

Efecto de la Zolertina sobre la microvasculatura del mesociego de la rata

Yvonne Córdoba, Daisy Benítez, Facultad de Medicina, UNAM

Resumen

La zolertina es un bloqueador adrenérgico alfa cuyo efecto fue estudiado en la microvasculatura del mesociego de la rata utilizando el método microscópico intravital in vivo. Este método es adecuado, pues la preparación no presentó cambios durante el experimento. Los fármacos aplicados tópicamente sobre arteriolas de 20 a 40 micras de diámetro fueron: noradrenalina en dosis suficientes para causar el 20 y 40% de vasoconstricción y los bloqueadores zolertina y azapetina. Existe una relación directa entre dosis de zolertina y bloqueo y una relación inversa entre tiempo de acción de la zolertina y porcentaje de vasoconstricción provocado por noradrenalina. Al aplicar únicamente zolertina, ésta ocasiona una pequeña vasoconstricción que va disminuyendo a medida que aumenta su concentración. Esto puede deberse a su capacidad de antagonizar las respuestas de los receptores alfa, pero no las de los beta. La zolertina es un bloqueador alfa más activo que la azapetina, bloqueador utilizado en la práctica médica.

Summary

Zolertine effect was studied in the microvasculature of the rat's mesocecum using the intravital in vivo microscopic method. This method was appropriated since no extra-vital changes were observed in the animal along the experiment. The drugs topically applied on 20 and 40 μ diameter arterioles were: norepinephrine in doses to cause 20 and 40% vasoconstriction, and the blockers; zolertine and azapetine.

There is a direct relationship between the zolertine dose and the blocking magnitude, and an inverse relationship between zolertine-action time and the percentage of vasoconstriction produced by norepinephrine. Zolertine, by itself, causes a small vasoconstriction, which diminishes when its concentration is increased. This might be due to its antagonistic capacity to alpha receptors, but not to beta. Zolertine is a much more active alpha blocker than azapetine, used in medical practice.

Introducción

La zolertina, triclohidrato de 4-fenil-1-[2-(5-tetrazolil)etil] piperazina, es capaz de antagonizar los efectos de la estimulación simpática con mayor efectividad que otros antiadrenérgicos (5). El antagonismo que muestra la zolertina a las respuestas de diversos sistemas provocadas por la adrenalina y noradrenalina, mas no al isoproprenol, permite clasificar esta sustancia como bloqueador adrenérgico alfa.

Este fármaco fue estudiado como bloqueador alfa en el perro (5) utilizando al animal íntegro y tomando como índice la tensión arterial (TA). Este parámetro es susceptible de modificarse por cambios en la Resistencia Vascul ar Periférica (RVP). Sin embargo, es posible que pequeñas variaciones en esta resistencia no se evidencien en la TA debido a los mecanismos de compensación centrales y locales. Por ello, se consideró de importancia repetir el estudio con métodos biológicos más directos y de menos variabilidad, o sea, con la visualización directa de la arteriola a estudiar.

Este trabajo se realizó con el objeto de observar y cuantificar el efecto directo de la zolertina como bloqueador alfa en la microvasculatura del mesociego de la rata, así como comparar su acción con la de un bloqueador alfa conocido, como es la azapetina.

Material y métodos

Se utilizaron ratas Wistar ($n \times 77$) con un peso de 104 a 190 g, anestesiadas por vía intramuscular con pentobarbital sódico a dosis de 25 mg/kg de peso. Se practicó traqueostomía para facilitar la ventilación pulmonar: La arteria femoral se canuló y conectó al polígrafo (Grass Mod. 5) a través de un transductor Statham Inc. Se registró continuamente la tensión arterial sistémica y se exteriorizó el mesociego después de practicar laparotomía media.

La rata se colocó sobre la platina modificada de un microscopio triocular (Reichter). El tejido extendido sobre una pieza de lucita, se mantuvo húmedo goteándole continuamente solución Ringer-gel (1%) de pH 7.4 y a 36°C. El goteo se suspendió en el momento en que se aplicaron los fármacos y se registraban sus efectos. La microvasculatura era observada a través de un circuito cerrado de T.V. (1,2).

