

Diferenciación de los receptores muscarínicos cardíacos del tracto gastrointestinal mediante la galamina

M. GARCÍA RODRÍGUEZ Y H. PÉREZ SAAD

Lab. de Farmacología Básica, I.C.B.P. Victoria de Girón, Esc. de Medicina y Lab. de Farmacología del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Universidad de la Habana

Recibido en: 15 Diciembre 1973

Recibido en: 28 Enero 1975

ABSTRACT. Experimental evidence indicating that cardiac muscarinic receptors differ from those of other tissues has been presented. Galamine and pancuronio were used for these experiments. In the present study we have extended this panorama using techniques of isolated organs with sympathetic or parasympathetic enervation: isolated cat auricle with vagal or sympathetic enervation and isolated cobayo ileon coaxially stimulated. Isolated cobayo auricle and isolated cobayo ileon were also used. More selective blocking of the muscarinic receptors, by means of drugs such as Galamine, was confirmed. It was concluded that they can be classified into sub-groups as betaadrenergic receptors.

RESUMEN. Recientemente se han presentado evidencias experimentales de que los receptores muscarínicos cardíacos parecen ser diferentes a los de otros tejidos, utilizando la galamina y el pancuronio. En el presente trabajo hemos extendido esta panorámica usando técnicas de órganos aislados con su innervación parasimpática o simpática: aurícula aislada de gato con innervación vagal o simpática e ileon aislado de cobayo estimulado coaxialmente. Además se emplearon la aurícula aislada y el ileon aislado de cobayo. Se confirma que los receptores muscarínicos cardíacos pueden bloquearse en forma más selectiva mediante drogas como la galamina y se concluye que los mismos pueden calificarse en subgrupos, como los receptores betaadrenérgicos.

INTRODUCCION

El bloqueo del vago cardíaco por los agentes de bloqueo neuromuscular (Mautner y Luisada, 1941; Bovet y cols., 1949; Jacob y Depierre, 1950; Riker y Wescoe, 1951; Della Bella y cols., 1961; Bowman, 1962; Laity y Garg, 1962 y Buckett y Saxena, 1969), es un hecho bien conocido, pero que se ha interpretado como de origen ganglionar.

Recientemente se han presentado evidencias experimentales de que los receptores muscarínicos cardíacos parecen ser diferentes a los de otros tejidos, utilizando la galamina y el pancuronio (*Brown y Crout, 1970 y Saxena y Bonta, 1970, 1971*).

En el presente trabajo hemos extendido esta panorámica usando distintas técnicas de órganos aislados con su innervación parasimpática o simpática.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron las siguientes técnicas:

1. Aurícula aislada de gato con su innervación vagal de acuerdo a una técnica similar a la descrita por Misu y Kirpekar, (1968).
2. Aurícula aislada de gato con su innervación simpática según el procedimiento descrito por Misu y Kirpekar, (1968).
3. Ileon aislado de cobayo estimulado coaxialmente (*Paton, 1955*).
4. Ileon aislado de cobayo (*Magnus, 1904*).
5. Aurícula aislada de cobayo.

Las drogas utilizadas fueron: Galamina trietilyoduro, Atropina sulfato y Acetilcolina cloruro. Las concentraciones de ellas se expresan en las sales correspondientes. Los resultados son la expresión de 3 a 4 ensayos para cada droga. Durante todos los ensayos se utilizó la concentración de 45 mcg/ml de galamina.

RESULTADOS

1. La galamina (45 mcg/ml, 15 minutos) anula los efectos inotropo y cronotropo negativos de la estimulación vagal en la aurícula aislada de gato, sin modificar el efecto simpaticomimético consecutivo al cese de dicha estimulación (Fig. 1).

La atropina (200 ng/ml, 15 minutos) anula los efectos de la estimulación vagal sin modificar el efecto simpaticomimético consecutivo al cese de dicha estimulación.

2. La galamina reduce muy discretamente la acción simpaticomimética de la nicotina en la aurícula aislada de cobayo (Fig. 2).

