

Sobre una posible acción Beta-Bloqueadora de la esparteína, el butilsimpatol y el iproveratril en el útero aislado de rata estimulado eléctricamente

R. GONZÁLEZ Y M. GARCÍA

*Laboratorios de Farmacología, I.C.B.P. "Victoria de Girón" y
Centro Nacional de Investigaciones Científicas,
Universidad de La Habana*

Recibido: 10 Diciembre 1973

ABSTRACT. Electrically stimulated rat uterus has been employed as this structure has beta-2 receptors and is extremely sensitive to the inhibitors action of adrenaline. It was observed that none of the studied antagonizes this inhibitory action of adrenaline. High concentrations of butylsympatol do inhibit the uterine contractions, a beta-stimulating effect which is blocked by propranolol. It has also been observed that high concentrations of iproveratril depress the uterine contractions an effect which is not due to the beta-adrenergic receptors as it is not blocked by propranolol; it seems to be due to the antagonism with calcium.

RESUMEN. Se utiliza la técnica de útero aislado de rata estimulado eléctricamente que posee específicamente receptores beta-2 y es extremadamente sensible a la acción inhibitoria de la adrenalina. Se encontró que ninguna de las drogas estudiadas antagoniza la acción inhibitoria uterina de la adrenalina. Se evidenció que las concentraciones elevadas de butilsimpatol inhiben las contracciones uterinas, efecto beta-estimulante, ya que es bloqueado por el propranolol. Se demostró que las concentraciones elevadas de iproveratril deprimen severamente las contracciones uterinas, efecto que no es debido a la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos, pues no es bloqueado por el propranolol y que parece deberse al antagonismo con el calcio que presenta esta droga.

INTRODUCCION

En los últimos años se ha reportado la posible existencia de receptores beta-adrenérgicos diferentes de acuerdo con el órgano efector: beta₁, beta₂ (Lands y Brown, 1964; Arnold y cols., 1966; Furchgott, 1967; Arnold y Selberis, 1968 y Patil y cols., 1971).

Existen reportes experimentales que plantean la posibilidad de que la esparteína, el butilsimpatol y el iproveratril tengan la capacidad de bloquear ciertos tipos de receptores beta-adrenérgicos (*Holtz y Schümann, 1949; Chatomnet y Vial, 1957; Oswald, 1958; Hass y Härtfelder, 1962; Haas, 1964; Melville y Benfey, 1965; Bateman, 1967 y Branco y Germiniani, 1971*).

Hemos querido estudiar la acción de estas drogas en el útero aislado de rata, estimulado eléctricamente, que posee una alta sensibilidad a la acción beta-agonista de la adrenalina.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron ratas vírgenes con un peso no mayor de 225 gramos que fueron estrogenizadas 24 horas antes con 200 mcg de benzoato de estradiol, i.m. Los hemiúteros fueron colocados en un baño para órganos aislados de 30 ml de capacidad, lleno con solución Krebs a 32°C y burbujeadada con carbógeno. Uno de los extremos de la preparación fue atravesado con un alambre de palatino y el otro atado a una palanca isotónica de inscripción frontal que amplificó las contracciones 8 veces con una tensión de 1 g. Otro electrodo de platino se acercó al extremo superior de la preparación y la misma fue estimulada eléctricamente mediante un transformador de corriente alterna con los siguientes parámetros: 8-13 V, 60 Hz durante 10 segundos cada 2 minutos, según la técnica de Harvey y Pennefather (1962).

Las drogas empleadas fueron: sulfato de Esparteína, sulfato de Butilsimpatol (Vasculat), Iproveratril sódico (Verapamil, Isoptin), clorhidrato de Adrenalina y clorhidrato de Propranolol.

Se realizaron de 5 a 6 experimentos con cada una ellas.

RESULTADOS

a) Efecto de la esparteína en el útero aislado.

Concentraciones de 30 ng/ml de adrenalina agregadas al baño inhibieron notablemente las contracciones provocadas por el estímulo eléctrico aplicado con un intervalo de 2 minutos.

Concentraciones de esparteína de 20 y 40 mcg/ml, añadidas a la preparación después de haber sido lavada ésta varias veces y mantenida en

contacto con ella, durante un intervalo entre 5 y 20 minutos, no bloquearon el efecto inhibitor de la adrenalina en la dosis anteriormente señalada (Figs. 1a y 1b).

