por otra parte, la intoxicación con monóxido de carbono (CO) produce en el ratón, en un tiempo muy corto, cantidades significativas de ESF en el plasma (5). Teniendo en cuenta que la acción de una dosis de un bloqueador beta-adrenérgico es efectiva también en un período corto, se ha considerado que un estudio sobre los efectos de estas sustancias sobre la producción de ESF, será más claramente objetivada, si tanto el estímulo productor como el agente con una probable acción frenadora so-

bre la producción de la hormona, actúan simultáneamente y durante plazos de acción efectiva similares.

En este trabajo se determinan los efectos de un bloqueador beta-adrenérgico (propranolol) sobre la producción de ESF plasmática en ratones expuestos durante distintos períodos a una severa intoxicación con CO. Otros parámetros medidos fueron tensión parcial de oxígeno a nivel tisular (pO_2 t) y afinidad de oxígeno de la hemoglobina.

Material y métodos

Se utilizaron ratones C3H/FW del criadero de este Instituto. A un grupo de ra-

tones normales se les confeccionó un bolsillo subcutáneo con monóxido de carbono en la región dorsal, de 9 ml, que se mantuvo durante 4 horas y simultáneamente se les inyectó propranolol (i.p.) a razón de 8 mg por kg de peso. Otro grupo de ratones con bolsillo subcutáneo de CO fueron mantenidos sin otro tratamiento durante el mismo tiempo. Al cabo de dicho período los dos grupos fueron sangrados por punción cardíaca y separado el plasma para bioensayo de eritropoyetina.

La producción de eritropoyetina se determinó ensayando los plasmas así obtenidos en ratones policitémicos hipertransfundidos (3).

Con el fin de estudiar los cambios producidos por los bloqueadores beta-adrenérgicos sobre la respuesta eritropoyética endógena, se utilizaron ratones policitémicos por transfusión a los que se les confeccionó bolsillo de monóxido de carbono subcutáneo de 9 ml de volumen tres días después de haber recibido la transfusión de 1 ml de eritrocitos (i.p.). Después de permanecer durante 1 hora y 15 minutos con el bolsillo subcutáneo de CO, se vació su contenido gaseoso lavando la cavidad subcutánea con aire ambiente con el fin de asegurar la no persistencia de la intoxicación. Se mantuvieron los animales respirando aire ambiente; 48 horas después se les inyectó 0,5 μ Ci de Fe^{59} , y a las 48 horas se los sacrificó por sangría. Se calculó el porcentaje de incorporación de Fe^{59} a los eritrocitos. Esta experiencia se realizó en ratones con y sin tratamiento con propranolol. Se descartaron los animales con hematocrito menor de 55 %.

La tensión de oxígeno tisular se midió según la técnica del bolsillo de gas subcutáneo de Campbell modificada por RAHN (4), preparando el día anterior ratones normales a los que se les confeccionó un bolsillo subcutáneo dorsal de 3 ml de nitrógeno. Se procedió luego a inyectar 3 ml de CO (i.p.), manteniéndose a los animales en estas condiciones durante 4 horas.

Se tomó muestra del contenido gaseoso del bolsillo dorsal midiéndose la concentración de O_2 con un microanalizador de gases de SCHOLANDER (6) y se calculó la tensión de oxígeno tisular. Esta experiencia se repitió en otro grupo de ratones tratados con propranolol (8 mg/kg) inmediatamente antes de recibir el CO i.p. La afinidad de O_2 de la hemoglobina se determinó mediante la medición de la tasa de desoxigenación de la sangre *in vitro* (2).

Resultados

En la figura 1 se observan los valores individuales de incorporación de Fe^{59} obtenidos al ensayar el plasma de ratones sometidos a intoxicación de monóxido de carbono con y sin tratamiento con propranolol. Cada punto expresa el porcen-

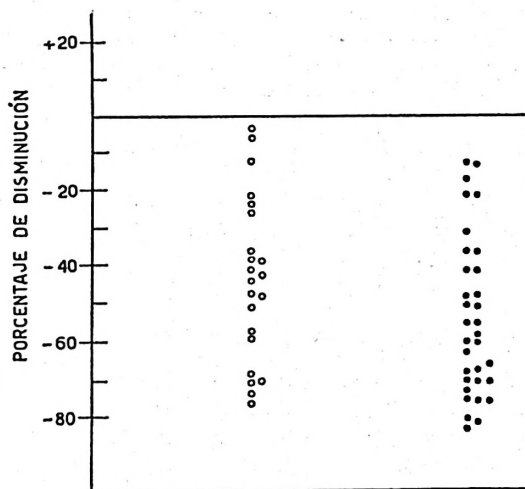


Fig. 1. Disminución de la actividad eritropoyética en ratones normales y policitémicos intoxicados con CO y tratados con propranolol.

Cada punto expresa el porcentaje de disminución de la actividad eritropoyética del plasma de los ratones tratados con respecto a los valores de incorporación de Fe^{59} obtenidos con el plasma de los animales sin tratamiento y representados por la línea horizontal. ○ Plasma de ratón normal. ● Ratón policitémico (actividad eritropoyética endógena).

Tabla I. Tensión de oxígeno tisular (pO_2 t) en ratones intoxicados con CO (3 ml, i.p.). Valores medios de 20 determinaciones $\pm$ error estándar.