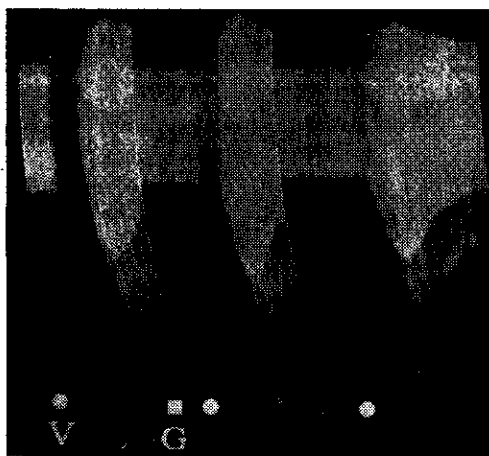


Fig. 1. Aurícula aislada de gato con innervación vagal. En V (●) se estimula eléctricamente el vago con los siguientes parámetros: 10 V, 1 mseg, 20 Hz durante 30 segundos cada 10 minutos. En G (■) se añade galamina 45 mcg/ml, 10 minutos antes de la próxima estimulación. La galamina bloquea el paro auricular producido inicialmente por el estímulo del vago.

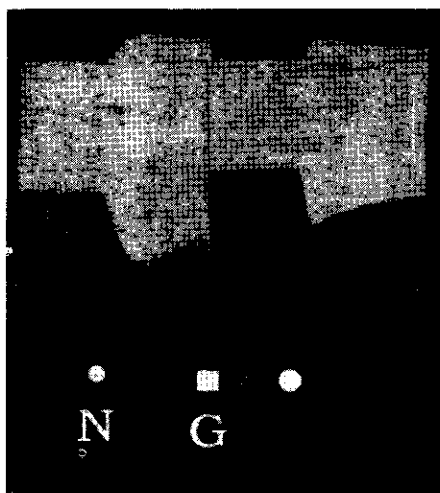


Fig. 2. Aurícula aislada de cobayo. En N (●) se añade nicotina 4 mcg/ml, 3 minutos. En G (■) se añade galamina 45 mcg/ml, 15 minutos y luego se repite en su presencia la nicotina. La galamina no bloquea la acción simpaticomimética indirecta de la nicotina.

3. La galamina no modifica los efectos inotrope y cronotrope positivos de la estimulación simpática en la aurícula aislada de gato (Fig. 3).

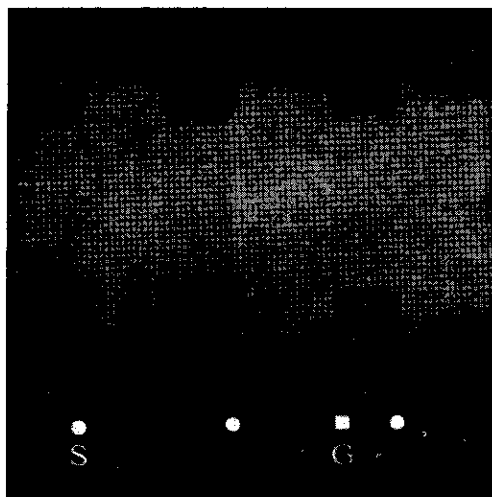


Fig. 3. Aurícula aislada de gato con inervación simpática. En S (●) se estimula eléctricamente la fibra preganglionar del ganglio estelar con los siguientes parámetros: 20 V, 2 mseg, 20 Hz durante 30 segundos cada 15 minutos. En G (■) se añade galamina 45 mcg/ml, 15 minutos antes de la próxima estimulación. La galamina no modifica la respuesta a la estimulación simpática.

4. La galamina (Fig. 4) y la atropina (20 ng/ml, 15 minutos) (Fig. 5) anulan la acción de la acetilcolina (0.4 mcg/ml, 1 minuto) en la aurícula aislada de cobayo.
5. La galamina reduce muy discretamente las contracciones en el íleon aislado de cobayo estimulado coaxialmente (Fig. 6) mientras que la atropina (10 ng/ml) la reduce notablemente (Fig. 7).
6. La galamina (45 mcg/ml, 5 minutos reduce discretamente las contracciones provocadas por la acetilcolina (10 ng/ml) (Fig. 8) en el íleon aislado de cobayo, mientras que la atropina (10 ng/ml, 5 minutos) las reduce notablemente (Fig. 9).

