

# TRABAJOS DE COLABORACION

---

DEPARTAMENTOS DE BROMATOLOGIA, TOXICOLOGIA,  
ANALISIS QUIMICO APLICADO, (Facultad de Farmacia)  
y  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, (Facultad de Medicina)

## ESTUDIO EXPERIMENTAL DEL EFECTO RELAJANTE DEL ETANOL SOBRE LA FIBRA LISA

H. López García de la Serrana; R. García-Villanova y E. Puche

### RESUMEN

Estudiamos el efecto relajante del Etanol sobre la contracción del ileo aislado de rata inducida con dosis crecientes de acetil-colina y Cloruro cálcico en un medio libre de calcio y previa despolarización del ileo con potasio.

Los resultados obtenidos indican que el Etanol posee actividad relajante del ileo "in vitro" a través de un mecanismo de acción no mediado por receptores muscarínicos (Acetil-colina) y muy probablemente relacionado con un antagonismo frente al calcio.

*Palabras clave:* Fibra lisa, Acetil-colina, Calcio, Etanol.

*Key words:* Smooth muscle, Acetylcholine, Calcium, Ethanol.

### SUMMARY

We study the relaxing effect of ethanol on smooth muscle, referred to the contraction of rat isolated ileum induced by increasing doses of acetylcholine and calcium chloride in a calcium free medium after depolarising ileum with potassium.

The results obtained show that ethanol has relaxing activity on the ileum "in vitro". The mechanism of this effect seems not to be mediated through muscarinic receptors (acetylcholine) but very probably related to an antagonism towards calcium.

## INTRODUCCION

El etanol es un componente farmacológicamente activo tanto a nivel central como periférico (1). Entre sus efectos periféricos, está su capacidad relajante de la fibra lisa, demostrada in vivo (2, 3 y 4) e in vitro (5).

Actualmente no se conoce con exactitud el mecanismo de acción mediante el cual el etanol relaja la fibra lisa, aunque se sabe que inhibe la secreción de acetilcolina de las terminaciones nerviosas (6) y que bloquea la entrada del calcio al interior de la célula (7).

El presente trabajo trata de aportar datos acerca del mecanismo de acción del etanol mediante el cual relaja la fibra lisa, partiendo de observaciones experimentales in vitro, como es la contracción del ileo aislado de rata inducida con Acetilcolina y Cloruro cálcico.

## MATERIAL Y METODOS

Se usaron ratas machos y hembras indistintamente, de la cepa wistar con un peso comprendido entre 200-250 g, a las que se les extrajo, previo sacrificio del animal el ileo terminal y a las hembras el útero. Ambos órganos fueron introducidos en una copa de perfusión, empleando líquido Tyrode a 36°C para el ileo y el líquido de Jalon a 32°C para el útero. La tensión de trabajo osciló entre 1-2 gramos tanto para el ileo como para el útero.

La curva dosis-respuesta con acetilcolina se realizó empleando concentraciones de acetilcolina comprendidas entre  $10^{-7}$ M y  $10^{-5}$ M en ausencia y en presencia de etanol de 40°, 60° y 80° GL.

La serie con  $\text{CaCl}_2$  se hizo con dosis acumulativas de  $\text{Ca}^{2+}$  entre 0,31 y 0,79 mM en un tyrode exento de calcio y despolarizando previamente el ileo con potasio (110 mM).

El parámetro a estudiar fue la contracción del órgano registrada en un polígrafo Beckman, RS por medio de un transductor de presiónfuerza Staham, UL5, inducida con acetilcolina y calcio.

Como método estadístico se usó el test de student para muestras apareadas, considerándose valores significativos a partir de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### *a) Contracción de la fibra lisa inducida con acetilcolina.*

Conforme fuimos incrementando la cantidad de etanol presente en la copa de órganos fue disminuyendo la respuesta contráctil del ileo inducida por dosis crecientes y acumulativas de acetilcolina, según se desprende de los resultados obtenidos (figura 1) ( $p < 0,001$ ).