Los fármacos utilizados fueron: noradrenalina, solución de 4 a 10 μ g/ml necesaria para provocar una vasoconstricción de 20 a 40%; bloqueadores alfa: zolertina con concentración mínima de 0.001 μ g/ml y máxima de 10 μ g/ml, las concentraciones intermedias fueron múltiples de 10; y la azapetina en concentración de 1, 3 y 6 μ g/ml. Los fármacos se aplicaron localmente con

jeringa para insulina (0.01 ml volumen real, aplicado sobre la arteriola en cada determinación) sobre el tejido, a intervalos de 15 minutos. Cuando se usaban los bloqueadores, la catecolamina se aplicaba inmediatamente después de ellos. En cada preparación se hicieron como máximo tres aplicaciones de fármacos. En ocasiones sólo se aplicaba el agente vasoconstrictor, en otras, el bloqueador, y en un tercer tipo de experimentos se comparó el efecto de ambos bloqueadores.

Se midió el diámetro de las arteriolas (de 20 a 40 μ) con un desdoblador de imagen (Vickers AEI) conectado a otro canal del polígrafo (2).

Se hicieron los controles correspondientes al efecto de los bloqueadores por sí solos.

Se utilizaron las pruebas de X² y t de Student para el análisis de datos.

Resultados

La Fig. 1 muestra los cambios del diámetro de una arteriola de 20 μ de diámetro (A) por acción de 10 μ g/ml de noradrenalina aplicada localmente sobre la arteriola; la vasoconstricción es de 40% aproximadamente. A los 15 minutos este efecto desaparece por la administración previa de la zolertina (5 μ g/ml).

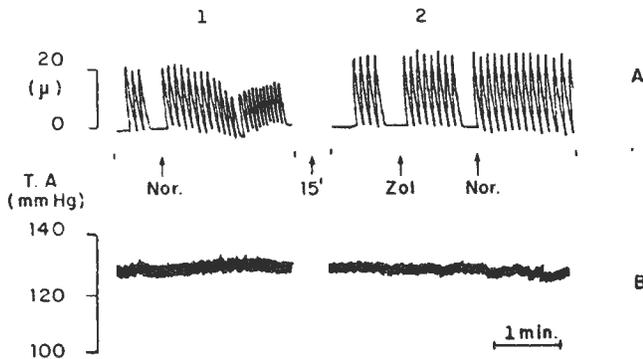


Fig. 1. Cambios del diámetro interno de una arteriola: A) Diámetro arteriolar (20 μ) B) Tensión arterial. 1) Controles y efecto de 10 μ g/ml de noradrenalina. 2) Bloqueo de la acción vasoconstrictoria de la misma dosis de noradrenalina por la zolertina. Nótese que la TA se mantiene en el valor control durante todo el experimento.

La TA (B) no se modifica por acción de la catecolamina y se mantiene en los niveles normales (3) a lo largo del experimento.

En este trabajo la magnitud del efecto de una misma dosis de noradrenalina no siempre se repite de un animal a otro, por lo que se prefirió considerar los porcentajes de cambio de diámetro de las arteriolas observadas. Se han

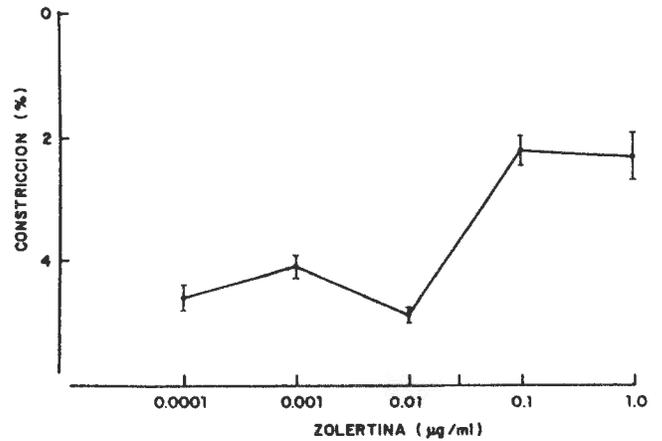


Fig. 2. Bloqueo de la acción vasoconstrictoria de la noradrenalina. Se muestra relación directa entre dosis del bloqueador, zolertina (-), de la azapetina (—) y magnitud del bloqueo. Obsérvese que se requieren de dosis mayores de azapetina que de zolertina para bloquear la vasoconstricción ocasionada por la noradrenalina.

tomado dos magnitudes de vasoconstricción provocada por la catecolamina, la del 20 y 40%.

