

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN A NIVEL PERIFÉRICO DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DEL OXPRENOLOL EN LA RATA *

E. VILA, A. BADIA, F. JANÉ

En diferentes trabajos se ha demostrado que los beta-bloqueantes, además de su capacidad para antagonizar las respuestas mediadas por los receptores beta, pueden tener otras acciones a nivel de la sinapsis adrenérgica. Algunos autores han puesto de manifiesto la capacidad de estos fármacos para bloquear la neurona adrenérgica (MILARECHANE y RAPER, 1970; ELIASH y WEINSTOCK, 1971). Se ha observado igualmente un efecto protector del bloqueo alfa-adrenérgico (OLIVARES y cols., 1967; GULATI y cols., 1965), así como un antagonismo de las respuestas alfa-adrenérgicas (GULATI y cols., 1973).

Por otro lado, es bien conocido el marcado efecto antihipertensivo de los distintos beta-bloqueantes; sin embargo, el mecanismo de acción responsable de este efecto aún no ha sido completamente dilucidado. Aunque se ha sugerido que la causa más importante de este efecto hipotensor quizá se encuentre a nivel central (LEWIS, 1975; DAY y ROACH, 1975), parece indudable la importancia de una acción a nivel periférico, dado que beta-bloqueantes que cruzan con dificultad la barrera hematoencefálica, como el practolol y sotalol, poseen un efecto antihipertensivo en el hombre (PRICHARD, 1978).

En un estudio sistemático realizado con distintos beta-bloqueantes en nuestro Departamento, ha sido posible demostrar que el oxprenolol modifica de forma competitiva la respuesta a diferentes aminas alfa-adrenérgicas en el conducto deferente aislado de rata, siendo dicho derivado el más potente de todos los derivados estudiados (ROSELLÓ y cols., 1978). La existencia de este efecto alfa-bloqueante del oxprenolol, así como la interferencia a otros niveles de la transmisión adrenérgica, podrían contribuir a explicar el efecto antihipertensivo de este

* Sessió del dia 27 de març de 1980.

fármaco (WAAL-MANNING, 1976). Con el fin de determinar estas propiedades *in vivo*, se ha estudiado la influencia del oxprenolol sobre las respuestas presoras inducidas por distintos estímulos de naturaleza simpática en la rata desmedulada. Por otro lado, algunos de estos resultados se han comparado con los obtenidos con fentolamina, como prototipo de alfa-bloqueante y con labetalol, como prototipo de beta-bloqueante con propiedades alfa-bloqueantes.

MATERIAL Y MÉTODOS. — Se han utilizado ratas macho Sprague-Dawley de unos 300 g. aproximadamente. Una vez anestesiado el animal con uretano (1 g.kg^{-1}) se desmeduló siguiendo la técnica de Shipley y Tielden (1947) y se mantuvo con respiración artificial (50 strokes/m y $1 \text{ ml}/100 \text{ g. peso}$) durante todo el experimento. Inmediatamente se canuló la arteria carótida derecha y se registró la presión arterial mediante un polígrafo Hewlett-Packard mod. 7786A, previa conexión con un transductor de líquidos tipo Statham. Los fármacos se administraron a través de una cánula colocada en la vena yugular izquierda. Un grupo de animales fueron adrenalectomizados bilateralmente antes de ser desmedulados.

Tanto en los animales adrenalectomizados como en los que no lo fueron, se realizaron curvas dosis-respuesta con tiramina o metoxamina controles o previa administración cinco minutos antes de dosis progresivas de oxprenolol. Se determinó la razón de dosis (dr) para cada tratamiento (DE_{50} después del antagonista/ DE_{50} control). Y los resultados obtenidos con estas aminas en los dos grupos de animales se compararon estadísticamente mediante test de «Student». En el caso de la metoxamina, también se estudió la influencia de la fentolamina y el labetalol sobre las respuestas presoras obtenidas con la misma. Para comparar los resultados con los tres antagonistas se calculó el pA_2 de los mismos *in vivo*, siguiendo la técnica descrita por ARUNLAKSHANA y SCHILD (1959).