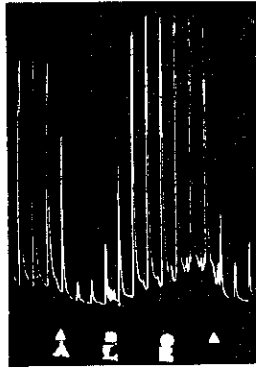


Fig. 1a. Interacción adrenalina-esparteína en el útero aislado de rata estimulada eléctricamente. A: 30 ng/ml de adrenalina adicionada al baño inhiben las contracciones provocadas por el estímulo eléctrico. L: En lo sucesivo, lavado de la preparación. E: 20 mcg/ml de esparteína no bloqueó el efecto inhibitor de la adrenalina.

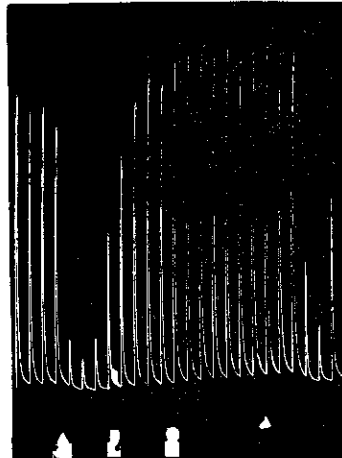


Fig. 1b. A: La misma concentración de adrenalina que en la Fig. 1a. E: 40 mcg/ml de esparteína durante 20 minutos tampoco bloquearon el efecto inhibitor de 30 ng/ml de adrenalina sobre el útero de rata.

Experiencias desarrolladas en las mismas condiciones experimentales pero adicionando 50 ng/ml de propranolol en lugar de la esparteína, antagonizaron completamente el efecto inhibitor de la adrenalina (Fig. 2).

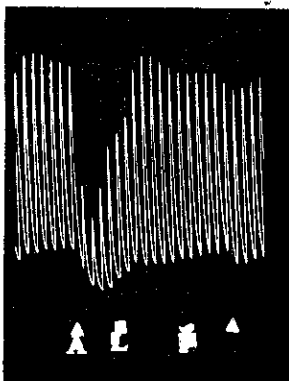


Fig. 2. Efecto del propranolol en el útero aislado de rata estimulado eléctricamente. Se observa como 50 ng/ml de propranolol (P) bloquea la acción de 30 ng/ml de adrenalina (A) (L).

b) *Efecto del butilsimpatol en el útero aislado.*

Se utilizaron concentraciones de butilsimpatol entre 1.6 y 3.2 mcg/ml, que no deprimían la preparación o lo hacían muy discretamente, ya que concentraciones superiores (6.6 a 16 mcg/ml) inhibieron marcadamente las contracciones.

Se utilizaron las drogas en una secuencia similar a las experiencias con esparteína, así como las mismas condiciones experimentales, constatándose en todos los ensayos que la acción inhibitoria de la adrenalina (3 y 30 ng/ml) no fue bloqueada por el butilsimpatol en las concentraciones antes señaladas (Fig. 3).

Sin embargo, 50 ng/ml de propranolol (5 minutos) antagonizaron completamente el efecto inhibitor del butilsimpatol (6.6 a 16 mcg/ml) sobre las contracciones (Fig. 4).

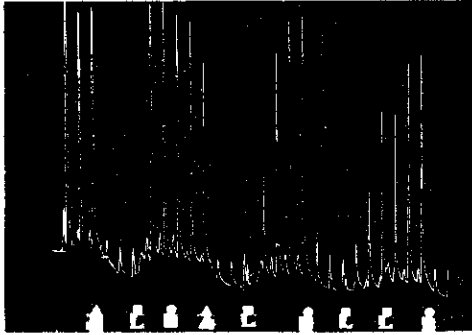


Fig. 3. Efecto del butilsimpatol en el útero aislado de rata estimulado eléctricamente. La acción inhibitoria de 30 ng/ml de adrenalina no fue bloqueada por el butilsimpatol (B) que a concentraciones de 1.6 y 3.2 mcg/ml inhibe marcadamente las contracciones.