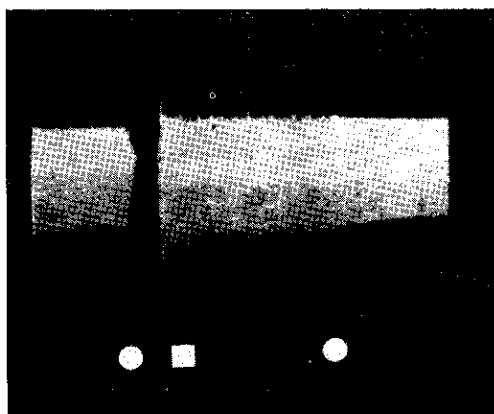


Fig. 4. Aurícula aislada de cobayo. En (●) se añade acetilcolina (0.4 mcg/ml, 1 minuto). En (■) se añade galamina (45 mcg/ml, 15 minutos) y en su presencia se repite la acetilcolina. La galamina bloquea las acciones inotropa y cronotropa negativas de la acetilcolina.

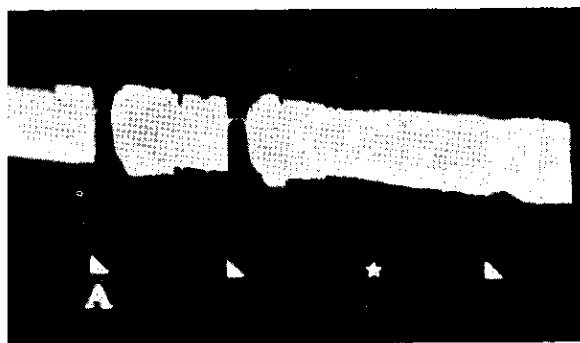


Fig. 5. Aurícula aislada de cobayo. En A (▲) se añade acetilcolina (0.4 mcg/ml, 1 minuto). En (★) se añade atropina (20 ng/ml, 15 minutos) y en su presencia se repite la acetilcolina. La atropina bloquea las acciones inotropa y cronotropa negativas de la acetilcolina.

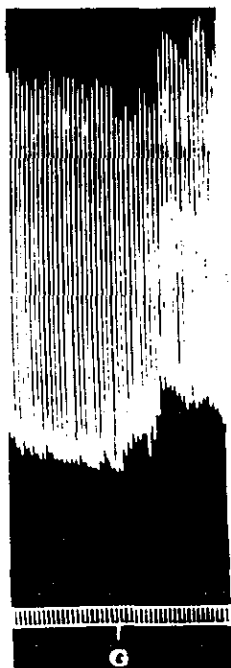


Fig. 6.

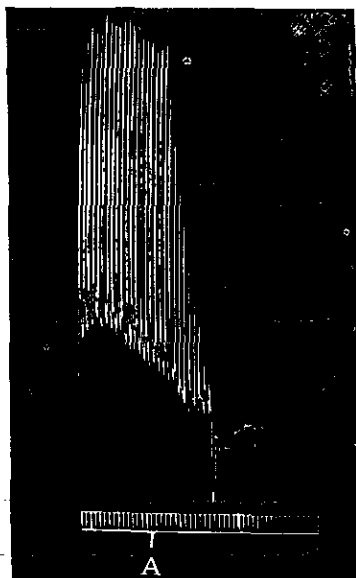


Fig. 7.

Fig. 6. Ileon aislado de cobayo estimulado coaxialmente con los siguientes parámetros: 30 V, 0.5 mcg/ml, observándose una pequeña reducción inicial de la amplitud de las contracciones.