Con el fin de determinar la especificidad del antagonismo del oxprenolol, se estudió la influencia del mismo sobre las respuestas presoras obtenidas con una dosis submaximal ($1 \mu\text{g Kg}^{-1}$) de angiotensina, administrando las dosis mencionadas de antagonista cinco minutos antes del agonista.

A otro grupo de animales, adrenalectomizados o no, se les estimuló eléctricamente toda la porción tóraco-lumbar medular siguiendo la técnica descrita por GILLESPIE y MUIR (1967). Previamente se administró, por vía intravenosa, 1 mg/Kg^{-1} de tubocurarina con el fin de que no aparecieran las contracciones de la musculatura estriada; esta inyección se fue repitiendo cada intervalo de 1 hora. De este modo se estudió la influencia del oxprenolol sobre las respuestas hipertensivas inducidas por estimulación nerviosa simpática. Para ello se realizaron curvas fre-

cuencia-respuesta rectangulares de 0,5 ms. de duración, voltaje supra-maximal, a las frecuencias de 0,5, 1, 2, 4 Hz durante 10 seg. cada 3 minutos, controles y previa administración de oxprenolol cinco minutos antes.

RESULTADOS. — a) *Influencia del oxprenolol sobre las respuestas hipertensivas de la metoxamina, tiramina y estimulación eléctrica en ratas desmeduladas no adrenalectomizadas.* Tal como puede observarse en la figura 1, el oxprenolol, a medida que se aumentan las dosis en forma progresiva, produce un desplazamiento hacia la derecha de las curvas dosis-respuesta de la metoxamina. Lo mismo puede decirse en el caso en que el agonista fue la tiramina (fig. 2). Por otro lado, en estudios previos pudimos observar que no aparecía el fenómeno de

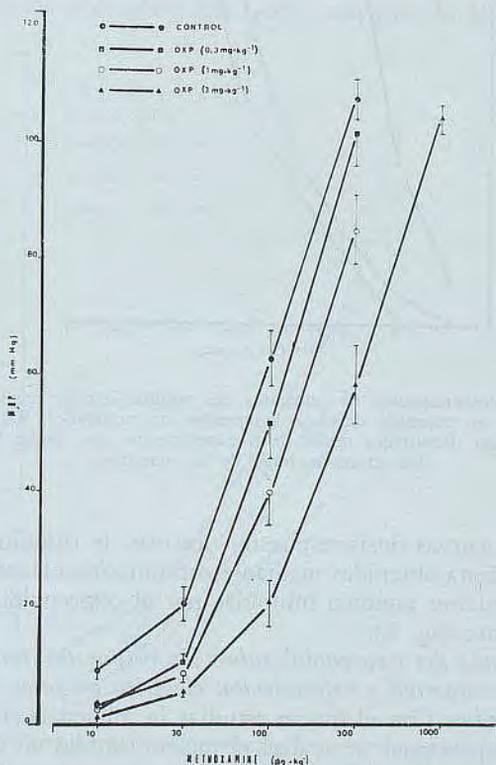


FIG. 1. — Curvas dosis-respuesta de aumentos de presión arterial media inducidos por metoxamina, control y en presencia de dosis progresivas de oxprenolol. Ratas desmeduladas, no adrenalectomizadas. Resultados media de 6 experimentos. Las barras verticales indican los errores estándar de las muestras.

