

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA*
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA
AREA DE PSICOBIOLOGIA**
FACULTAD DE FILOSOFIA Y LETRAS.
UNIVERSIDAD DE GRANADA

EFFECTOS CARDIOVASCULARES
DE ALGUNOS COMPUESTOS ALFA-ADRENERGICOS

Duarte, J.* Jiménez, J.* Cabo, J.* y Pérez-Raya, M.D.**

RESUMEN

Se ha estudiado la acción hipertensora de la fenilefrina, metoxamina, nafazolina y fenilpropanolamina, administradas oral e intravenosamente en ratas, así como la acción de estos compuestos en aorta y aurícula aisladas. La fenilefrina se ha mostrado como el agente hipertensor más potente por ambas vías de administración. Los resultados sugieren que, tanto el efecto vasoconstrictor directo como el incremento en la frecuencia cardíaca, están implicados en la acción hipertensora de la fenilefrina y fenilpropanolamina.

SUMMARY

The hypertensive action of phenylephrine, metoxamine, naphazoline and phenylpropanolamine, administered orally or intravenously, was studied in rats, together with the action of these drugs on isolate aorta and atrium. Phenylephrine was shown to be the most potent hypertensive agent via both routes of administration. The findings suggest that both a direct vasoconstrictor effect and an increase in heart rate are likely to be involved in the hypertensive action of phenylephrine and phenylpropanolamine.

Palabras clave: Compuestos alfa-adrenérgicos, Efectos hipertensores, Aorta, Aurículas.

INTRODUCCION

Los compuestos alfa-adrenérgicos fenilefrina, metoxamina, fenilpropanolamina y nafazolina se utilizan como vasoconstrictores por vía oral y tópica. El presente estudio compara sus efectos sobre la presión arterial cuando se administran oral y endovenosamente. También se examinó la relación de sus efectos hipertensores con la capacidad vasoconstrictora y la influencia de la frecuencia cardíaca. Aunque la presencia de receptores alfa-adrenérgicos en el músculo liso vascular ha sido muy estudiada (1, 2, 3, 4 y 5) existen también evidencias experimentales que muestran que estos receptores se encuentran también localizados en el corazón (6, 7 y 8) y que son responsables de cambios en la frecuencia cardíaca, la cual modifica el gasto cardíaco y, por tanto, la presión arterial.

MATERIAL Y METODOS

1.- *Medidas de presión arterial.*

a) Método incruento.

Ratas Wistar macho, de peso aproximado a 300-350 g, se han dividido en grupos de 8 animales. La presión arterial se midió después de la vasodilatación de la cola por calor en una estufa de 37°C. Se determinó la presión sistólica por registro de la desaparición del pulso en la cola con un transductor piezoeléctrico y un registro digital Leticia LE 500.

Antes de la administración de los compuestos se midió la presión arterial diariamente durante un periodo de adaptación que excluyó del estudio aquellos animales que presentaban variaciones significativas de la presión arterial.

Los compuestos fueron administrados oralmente, diluidos en un volumen constante de 1 ml de agua destilada, después de que los animales fueran sometidos a un ayuno de 24 horas. La presión arterial se midió inmediatamente y a 1, 2, 5, 7 y 24 horas después de la administración.

b) Método cruento.

Ratas Wistar macho de aproximadamente 200 g de peso fueron anestesiadas con éter. Se canularon la vena yugular derecha y la arteria carótida izquierda para la administración de los compuestos y el registro de la presión arterial respectivamente. Este último fue realizado de forma continua por medio de un transductor de presión Bell and Howell, acoplado a un registro Dynograph Beckman type R 411. Después de que las ratas estuvieran conscientes se determinó el incremento de presión sistólica, producido por dosis únicas i.v. de cada compuesto. En todos los casos se inyectó 0.05 ml/100 g de peso corporal. Las variaciones de la presión arterial se midieron inmediatamente.

2.- *Determinación de la capacidad vasoconstrictora en aorta torácica aislada de rata*

La acción vasoconstrictora de estos compuestos se determinó en ratas Wistar macho de peso aproximado a 250 ± 20 g de acuerdo con el método descrito por Valette y Nguyen Ba Muoi (9). Después del sacrificio y desangrado total se abrió la cavidad torácica para extraer un segmento de aorta. Este tejido se utilizó para preparar una tira espiral de aproximadamente 3 cm de longitud, la cual se colocó en un baño de 25 ml que contenía solución Krebs-bicarbonatada de la siguiente composición (mM) NaCl, 119.2; KCl, 4.9; CaCl_2 , 1.3; MgSO_4 , 1.2; KPO_4H_2 , 1.2; NaHCO_2 , 25 y glucosa 11.1. La tira fue sometida a una tensión de 2 g y el baño, termostatado a 37°C , se oxigenó continuamente con carbógeno (95% oxígeno + 5% CO_2). Las contracciones se registraron con un transductor isométrico Statham conectado a un registro Dynograph Beckman type R 411. Después de 2 horas de estabilización se adicionaron al baño las distintas concentraciones de los compuestos siguiendo el método acumulativo de Van Rossum, (10). Se determinó el efecto máximo y el pD_2 de cada compuesto estudiado.