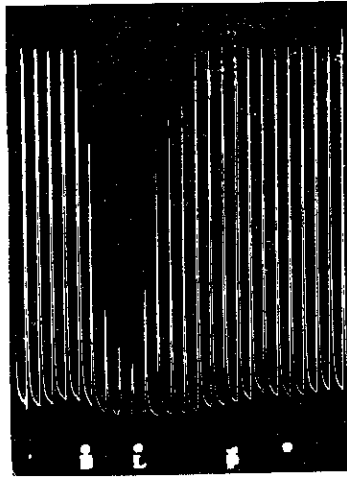


Fig. 4. Efecto bloqueador del propranolol frente al butilsimpatol en el útero aislado de rata. 50 ng/ml de propranolol antagonizó completamente el efecto inhibitor de las contracciones de 16 mcg/ml de butilsimpatol.

c) *Efecto del iproveratril en el útero aislado.*

Se utilizaron concentraciones de 200 ng/ml y 2 mcg/ml. La primera deprime discretamente y la segunda en forma intensa e irreversible la preparación (Figs. 5 y 6).

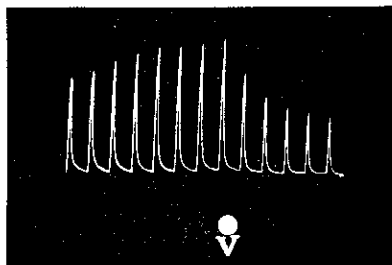


Fig. 5. Efecto del iproveratril (Verapamil) a una concentración de 200 ng/ml.

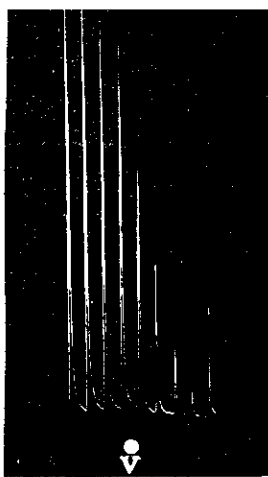


Fig. 6. Efecto del iproveratril a una concentración de 2 mcg/ml.

El iproveratril no antagoniza el efecto inhibitor de la adrenalina en las concentraciones antes expuestas (Fig. 7). El propranolol (50 ng/ml, 5 minutos) no bloqueó el efecto depresor del iproveratril (200 ng/ml) sobre las concentraciones uterinas (Figs. 8a, 8b y 9).



Fig. 7. Interacción iproveratril adrenalina en el útero aislado de rata estimulado eléctricamente. El iproveratril (V) una concentración de 200 ng/ml no antagoniza el efecto inhibitor de la concentración de 30 ng/ml de adrenalina.

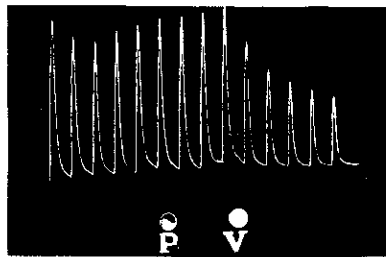


Fig. 8a. Interacción propranolol iproveratril en el útero aislado de rata estimulado eléctricamente. P: 50 ng/ml de propranolol. V: 200 ng/ml de iproveratril.

DISCUSION

Con relación a la esparteína se ha planteado que en el útero aislado de rata revertía la inhibición de la contractilidad producida por la adrenalina (*Holtz y Schümann, 1949*), lo que podía interpretarse como un bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos uterinos. Sin embargo, *Hazard y cols., (1963)* encontraron que la esparteína acentuaba (en lugar de bloquear) la hipotensión por el isoproterenol en gatos.

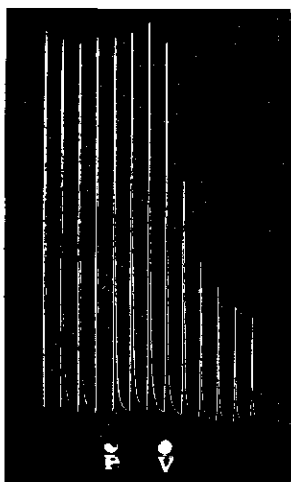


Fig. 8b

Fig. 8b. P: 50 ng/ml de propranolol. V: 2 mcg/ml de iproveratril.