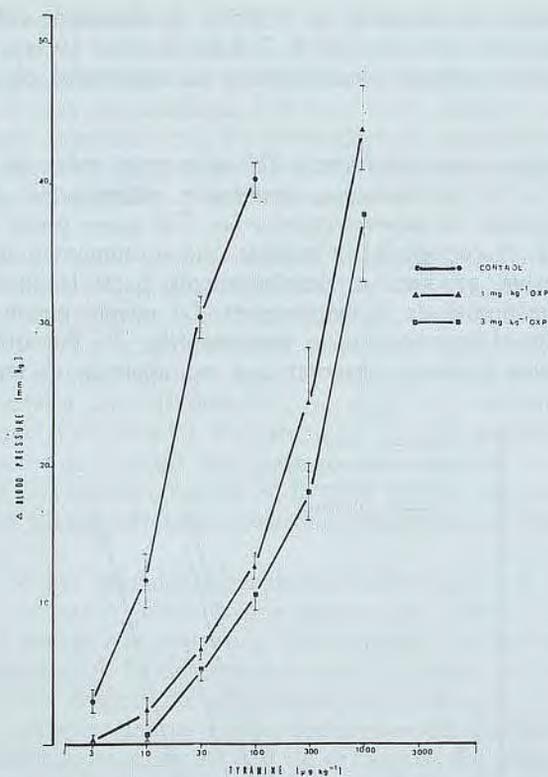


FIG. 2.—Curvas dosis-respuesta de aumentos de presión arterial media inducidos por tiramina, control y en presencia de dosis progresivas de oxprenolol. Ratas desmeduladas, no adrenalectomizadas. Resultados media de 6 experimentos. Las barras verticales indican los errores estándar de las muestras.

taquifilaxia con curvas dosis-respuesta sucesivas de tiramina. Las curvas frecuencia-respuesta obtenidas mediante estimulación eléctrica de la zona tóraco-lumbar fueron también inhibidas por el oxprenolol en forma de dosis dependiente (fig. 3).

b) *Influencia del oxprenolol sobre las respuestas hipertensivas de la metoxamina, tiramina y estimulación eléctrica en ratas desmeduladas adrenalectomizadas.* Con el fin de estudiar la influencia de la actividad de la medula suprarenal, se realizó el mismo estudio en animales a los que previamente se les habían extirpado ambas adrenales. Los resultados obtenidos con metoxamina y estimulación eléctrica fueron prácticamente los mismos que en el caso de los animales no adrenalectomizados. En cambio, en el caso de la tiramina los efectos del oxprenolol

fueron mucho más intensos, tal como puede deducirse de la necesidad de utilizar dosis más pequeñas de antagonista (fig. 4).

c) *Estudio comparativo del antagonismo de las respuestas de la tiramina y metoxamina por el oxprenolol.* Con el fin de comparar los resultados obtenidos con ambas aminas se calcularon las razones de dosis para cada tratamiento con oxprenolol, tanto en animales adrenalectomizados como en los que no lo fueron. En la tabla I pueden verse los valores calculados. En los animales no adrenalectomizados la actividad del oxprenolol frente a la tiramina fue superior tal como puede deducirse por la mayor razón de dosis calculada. En el caso de los animales adrenalectomizados los resultados no se compararon porque se utilizaron dosis más pequeñas de oxprenolol con la tiramina, pero así y todo, las razones de dosis fueron mayores que las obtenidas con metoxamina y parecidas a las obtenidas con tiramina en los animales no adrenalectomizados con dosis diez veces mayores de antagonista.

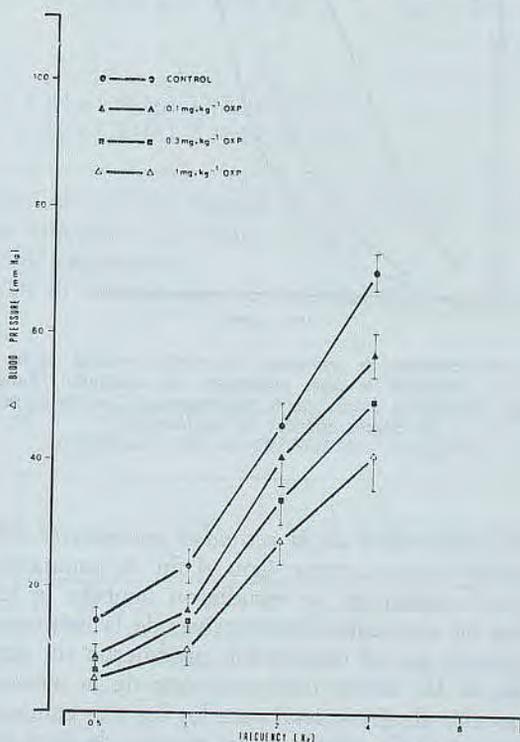


FIG. 3. Curvas frecuencia-respuesta de aumentos de presión arterial media inducidos por estimulación eléctrica, control y en presencia de dosis progresivas de oxprenolol. Ratas desmeduladas, no adrenalectomizadas. Resultados media de 6 experimentos. Las barras verticales indican los errores estándar de las muestras.

d) *Determinación de la especificidad del antagonismo.* Para ello se estudió la influencia del oxprenolol sobre las respuestas presoras obtenidas con dosis submaximales de angiotensina ($1 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$). En la tabla II puede observarse que el oxprenolol no modificó las respuestas presoras obtenidas con angiotensina con ninguna de las dosis utilizadas.