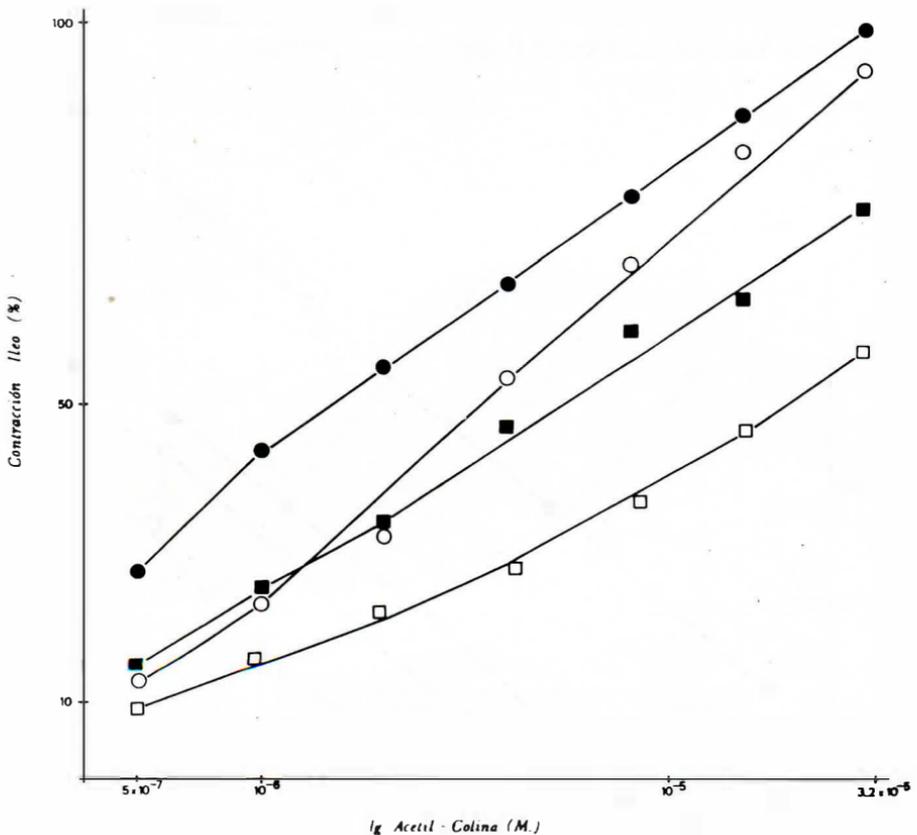


FIGURA 1.- Representación de los valores correspondientes a los efectos inducidos por la Acetil-colina sola (●-●) y en presencia de Etanol de 40°, 60°, 80° GL (O-O) ( $p < 0,02$ ), (■-■) ( $p < 0,01$ ), (□-□) ( $p < 0,01$ ) respectivamente sobre la contracción del íleo aislado de rata. Para ( $n=6$ ).

Siendo el etanol de 80° el que más antagonismo ejerció, al desplazar aún más hacia la derecha, la curva dosis-respuesta.

Con objeto de disponer de otro tipo de fibra lisa de distinta procedencia y como comprobación del efecto relajante del etanol, empleamos útero aislado de rata en el cual el etanol se comportó de igual manera que en el íleo, como puede verse en la figura 2 con valores estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

#### b) Contracción de la fibra lisa inducida con $CaCl_2$

El etanol bloqueó la contracción inducida con  $CaCl_2$ , del íleo aislado de rata previamente despolarizado con potasio e inmerso en un medio sin calcio, siendo

el etanol de 80<sup>o</sup> GL, el más activo en este sentido como se observa en la figura 3, presentando valores estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

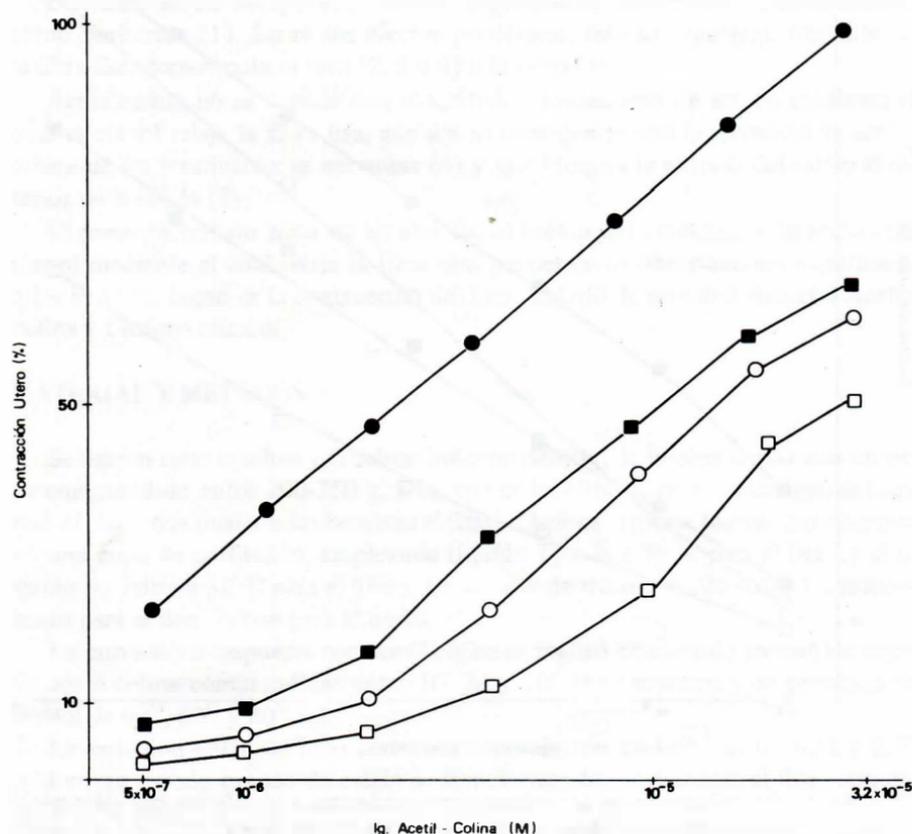


FIGURA 2. Representación gráfica de los valores correspondientes a los efectos inducidos por Acetil-colina sola (●-●) y en presencia de Etanol de 40<sup>o</sup>, 60<sup>o</sup> y 80<sup>o</sup> GL; (■-■) ( $p < 0,05$ ); (O-O) ( $p < 0,01$ ) y (□-□) ( $p < 0,001$ ), respectivamente, sobre la contracción del útero aislado de rata. Para  $n=5$ .