3.- *Determinación de la frecuencia cardíaca en aurículas aisladas de rata.*

Se midieron las frecuencias cardíacas según el método descrito por Burn (11) en aurículas aisladas de ratas Wistar macho de aproximadamente 250 ± 20 g de peso. Después del sacrificio se abrió la cavidad torácica y se extrajo el corazón. Las aurículas se separaron de los ventrículos y se colocaron en un baño de 25 ml que contenía solución Krebs-bicarbonatada a 37°C , oxigenando con carbógeno y sometiénolas a la tensión de 1 g. Después de 1 hora de estabilización, se adicionaron al baño las diferentes concentraciones de estos compuestos cada 45 segundos y se registraron inmediatamente los cambios en la frecuencia cardíaca, comparándolos con la frecuencia antes de adicionar los compuestos.

RESULTADOS

1.- *Presión arterial.*

a) Administración oral.

En las tablas 1, 2, 3 y 4 se esquematizan los incrementos porcentuales de presión arterial provocado por estos compuestos. Los máximos incrementos se registraron a las 5 horas de la administración y desaparecieron a las 24 horas. La fenilefrina provoca el mayor incremento porcentual de presión arterial, seguido de nafazolina, fenilpropanolamina y metoxamina.

TABLA 1

Incremento porcentual de presión arterial (mm Hg) producido por la metoxamina y registrado por el método incruento.

TIEMPO (h.)	1	2	5	7	24
DOSIS (mg/Kg)					
0.083	4.42 ± 3.31	2.19 ± 6.74	5.12 ± 2.6	-1.35 ± 4.25	1.89 ± 0.75
0.166	0.83 ± 4.6	1.91 ± 2.03	5.19 ± 1.10	6.09 ± 1.26*	3.28 ± 2.83
0.332	2.54 ± 1.12	3.64 ± 2.62	11.35 ± 1.81**	5.12 ± 2.96	0.39 ± 1.24
0.664	5.4 ± 2.86	7.94 ± 3	11.38 ± 2.68*	3.76 ± 2.26	2.15 ± 3.08

p < 0.01 (**); p < 0.05 (*)

n = 4

TABLA 2

Incremento porcentual de presión arterial (mm Hg) producido por la fenilefrina y registrado por el método incruento.

TIEMPO (h.)	1	2	5	7	24
DOSIS (mg/Kg)					
0.083	0.17 ± 3.25	6.59 ± 4.96	13.66 ± 3.6*	7.09 ± 6.91	0.37 ± 2.74
0.166	8.66 ± 3.16	9.14 ± 3.44	12.25 ± 3.88*	11.15 ± 3.20	9.05 ± 3.76
0.332	10.28 ± 2.01*	8.2 ± 5.83	17.51 ± 3.23**	4.42 ± 1.49	8.92 ± 3.52
0.664	8.24 ± 5.51	13.25 ± 6.1	22.59 ± 3.12**	21.06 ± 6.27*	15.54 ± 6.22

p < 0.01 (**); p < 0.05 (*)

n = 4

TABLA 3

Incremento porcentual de presión arterial (mm Hg) producido por la nafazolina y registrado por el método incruento.

TIEMPO (h.)	1	2	5	7	24
DOSIS (mg/Kg)					
0.083	7.61 ± 6.29	9.59 ± 5.58	11.29 ± 6.35	13.02 ± 6.99	7.31 ± 3.19
0.166	1.87 ± 4.85	7.20 ± 8.67	7.8 ± 6.39	4.65 ± 5.04	3.81 ± 9.49
0.332	0.21 ± 8.95	7.34 ± 7.17	18.66 ± 3.78*	11.23 ± 9.06	-0.52 ± 4.63
0.664	5.75 ± 7.76	12.39 ± 6.95	21.38 ± 6.36*	6.09 ± 6.70	9.07 ± 6.56

p < 0.01 (**); p < 0.05 (*)

n = 4

TABLA 4

Incremento porcentual de presión arterial (mm Hg) producido por la fenilpropanolamina y registrado por el método incruento.