En la Fig. 2 se grafica el efecto bloqueador de la zolertina sobre la vasoconstricción provocada por la noradrenalina. Hay una relación directa entre dosis de zolertina y bloqueo. Es decir, que a mayor vasoconstricción, mayor es la dosis de zolertina requerida. Así el 20% de disminución de diámetro causado por la aplicación tópica de noradrenalina sobre el mesociego se bloquea con menos de 0.05 μ g/ml de zolertina y el 40% con menos de 5.0 μ g/ml. Mientras que el tiempo de acción de la zolertina está en relación inversa con el porcentaje de vasoconstricción producido por la noradrenalina. En otras palabras, a mayor vasoconstricción mayor es la cantidad requerida de zolertina y el tiempo en que se da el bloqueo es menor. Esta última relación posiblemente se deba a que a mayor diferencia de concentraciones a ambos lados de una membrana, es más rápida la difusión. En esta misma figura se compara el efecto bloqueador de la zolertina con el de la azapetina (bloqueador alfa utilizado en la práctica médica). Para bloquear la vasoconstricción con la azapetina, se necesitó de dosis mayores que las del bloqueador estudiado. Como se aprecia en la Fig. 2, el 20% se bloqueó con 0.7 μ g/ml y el 40% no se logró bloquear con 5 μ g/ml, por lo que se requiere de una dosis mayor de azapetina para bloquear totalmente el 40% de vasoconstricción.

La zolertina, al ser aplicada localmente sobre las arteriolas del mesociego, produjo una pequeña vasoconstricción. En la Fig. 3 se observa que la máxima vasoconstricción no alcanza el 5%. Con dosis mayores la vasoconstricción disminuye casi al 2% debido, probablemente, al bloqueo de los receptores alfa. Los tres primeros puntos hasta la dosis de 0.01 μ g/ml no presentan

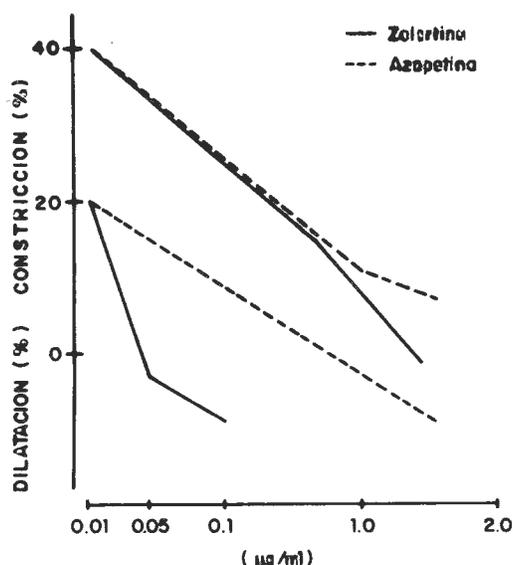


Fig. 3 Efecto de la zolertina al aplicarse localmente sobre arteriolas del mesociego de la rata. Este fármaco produce una pequeña vasoconstricción que va disminuyendo a medida que aumenta la dosis utilizada.

diferencias significativas entre ellos y sucede lo opuesto cuando la concentración de zolertina es de 0.1 µg/ml y más.

Discusión

Estudios previos de la zolertina como bloqueador alfa (5) se realizaron en el animal íntegro, tomando como índice la TA del perro. Agentes vasoconstrictores provocan aumento de la tensión sistémica y este aumento desaparece al aplicar la zolertina.