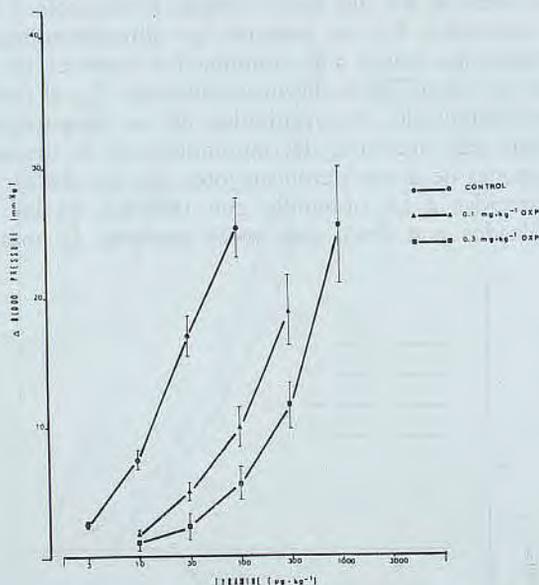


FIG. 4.—Curvas dosis-respuesta de aumentos de presión arterial media inducidos por tiramina, control y en presencia de dosis progresivas de oxprenolol. Ratas desmeduladas y adrenalectomizadas. Resultados media de 6 experimentos. Las barras verticales indican los errores estándar de las muestras.

e) *Estudio comparativo de la actividad antagonista del oxprenolol con la del labetalol y fentolamina.* Con el fin de comparar la potencia alfabloqueante del oxprenolol, se estudiaron también la fentolamina y el labetalol sobre las respuestas hipertensivas de la metoxamina. Ambos derivados, lo mismo que el oxprenolol, produjeron un desplazamiento hacia la derecha de las curvas dosis-respuesta de la metoxamina. Esto nos permitió calcular al pA_2 *in vivo* para los tres compuestos enfrentando los $\log(X - 1)$ (logaritmo de las razones de dosis menos 1) con los pA_x (logaritmos negativos de las dosis molares de antagonista). En la figura 5 aparecen representados los resultados obtenidos con los tres antagonistas; el más potente fue la fentolamina, seguido del labetalol

y finalmente del oxprenolol, siendo éste 18 veces menos activo como alfa-bloqueante que el labetalol y 79 veces menos activo que la fentolamina.

En los tres casos el antagonismo fue del tipo competitivo por el valor cercano a 1 de las pendientes de las rectas de regresión obtenidas.

TABLA I. — *Efecto del oxprenolol sobre las respuestas presoras de la tiramina y metoxamina en la rata desmedulada normal y adrenalectomizada*

Dosis de oxprenolol (mg/kg ⁻¹)	animal normal		animal adrenalectomizado	
	tiramina	metoxamina	tiramina	metoxamina
	dr ± E.S. n	dr ± E.S. n	dr ± E.S. n	dr ± E.S. n
0,1	—	—	6,14 ± 1,37 (6)	—
0,3	—	—	15,2 ± 2,34 (6)	—
1	8,84 ± 1,54 (6)	1,43 ± 0,13 (6)***	—	1,86 ± 0,67 (6)
3	11,80 ± 1,30 (6)	2,21 ± 0,33 (6)***	—	3,09 ± 0,71 (6)

dr (razón de dosis) = DE₅₀ después antagonista/DE₅₀ control.

E. S. = error estándar de la media.

n = número de experimentos.