TIEMPO (h.)	DOSIS (mg/Kg)				
	1	2	5	7	24
0.083	4.39 ± 4.44	6.85 ± 4.55	6.87 ± 3.67	3.3 ± 1.42	0.53 ± 3.19
0.166	3.47 ± 2.39	6.79 ± 2.84	12.17 ± 1.20*	8.19 ± 1.36	-0.03 ± 2.84
0.332	2.02 ± 3.12	9.31 ± 1.26*	13.20 ± 2.56*	9.70 ± 1.05*	4.81 ± 2.37
0.664	7.26 ± 2.14	10.38 ± 1.61*	15.14 ± 3.09*	9.76 ± 3.46	4.99 ± 2.47

p < 0.01 (**); p < 0.05 (*)

n = 4

TABLA 5

Incrementos porcentuales de presión arterial (mm Hg) producidos por los cuatro compuestos analizados (método cruento).

COMPUESTO	DOSIS (µg/Kg)		
	5	50	500
Metoxamina	11.32 ± 1.56**	17.73 ± 1.42**	60.41 ± 7.32**
Fenilefrina	20.07 ± 4.21**	46.55 ± 3.19**	69.70 ± 6.68**
Nafazolina	17.76 ± 3.18**	43.18 ± 2.67**	59.63 ± 11.85**
Fenilpropanolamina	5.69 ± 0.82*	8.38 ± 0.75**	14.83 ± 1.70**

p < 0.01 (**): p < 0.05 (*)

n = 6

b) Administración endovenosa.

Como se observa en la tabla 5, todos los compuestos muestran una acción hipertensora. La fenilefrina y nafazolina presentan relaciones dosis-efecto similares. A dosis de 0.5 mg/Kg la metoxamina fue casi tan efectiva para incrementar la presión arterial como los otros compuestos ensayados, aunque a dosis menores su actividad hipertensora fue mucho menor. La fenilpropanolamina fue el agente hipertensor menos activo.

2.- Capacidad vasoconstrictora.

En la tabla 6 se muestran los valores de pD₂ y actividad intrínseca de todos los compuestos ensayados. En función del pD₂ el orden de potencia fue: nafa-

zolina > fenilefrina > metoxamina > fenilpropranolamina. El efecto máximo fue en orden decreciente: fenilefrina > metoxamina > nafazolina > fenilpropranolamina.

TABLA 6

Capacidad vasoconstrictora de los compuestos ensayados en preparaciones de aorta torácica aislada de rata.

COMPUESTO	pD ₂	A.I.
Metoxamina	6.30 ± 0.12	0.72 ± 0.02
Fenilefrina	8.10 ± 0.15	1 ± 0.00
Nafazolina	8.40 ± 0.14	0.59 ± 0.03
Fenilpropranolamina	5.27 ± 0.18	0.26 ± 0.07

A.I. = Actividad Intrínseca

n = 5

3.- Frecuencia cardíaca.

Las modificaciones de la frecuencia cardíaca frente a diferentes concentraciones de estos compuestos están representadas en la figura 1. La fenilefrina

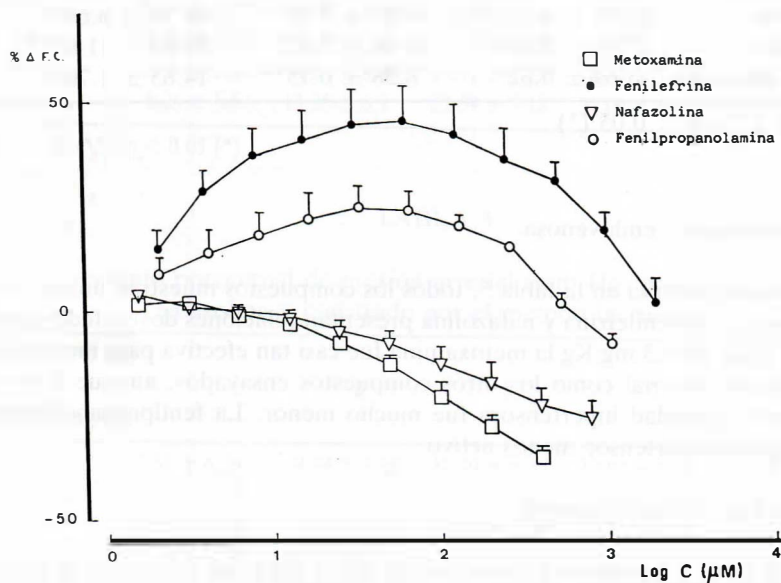


Figura 1.- Variación porcentual de la frecuencia cardíaca en función del log de la concentración de compuesto en preparaciones de aurículas aisladas de rata.

y la nafazolina incrementan inicialmente la frecuencia, aunque estos valores vuelven a ser normales al elevar la concentración. A bajas concentraciones la metoxamina y nafazolina no tiene efecto sobre este parámetro, pero al aumentar las mismas se consiguen valores de frecuencia por debajo de los normales.