Por lo que se consideró de interés repetir este estudio usando métodos biológicos más directos y con menos variabilidades. El método microscópico intravital de observación directa de la microvasculatura en vivos es el indicado. El animal no presenta cambios en la TA ni en la frecuencia respiratoria y la preparación del mesociego se mantiene sin cambios aparentes en la velocidad de circulación de la sangre durante todo el experimento. No es posible observar cambios en la TA debido a que: a) la temperatura del animal se mantiene en su mismo nivel durante todo el experimento; b) el tejido expuesto conserva sus condiciones basales de temperatura, humedad y

pH; c) las modificaciones del diámetro arterial se presentan en un sector mínimo de la microvasculatura de un tejido por lo que sus cambios no se reflejan en la RVP total y, por ende, en la TA. Estos parámetros podrían ser afectados e incluso aparecen agregados celulares en la microcirculación si la preparación se mantuviera por más de 1 hora, pero el tiempo máximo que dura el estudio es bastante menor.

En un mismo animal se hicieron como máximo tres mediciones por dosis, precisamente para evitar que el tiempo de experimentación fuese demasiado prolongado y hubiera otros factores que pudiesen intervenir en los resultados obtenidos.

Se utilizó la aplicación tópica de los fármacos basándose en los resultados de Yamaki y col. (4) quienes han reportado que la acción de la noradrenalina, en el músculo cremastérico del ratón, da una respuesta más rápida y con menos dosis que cuando el fármaco se aplica por vía intravascular. Para que el efecto de la dosis probada de catecolamina o de bloqueador sea real debe dejarse transcurrir entre cada medición un tiempo mínimo de 15 minutos. Esto con el objeto de que la acción del vasoconstrictor o de la zolertina sea totalmente eliminada.

Existe una relación directa entre dosis de zolertina y bloqueo y una relación inversa entre el tiempo de acción de la zolertina y el porcentaje de vasoconstricción producido por la noradrenalina. Esto último, probablemente, se deba a que la difusión es más rápida cuanto mayor sea la diferencia de concentraciones a ambos lados de una membrana.

Al colocar dosis pequeñas de zolertina, localmente sobre las arteriolas del mesociego de la rata, se produce una pequeña vasoconstricción la cual va disminuyendo a medida que aumenta la concentración del bloqueador. A 0.1 µg/ml sólo hay 2% de vasoconstricción y esta dosis bloquea casi totalmente la vasoconstricción de 40% provocada por la noradrenalina. La menor vasoconstricción de la zolertina a esta dosis se debe posiblemente, a su capacidad de antagonizar las respuestas mediadas por receptores alfa, pero no las de los receptores beta (5).

Podemos deducir, en base a estos resultados, que la zolertina es un bloqueador alfa más activo que la azapetina, ya que se requieren dosis menores para bloquear una misma vasoconstricción producida por la noradrenalina.

Referencias

1. Baez, S.: TV Microscope advances. Microvessel analysis. Laboratory Management, 8:14-16, 1970.
2. Baez, S.: A method for in-line measurement of lumen and wall of microscopic vessels in vivo. Microvasc. Res. 5:299-308, 1973.
3. Benítez, D., Córdoba, Y., Zimbrón, A. y Sastré, N.: Volumen plasmático en ratas quemadas determinado con Cr⁵¹. Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana, 4:401-406, 1984.
4. Yamaki, T., Baez, S., and Orkin, L.R.: Cremasteric arteriolar response to drugs by topical and intrarterial route of administration in the mouse. Microvasc. Res. 11:130, 1976.
5. Vidrio, H., Rodríguez, R., Hong, E., Magaña, J.L., Vargas, R. y Pardo, E.: Farmacología general de la zolertina. Un nuevo agente antihipertensor. Gaceta Médica de México, 98:1219-1242, 1968.

Agradecimiento

Agradecemos a la Dra. Rosalinda Guevara el habernos facilitado la noradrenalina, al Ing. Carlos Rivera por proporcionarnos el fosfato de azapetina y al Dr. Horacio Vidrio por habernos dado la zolertina.