

ESTUDIO DE LOS EFECTOS VASCULARES DE LA ADRENALINA, NORADRENALINA Y ANFETAMINA EN DIFERENTES ORGANOS POR MEDIO DE SEROALBUMINA MARCADA CON YODO ¹³¹

Detection of the vascular effects of epinephrine, norepinephrine and amphetamine on different organs with I¹³¹ labeled albumin.

J. E. CONTRERAS, C. MAGGIOLO E I. MENA

Departamentos de Farmacología y de Medicina Nuclear, Universidad Católica, Santiago, Chile

Recibido para su publicación el 1º de Febrero de 1965.

RESUMEN

Se estudió la posibilidad de registrar variaciones del volumen del lecho vascular midiendo la radiactividad emitida por seroalbúmina con I¹³¹. Para ello se controló las variaciones de radiactividad en gatos anestesiados con pentobarbital sódico, colocando detectores con colimación adecuada en las regiones cefálica y hepática y en las masas musculares del muslo. Se empleó adrenalina, noradrenalina y anfetamina. Se observó que los tres compuestos produjeron vasoconstricción cefálica; la adrenalina y la noradrenalina determinaron vasodilatación en el músculo esquelético y la anfetamina produjo vasodilatación de la zona hepática. Las acciones de la adrenalina y la noradrenalina en la región hepática, así como el efecto de la anfetamina en el músculo esquelético no fueron concluyentes.

Estos resultados permiten concluir que la técnica empleada es útil para apreciar cambios producidos en el lecho vascular de los tres territorios estudiados, a la vez que es simple porque emplea medición externa en animales enteros.

INTRODUCCIÓN

Desde que se inició el empleo de radioisótopos en la investigación, ha habido gran interés por estudiar por medio de ellos algunos problemas de fisiología circulatoria y se han desarrollado numerosas técnicas destinadas a medir la velocidad circulatoria, el flujo cardíaco, hepático y renal, el volumen plasmático y sanguíneo total, etc. (1, 2). Sin embargo, no se han realizado estudios que midan por medio de radioisótopos el volumen del lecho vascular en diversas condiciones experimentales (1, 2). El volumen vascular de un territorio puede ser conocido determinando el "plateau" o nivel de radiactividad constante que se observa en dicho territorio una vez que se ha obtenido la completa dilución de un trazador no difusible que ha sido inyectado por vía venosa (3).

El objeto del presente trabajo es estudiar por medio de seroalbúmina marcada con I¹³¹ los cambios de volumen del le-

cho vascular inducidos en diversos territorios por algunas alquilaminas aromáticas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizaron 50 gatos adultos de ambos sexos, los que fueron anestesiados con pentobarbital sódico (33 mg/kg i.p.). Se registró la presión arterial carotídea con un manómetro de mercurio, estando el animal colocado sobre el dorso. Se seccionaron ambos vagos en el cuello y se colocó una cánula traqueal. En todos los experimentos se inyectó, a través de un catéter de polietileno colocado en la yugular, 5 microcuries de seroalbúmina marcada con I¹³¹ (RISA). La radiactividad se registró minuto a minuto con detectores de centelleo de NaI colocados a) a nivel de la zona occipital, b) sobre la zona hepática y c) sobre la masa muscular del muslo, regiones que se denominarán "territorio cerebral, hepático y muscular" respectivamente. Se colimaron los detectores dejando una abertura de 30 mm de diámetro para los territorios cerebral y hepático y de 45 mm para el territorio muscular. Los detectores estaban conectados a un EPUT ("Dual events per unit time Counter") Solid State Nuclear de 2 canales, que registraba simultánea e independientemente

la radiactividad proveniente de dos territorios. Se registró el número de cuentas acumuladas en 9,9 segundos, y se integró a 1 minuto. En la mayoría de los casos se obtuvieron valores alrededor de 20.000 c.p.m., siendo los valores extremos de 5.000 y 30.000 c.p.m. De acuerdo con esto se pudo calcular que la fluctuación del número de cuentas por minuto debida a la variación estadística de la desintegración radiactiva del I^{131} alcanza a un máximo de 1,4%*. Los cambios de radiactividad inducidos por las drogas se expresaron porcentualmente, asignando un valor índice 100 al número de cuentas registradas durante el último minuto antes de la inyección de la droga. Las variaciones de radiactividad observadas en animales testigos que recibieron soamente suero fisiológico en vez de las alquilaminas aromáticas fueron menores a 2%; para mayor seguridad sólo las fluctuaciones mayores de 2,5% se atribuyeron a la acción de las drogas.

Una vez completada la dilución del compuesto radiactivo (5 a 10 minutos después de la inyección de RISA) y aceptando que la eficiencia del detector no varía y que el trazador no puede difundir fuera del lumen vascular, cualquier modificación de la radiactividad indica cambios de volumen en el lecho vascular.

Se utilizaron las siguientes drogas: clorhidrato de dl-adrenalina (4,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$), bitartrato de dl-noradrenalina (4,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y sulfato de dl-anfetamina (1,5 mg/kg); las dosis se refieren a las respectivas bases. Los fármacos fueron disueltos en agua destilada e inyectados por una cánula de polietileno colocada en la vena femoral. Cada animal recibió una sola droga, la que fue administrada 4 a 6 veces con intervalos de 10 a 20 minutos.