## DISCUSION

Los resultados obtenidos indican claramente que el etanol produce un bloqueo de la contracción tanto del ileon como del útero de rata aislados y perfundidos, dosis-dependientes; de manera que a mayor concentración de etanol en la copa de órganos menor respuesta contráctil de ambos órganos. Este antagonismo observado entre el etanol y la acetil-colina, según se desprende de la cinética de las curvas dosis-respuesta, parece ser de naturaleza no competitiva, por lo que en principio se descarta la participación de los receptores colinérgicos.

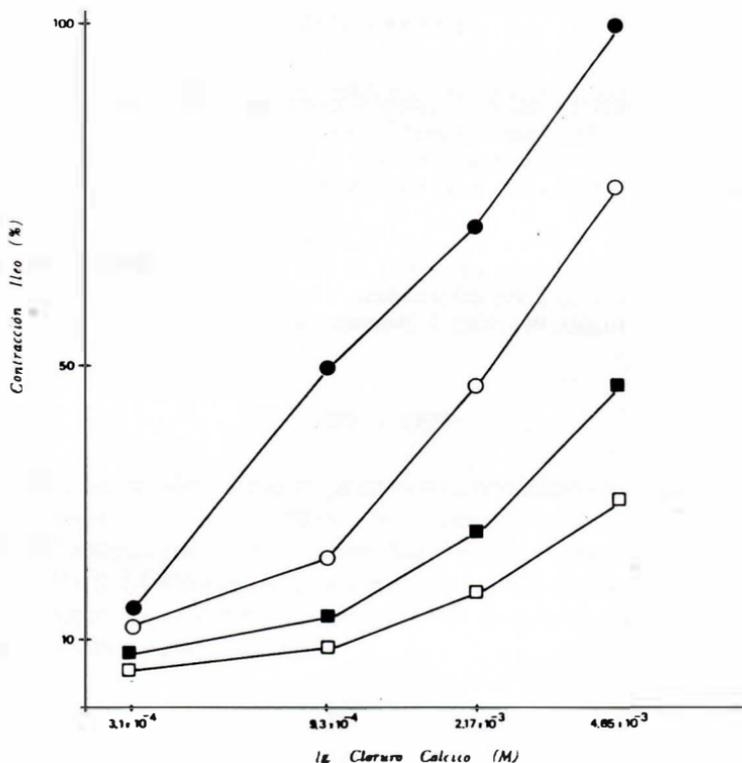


FIGURA 3. Representación gráfica de los valores correspondientes a los efectos inducidos por cloruro cálcico solo (●-●) y en presencia de Etanol de 40°, 60° y 80° GL. (○-○) ( $p < 0,05$ ); (■-■) ( $p < 0,02$ ) y (□-□) ( $p < 0,01$ ) respectivamente, sobre la contracción del íleo aislado de rata. Para ( $n=5$ ).

Por otro lado el que el etanol disminuya la respuesta contráctil del íleo , previamente despolarizado con potasio e inducida con el calcio; sugiere la existencia de un antagonismo con el calcio; este antagonismo también es dosis-dependiente, es decir a mayor cantidad de etanol menor respuesta contráctil del íleo .

En resumen pensamos que el etanol relaja la fibra lisa del íleo aislado de rata y probablemente del útero aislado de rata también, mediante su antagonismo frente al calcio; de hecho otros autores han demostrado, aunque en sinaptosomas cerebrales, que el etanol bloquea la entrada de calcio (7) indicando los mismos autores que el primer paso para la liberación de acetil-colina de las terminaciones nerviosas es precisamente la entrada del calcio al interior de la sinapsis neuronal.

Por tanto apuntamos el antagonismo frente al calcio posiblemente bloqueando su entrada, por parte del etanol como mecanismo de acción mediante el cual relaja la fibra lisa al menos a nivel intestinal.

## BIBLIOGRAFIA

1. RITCHIE, J. (1982). Los alcoholes alifáticos. Goodman y Gilman. Sexta edición. Ed. Panamericana. Buenos Aires, pág. 379-393.
2. IBER, F.L. (1971). *Gastroenterology*, *61*, 120.
3. GIMENO, M.A.F.; BEDNERS, A.S.; VASTIK, F.J. y GIMENO, A.L. (1971). *Arch. Int. Pharmacodyn*, *191*, 213.
4. JONES, B.M. y JONES, M.K. (1976). *Ann. Acad. Sci.* *273*, 263.
5. MAYER, J.M.; KHANNA, J.M. y KALANT, H. (1980). *Journal of Pharmacology*, *68*, 223
6. BLANSTEIN, M. (1975). *J. Physiol (London)* *247*: 617-655.
7. HARRIS, A. and HOOD, W. (1980). *J. Pharmacol. Exp. Ther*, *213*, 562-568.