*** p < 0,001 dr metoxamina v. s. dr tiramina en animal normal.

TABLA II. — *Efecto del oxprenolol sobre la respuesta presora obtenida con angiotensina (1 µg/kg⁻¹)*

Dosis de oxprenolol (mg/kg ⁻¹)	Δ P. A. M. (mm Hg) ± E. S.	n
Control	34,8 ± 4,2	6
0,1	30 ± 3,7	6
0,3	29,3 ± 4,8	6
1	29,7 ± 4,9	6
3	34,4 ± 2,5	6

P. A. M. = presión arterial media.

E. S. = error estándar.

n = número de experimentos.

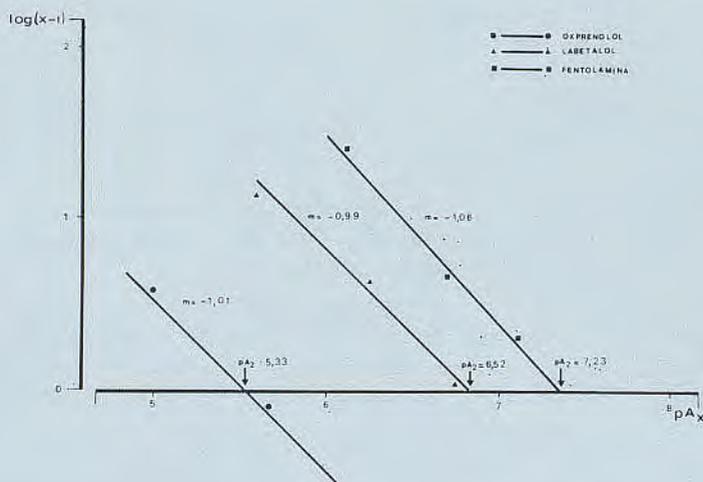


FIG. 5. — Determinación del pA_2 de los tres antagonistas mediante el método de Arunlakshana y Schild (1959).

DISCUSIÓN. — El oxprenolol es un beta-bloqueante que, como el resto de derivados del mismo grupo, posee propiedades antihipertensivas (LEISHMAN y cols., 1970; WAAL-MANNING, 1976). Se ha sugerido que dicho efecto hipotensor puede tener su mecanismo de acción a nivel central (DAY y ROACH, 1975), sin embargo el hecho de que produzca una caída de las resistencias vasculares (WILSON y cols., 1968) sugiere la participación de algún mecanismo a nivel periférico. Nuestros resultados ponen claramente de manifiesto que el oxprenolol posee propiedades alfa-bloqueantes *in vivo* al inhibir de forma competitiva las respuestas presoras inducidas por metoxamina, lo que explicaría el efecto mencionado. Aunque dicha actividad alfa-bloqueante resultó inferior a la del labetalol y fentolamina, es superior a la que se puede detectar con otros beta-bloqueantes (resultados no publicados), y que pueden contribuir al efecto hipotensor del mismo. Recientemente, en estudios clínicos, se ha podido observar que tratamientos prolongados de oxprenolol producen un aumento de los niveles de noradrenalina plasmática, lo que supondría una acción periférica antes que central para explicar el efecto hipotensor del mismo (JONES y cols., 1980). Si su actuación fuera a nivel central el descenso de la actividad simpática periférica supondría una caída en la concentración sanguínea de noradrenalina tal como ocurre con la clonidina, clásico antihipertensivo de mecanismo de acción central (WING y cols., 1977). Nuestros resultados apoyarían también este mecanismo de acción periférica.

La mayor inhibición por el oxprenolol de las respuestas presoras obtenidas con tiramina nos sugiere la existencia de algún mecanismo presináptico que interfiere la acción de dicha amina. De hecho es conocido que el oxprenolol, lo mismo que otros beta-bloqueantes, es un inhibidor de la recaptación neuronal de la noradrenalina (Foo y cols., 1968), efecto que puede ser muy bien responsable del mayor antagonismo de las respuestas de la tiramina al bloquear su captación. Por otro lado, dicho efecto inhibidor fue más intenso en el caso de los animales adrenalectomizados, lo que pone de manifiesto la importante participación de la médula adrenal en las respuestas simpáticas de la tiramina.

El antagonismo por el oxprenolol de las respuestas hipertensivas inducidas por estimulación eléctrica, no nos permite concluir que este derivado tenga actividad inhibidora a nivel presináptico, bloqueando los receptores beta presinápticos o la neurona adrenérgica, ya que tiene además propiedades alfa-bloqueantes que nos pueden enmascarar la misma.