Fig. 7. Ileon aislado de cobayo estimulado coaxialmente con los siguiente parámetros: 30 V, 0.5 mseg, 6/minuto. En A se añade atropina, la que bloquea las contracciones provocadas por la estimulación eléctrica.

DISCUSION

En el presente trabajo hemos demostrado que la galamina reduce con más especificidad las respuestas a la estimulación vagal y a la acetilcolina exógena en los receptores muscarínicos cardíacos que en las preparaciones intestinales, mientras que la atropina no discrimina los receptores muscarínicos en los distintos sitios investigados.



Fig. 8.



Fig. 9.

Fig. 8. Ileon aislado de cobayo. En A (●) se añade acetilcolina (10 ng/ml). En G (■) se añade galamina 45 mcg/ml, 5 minutos antes de la siguiente adición de acetilcolina. La galamina reduce discretamente las contracciones producidas por la acetilcolina.

Fig. 9. Ileon aislado de cobayo. En A (●) se añade acetilcolina 10 ng/ml. En At (■) se añade atropina 10 ng/ml, 5 minutos antes de la siguiente adición de acetilcolina. La atropina reduce notablemente las contracciones producidas por la acetilcolina.

Teóricamente, la supresión de la acción del vago cardíaco puede ser debido al bloqueo de los receptores nicotínicos ganglionares, inhibición de la liberación de acetilcolina o bloqueo de los receptores muscarínicos periféricos.

Como la galamina no inhibe la acción de la nicotina, hemos excluido la posibilidad de que aquella tenga actividad gangliopléjica.

Además como en la técnica de Paton la galamina deprime en igual medida las contracciones producidas por la estimulación eléctrica y por la acetilcolina exógena, se excluye que la droga deprima la liberación de acetilcolina.

Por tanto, la conclusión fundamental es que la galamina bloquea en forma más específica los receptores muscarínicos cardíacos que los del intestino y que aquellos parecen poseer algunas características comunes a los dos tipos de receptores colinérgicos en los músculos liso y estriado. Esto señala la posibilidad real de clasificar los receptores muscarínicos cardíacos y del tracto gastrointestinal en dos subgrupos, situación ya conocida con relación a los receptores beta-adrenérgicos (Levy, 1966, 1967 y Dunlop y Shanks, 1968).

REFERENCIAS

- BOVET D., DEPIERRE F., COURVOISIER S. AND DE LESTRANGE Y. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 80, 172, 1949.
- BOWMAN W.C. En *Progress in Medicinal Chemistry*, vol. 2, eds. G.P. Ellis y G.B. West. Butterworths, London, 1962.
- BROWN R. AND CROUT J.R. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 172, 266, 1970.
- BUCKETT W.R. AND SAXENA P.R. *Proc. 4th. Int. Cong. Pharmacol.*, 420, 1969.
- DELLA BELLA D., ROGNONI F. AND GOPAL K. *J. Pharmacol.*, 13, 93, 1961.
- DUNLOP D. AND SHANKS R.G. *Br. J. Pharmac.*, 32, 201, 1968.
- JACOB J. AND DEPIERRE F. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1, 83, 1950.
- LAITY J. L. H. AND GARG B. K. *J. Pharmac.*, 14, 371, 1962.
- LEVY B. *Br. J. Pharmac.*, 27, 277, 1966.
- LEVY, B. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 156, 452, 1967.
- MAGNUS R. *Arch. physiol. norm. path.*, 102, 123, 1904.
- MAUTNER H. AND LUISADA A. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 72, 386, 1941.
- MISU Y. AND KIRPEKAR S.M. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 163, 330, 1968.
- PATON W.D.M. *J. Physiol., Lond.*, 127, 40, 1955.
- RIKER W.F. JR. AND WESCOE W.C. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 59, 373, 1951.
- SAXENA P.R. AND BONTA I.L. Preliminary Communication at the 11th. Federative Meeting of Medical-Biological Societies, Leiden, The Netherlands, April 9-11, 1970.
- SAXENA P. R. AND BONTA I. L. *Arch Int. Pharmacodyn.*, 189, 410, 1971.