DISCUSION

Una comparación de los cambios de presión arterial provocados por varios compuestos alfa-adrenérgicos administrados oral o endovenosamente muestra que la fenilefrina, metoxamina y nafazolina son más activos por vía endovenosa, tal como cabría esperar en función de la existencia de procesos compensatorios que influirían en la presión arterial. La fenilefrina fue el compuesto más activo por ambas vías de administración. En comparación con los otros agentes, la fenilpropanolamina fue mucho más potente por vía oral, y produce incrementos porcentuales de presión arterial similares por ambas vías.

Cuando los compuestos se administran endovenosamente, el incremento de presión arterial se registró de forma inmediata y es consecuencia, por tanto, de su acción vasoconstrictora, mientras que los valores máximos de presión arterial, recogidos a las 5 horas después de la administración oral, pueden reflejar la influencia de otros procesos que inciden en la presión arterial.

Los resultados obtenidos en aorta aislada de rata sugieren que la acción hipertensora de la fenilefrina, metoxamina y nafazolina pueden ser consecuencia de sus actividades vasoconstrictoras. Se observa una clara relación entre las contracciones en la tira de aorta y el incremento de presión arterial por ambas vías. Sin embargo, esta acción vasoconstrictora es, en sí misma, insuficiente para explicar los efectos hipertensores de la fenilpropanolamina administrada por vía oral. Si el músculo liso vascular sólo estuviera afectado por la actividad contráctil de estos compuestos, la fenilpropanolamina se mostraría más potente dada por vía endovenosa, como sucede con los otros agentes. Una posible explicación sería que este compuesto, por aumento de la frecuencia cardíaca, produzca también un aumento del gasto cardíaco, que puede jugar un papel en el incremento de la presión arterial. El efecto sobre la frecuencia cardíaca puede contribuir también en la mayor actividad hipertensora de la fenilefrina cuando se administra oralmente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) De Mey, J., Vanhoutte, P.M. Uneven distribution of postjunctional α_1 - and α_2 -like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Cir. Res.* 48, 875-884 (1981).
- (2) Docherty, J.R., Starke K. Postsynaptic alpha-adrenoceptor subtypes in rabbit blood vessels and rat annococygeus muscle in vitro. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3, 854-866 (1981).
- (3) Kobinger W., Pichler, L. Investigation into different types of post- and presynaptic α -adrenoceptors at cardiovascular sites in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 65, 393-402 (1980).

- (4) Van Meel, J.C.A., De Jonge, A., Timmermans P.B.M.W.M., Van Zwieten, P.A. Selectivity of some alpha adrenoceptors agonists for peripheral alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in the normotensive rat. *J. Phar. Exp. Ther.* 219, 760-767 (1981).
- (5) Yamaguchi, I., Kopin, I.J. Differential inhibition of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor mediated pressor responses in pithed rats. *J. Phar. Exp. Ther.* 214, 275-280 (1980).
- (6) Boucher, M., Les récepteurs alpha-adrénergiques cardiaques, *J. Pharmacol.* 12, 2, 111-121 (1981).
- (7) Flavahan, N.A., Mc Grath, J.C. α_1 -Adrenoceptors can mediate chronotropic responses in the rat heart. *Br. J. Pharmac.* 73, 586-588 (1981).
- (8) Yamada, S., Yamamura, H.I., Roeske, W. An increase in cardiac α_1 -adrenoceptors following chronic clonidine treatment. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 320, 115-118 (1982).
- (9) Valette, G., Nguyen Ba Muoi. De l'emploi de segments d'aorte de rat pour le titrage de solutions d'adrenaline. *Ann. Pharm. Franç.* 20, 7-8, 577-582 (1962).
- (10) Van Rossum. Cumulative dose-curves II, techniques for the macking of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 143, 229-230 (1963).
- (11) Burn, J.H. *Practical Pharmacology*. Blackwell scientific publications. Oxford. (1952). Pag. 22-24.