Agradecemos a los laboratorios Ciba-Geigy la donación de oxprenolol y fentolamina, a los laboratorios Gayoso-Wellcome la donación de metoxamina y a los laboratorios Glaxo la donación de labetalol.

BIBLIOGRAFIA

- ARUNLAKSHANA, O., SCHILD, H. O.: Some quantitative uses of drug antagonist. *Brit. J. Pharmacol.*, 14:48 (1959).
- DAY, M. D., ROACH, A. G.: The brain as possible site for the cardiovascular effects of β -adrenoceptor blocking agents in cats. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 48:265 s-272 s (1975).
- ELIASH, S., WEINSTOCK, M.: Role of adrenergic neurone blockade in the hypotensive action of propranolol. *Brit. J. Pharmacol.*, 43:287 (1971).
- FOO, J. W., JOWET, A., STAFFORD, A.: The effect of some β -adrenoceptor blocking drugs on the uptake and release of noradrenaline by heart. *Brit. J. Pharmacol.*, 45:600 (1972).
- GILLESPIE, J. S., MUIR, T. C.: A method of stimulating the complete sympathetic outflow from the spinal cord to blood vessels in the pithed rat. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 30:78-79 (1967).
- GULATI, O. D.; GOKHALE, S. D., UDWADIA, B. P.: Antagonism of adrenergic blockade by prenethalol. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 156:389 (1965).
- GULATI, O. D., PARIKH, H. M., RAGHUNATH, P. R.: Further studies on the α -adrenoceptor blocking action of β -adrenoceptor blocking agents. *Eur. J. Pharmacol.*, 22:196 (1973).
- JONES, D. H., DANIEL, J., HAMILTON, C. A., REID, J. L.: Plasma noradrenaline concentration in essential hypertension during long-term β -adrenoceptor blockade with oxprenolol. *Br. J. Pharmacol.*, 9:27-31 (1980).
- LEISHMAN, A. W. D., THIRKETTLE, J. L., ALLEN, B. R., DIXON, R. A.: Controlled trials of oxprenolol and practolol in hypertension. *Br. Med. J.*, 4:342-344 (1970).
- LEWIS: Central action of drugs in blood pressure regulation, pp. 206, eds. Davies and Reis; University Park Press, Baltimore (1975).
- MILARECHANE, E. J., RAPER, C.: Prejunctional actions of some β -adrenoceptor antagonists in the vas deferens preparation of the guinea pig. *Brit. J. Pharmacol.*, 39:128-138 (1970).
- OLIVARES, G. J., SMITH, N. T., ARONOW, L.: Effect of propranolol on alpha-adrenergic blockade in the dog and isolated rabbit aortic strip. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 30:240-250 (1967).
- PRICHARD, B. N. C.: β -adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present and future. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 5:379-399 (1978).

- ROSELLÓ, M. J., GUINOT, C., JANÉ, F.: Influence of various β -adrenergic antagonists on the adrenergic responses of the isolated rat vas deferens. 7th Int. Congres of Pharmacol. Paris (1978).
- SHIPLEY, R. E., TIELDEN, J. H.: A pithed rat preparation suitable for assaying pressor substances. Proc. Soc. Exp. Biol. (NY), 64:4531455 (1947).
- WAAL-MANNING, H. J.: The antihypertensive action of several β -adrenoceptor blocking drugs. N. Z. Med. J., 83:223-226 (1976).
- WILSON, D. F., WATSON, O. F., PEEL, J. S., LANGLEY, R. B., TURNER, A. S.: Some haemodynamics effects of Trasicor (CIBA 39,089 Ba). N. Z. Med. J., 68:145-149 (1968).
- WING, L. M. H., REID, J. L., HAMILTON, C. A., SEVER, P., DAVIES, D. J., DOLLERY, C. T.: Effects of clonidine on biochemical indices of sympathetic function and plasma renin activity in normotensive man. Clin. Sci. Mol. Med., 53:45-43 (1977).

*Departament de Farmacologia i Terapèutica.
Facultat de Medicina.
Universitat Autònoma de Barcelona.*