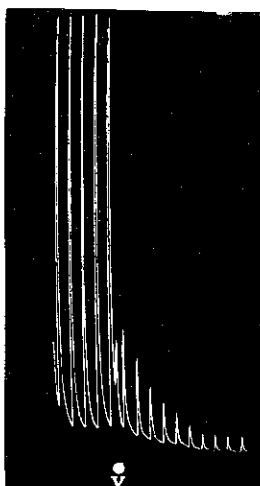


Fig. 9

Fig. 9. Efecto del iproveratril en el útero aislado de rata. V: 2 mcg/ml de iproveratril.

Nuestros resultados confirman que la esparteína no bloquea la acción inhibitoria de la adrenalina en el útero de rata, lo que quiere decir que aquella no es una droga beta-bloqueadora.

Se ha reportado que el butilsimpatol bloquea la respuesta hipotensora del isoproterenol (*Chatonnet y Vial, 1957; Oswald, 1958*) e incrementa la respuesta presora de la adrenalina (*Chatonnet y Vial, 1957 y Oswald, 1958*). Sin embargo, en el útero de rata hemos encontrado que aquellas concentraciones que no producían inhibición uterina por la propia acción beta-agonista del butilsimpatol, no eran capaces de bloquear los receptores beta-adrenérgicos uterinos.

Con respecto al iproveratril, se había planteado una acción inhibitoria selectiva de los receptores beta-adrenérgicos cardiacos (*Haas y Härtfelder, 1962*) lo que fue apoyado por otros investigadores (*Fleckenstein, 1964; Haas, 1964; Melville y Benfey, 1965*). Sin embargo, *Benfey y cols., (1967)* y *Nayler y cols., (1968)* refutaron los planteamientos anteriores,

concluyendo que el iproveratril carece de acción beta-bloqueadora en el corazón, aunque sí la posee en la circulación periférica (Naylor y cols., 1968). Branco y Germiniani (1971) encontraron que el iproveratril no bloqueaba la acción de la adrenalina en el duodeno de conejo, sino por el contrario reforzaba la acción depresora de ésta, lo que está de acuerdo con nuestros resultados en el útero de rata en el sentido de que aquella carece de acción beta-bloqueadora en este órgano.

Todo lo anterior confirma la complejidad de los receptores beta-adrenérgicos y la realidad existente reportada por distintos investigadores de la presencia de receptores beta-adrenérgicos diferentes de acuerdo con el órgano efector utilizado.

REFERENCIAS

- ARNOLD A., McAULIFF J. P., LUDUEÑA F. P., BROWN T. J. AND LANDS A. M. *Fed. Proc.*, 25, 500, 1966.
- ARNOLD A. AND SELBERIS W. H. *Pharmacologist*, 10, 207, 1968.
- BATEMAN F. J. A. *Lancet*, 1, 419, 1967.
- BENFEY B. G., GREEF K. AND HEEG E. *Brit. J. Pharmac.*, 30, 23, 1967.
- BRANCO C. L. AND GERMINIANI H. *J. de Physiol.*, 63, 37A, 1971.
- CHATONNET J. Y VIAL T. Tesis de grado. C.N.R.S., Francia, 1957.
- FLECKENSTEIN A. *Verhandl. Deut. Ges. Inn. Med.* 70, 81, 1964.
- FURCHGOTT R. F. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 139, 553, 1967.
- HAAS H. *Arzneimittel-Forsch*, 14, 461, 1964.
- HAAS H. Y HÄRTFELDER G. *Arzneimittel-Forsch*, 12, 549, 1962.
- HARVEY J. A. AND PENNEFATHER J. N. *J. Physiol. Lond.*, 14, 160, 1962.
- HAZARD R., BEAUVALLET M., GIUDICELLI R., MOUILLÉ P. Y RENIER-CORNEC A. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 143, 1963.
- HOLTZ P. Y SCHÜMANN H. J. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 206, 171, 1949.
- LANDS A. M. AND BROWN T. G. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 116, 331, 1964.
- LANDS A. M., LUDUEÑA F. P. AND BUZZO H. J. *Life Sci.*, 6, 2241, 1967.
- MELVILLE K. I. AND BENFEY B. G. *Can J. Physiol. Pharmacol.*, 43, 339, 1965.

NAYLER W. G., McINNES I., SWANN J. B., PRICE J. M., CARSON V., RACE D. AND LOWE T. E. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 161, 247, 1968.

OSWALD W. F. Tesis doctoral. Fac. de Medicina, Universidad de Porto, 1958.

PATIL P. N., PATEL D. G. AND KRELL R. D. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 176, 622, 1971.