Condición experimental	mm Hg pO_2 t
Animales control	$13,02 \pm 0,90$
+ Propranolol 0,20 ml i.v.	$7,19 \pm 0,88$

taje de disminución de la incorporación de Fe^{59} provocada por la administración de propranolol con referencia a los valores obtenidos en los ratones sin tratamiento y representados por la línea horizontal de 100 %.

El valor promedio de incorporación de Fe^{59} correspondiente a los animales que recibieron plasma de dadores intoxicados con CO sin tratamiento con propranolol fue de 29,36 % y en los que recibieron tratamiento previo con propranolol fue de 15,40 % ($P < 0,05$), indicando una disminución del 47,55 % en la producción de eritropoyetina. En la misma figura se muestran los valores de incorporación de Fe^{59} encontrados en ratones policitémicos por transfusión, e intoxicados con CO. El valor promedio de incorporación de Fe^{59} de los ratones policitémicos intoxicados con CO sin tratamiento fue de 19,15 %, mientras que en aquellos con tratamiento fue de 6,64 % ($P < 0,01$) indicando una disminución del 65,33 %.

En la tabla I se registran los resultados de las mediciones de la tensión de oxígeno tisular con la técnica del bolsillo de gas.

Discusión

La participación del sistema nervioso adrenérgico en el control de producción de eritropoyetina fue postulado por FINK *et al.* (1). Se admite en general que la producción de eritropoyetina depende de la relación entre oferta y demanda de O_2 de los tejidos y, particularmente, de aquel o aquellos tejidos responsables de su producción. Aceptando que el aumento de los

niveles plasmáticos de eritropoyetina se relaciona con un déficit de aporte de O_2 a las células, la comprobación de que la administración de bloqueadores beta-adrenérgicos a animales hipóxicos provoque una disminución de los niveles plasmáticos de eritropoyetina puede interpretarse como un indicio del mejoramiento del aporte o de un mejor aprovechamiento del O_2 por parte de los tejidos, logrado por la acción de estas sustancias.

Al analizar los resultados obtenidos en las mediciones de la tensión parcial de O_2 de los tejidos en ratones intoxicados con CO se hace evidente que en los grupos que recibieron tratamiento con propranolol las cifras de tensión parcial de oxígeno son menores. Si bien este hecho constituiría una verdadera paradoja debido a que aparentemente el contenido de O_2 tisular es menor en los animales tratados, encontraría explicación si se tienen en cuenta algunas características de la metodología utilizada para la determinación de este parámetro (4). La técnica del bolsillo de gas difundida por RAHN como un sencillo método para la estimación muy aproximada de las tensiones de O_2 y CO_2 de los tejidos que rodean al bolsillo, presenta como característica importante, apuntada oportunamente por su autor, la similitud de las tensiones de los gases halladas en el bolsillo con las de los vasos venosos que lo rodean, es decir, existiría un estado de equilibrio entre las tensiones parciales de los gases del bolsillo y las de la sangre venosa. Aceptando este hecho se encuentran por lo tanto menores tensiones parciales de oxígeno en el bolsillo toda vez que aumenta el aprovechamiento del O_2 por parte de los tejidos y consecuentemente disminuye su tensión parcial en sangre venosa. Estos efectos no pueden ser adjudicados a una alteración de la afinidad de oxígeno de la hemoglobina, ya que la medición de este parámetro no reveló ninguna diferencia entre animales con y sin tratamiento.

Se desconoce el mecanismo íntimo por

el cual estos fármacos son capaces de modificar la producción de eritropoyetina. Aunque de estos estudios no se desprende evidencia directa en este sentido es posible que la utilización del O₂ disponible pueda mejorar por incrementos del flujo sanguíneo resultante de la acción del bloqueador.

Resumen

Se investigó el efecto de un agente bloqueador de los receptores beta adrenérgicos sobre la producción de eritropoyetina, en ratones intoxicados con CO. Después de 4 horas de intoxicación con CO se observa una disminución del 47 % de los niveles plasmáticos de eritropoyetina en los animales tratados con propranolol comparados con los que no recibieron tratamiento. En ratones policitémicos intoxicados con CO durante 1 hora y 15 minutos, se comprobó una disminución del 65 % en la respuesta eritropoyética endógena en los tratados

con propranolol con respecto a los no tratados. La tensión parcial de oxígeno tisular fue menor en los animales inyectados con esta sustancia y no se comprobó modificaciones de la afinidad de O₂ de la Hb.

Bibliografía

1. FINK, G. D., PAULO, L. G. y FISHER, J. W.: *Fed. Proc.*, **32**, 691, 1973.
2. GUIDI, E. E., CARRERA, M. A., SCARO, J. L. y MIRANDA, C.: *Rev. esp. Fisiol.*, **30**, 229-233, 1974.
3. JACOBSON, L. C., GOLDWASSER, E., FRIED, W. y PIZACK, L.: *Nature*, **179**, 633-634, 1975.
4. RAHN, H.: *Fed. Proc.*, **16**, 685-688, 1957.
5. SCARO, J. L., CARRERA, M. A., ALVAREZ, P., DE TOMBOLESI, A. R. y MIRANDA, C.: *Acta Physiol. Lat. Amer.* **25** (en prensa).
6. SCHOLANDER, P. F.: *J. Biol. Chem.*, **167**, 235-249, 1947.