Cinco gatos recibieron dibenamina (15 mg/kg i.p.) y 3 a 5 horas después las aminas en el orden que se indica: noradrenalina; 6 minutos después, adrenalina; 8 minutos después, adrenalina; 8 minutos después, anfetamina, y 10 a 12 minutos después, nuevamente anfetamina. El efecto de la dibenamina se estudió sólo en los territorios cerebral y muscular.

RESULTADOS

I. Acción de la adrenalina, noradrenalina y anfetamina sobre el volumen del lecho vascular en el territorio cerebral.

1) *Adrenalina*. Se estudió en 6 animales (Fig. 1). En todos ellos la adrenalina produjo una reducción del volumen del lecho vascular mayor a un 15%. El efecto máximo se observó a los 2 minutos y el nivel inicial de radiactividad se recuperó en 5 minutos.

* Se ha considerado que la desviación típica es igual a la raíz cuadrada del número de cuentas por minuto (N) y por consiguiente el coeficiente de variación = $100\sqrt{N}/N$.

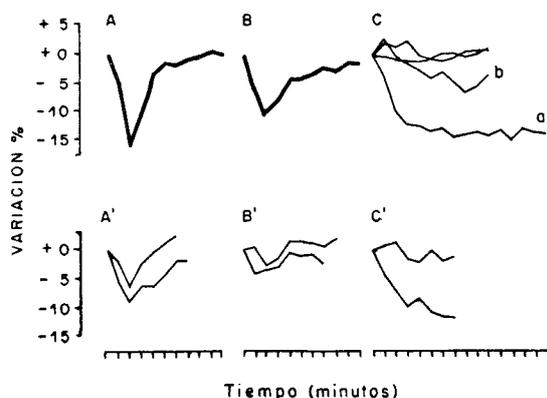


FIG. 1. Variación del nivel de radiactividad expresada en porcentaje de la actividad básica. A: Acción de la adrenalina (4,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$), y B, acción de la noradrenalina (4,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$). En ambos casos la línea gruesa representa el promedio de 30 experimentos. C: Acción de 4 dosis sucesivas de anfetamina (1,5 mg/kg) en un mismo animal. a corresponde a la primera dosis y b a la segunda. A', B' y C': Acción de la adrenalina, noradrenalina y anfetamina (iguales dosis que en A, B, y C), en gatos tratados previamente con dibenamina (15 mg/kg i.p. 3 a 5 horas antes). Las líneas representan los resultados de dos dosis sucesivas en un mismo animal.

2) *Noradrenalina*. En los 5 animales estudiados la inyección de noradrenalina provocó una reducción del lecho vascular, que fue menos marcada que la inducida por la adrenalina; pero tardó más en volver al nivel inicial (Fig. 1).

3) *Anfetamina*. Su efecto se estudió en 7 animales. La primera dosis produjo siempre una importante disminución del volumen del lecho vascular, obteniéndose el efecto máximo 2 a 3 minutos después de la inyección. En los 15 minutos de observación no se alcanzó en ningún experimento a recuperar el nivel inicial de radiactividad. Las dosis siguientes o no produjeron efecto o éste fue muy escaso. (Fig. 1).

En los animales tratados previamente con dibenamina los efectos de la adrenalina y la noradrenalina fueron menores y el de la anfetamina no se modificó (Fig. 1).

II. Acción de la adrenalina, noradrenalina y anfetamina sobre el volumen del lecho vascular en el territorio muscular.

1) *Adrenalina*. La adrenalina produjo inicialmente un aumento de volumen del lecho vascular (más de 10%), que alcanzó al máximo 2 a 3 minutos después de la

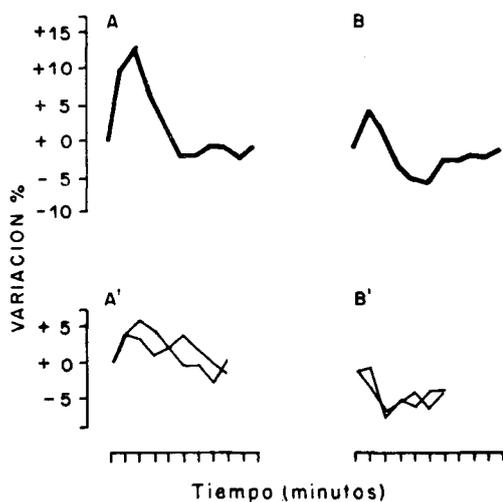


FIG. 2. Variación del nivel de radiactividad expresada en porcentaje de la actividad básica. A: Acción de la adrenalina (4.5 µg/kg) y B: acción de la noradrenalina (4.5 µg/kg). La línea gruesa representa el promedio de 65 determinaciones en el caso de la adrenalina y 50, en el de la noradrenalina. A' y B': Acción de la adrenalina y la noradrenalina, respectivamente, en gatos tratados con dibenamina. Las líneas representan los resultados de dos dosis sucesivas en un mismo animal.

inyección. La recuperación del nivel de radiactividad inicial demoró alrededor de 5 minutos. Seis de los 13 animales estudiados presentaron secundariamente una disminución del lecho vascular mayor a 2,5%. Sin embargo, considerando el valor promedio de todos los casos, esta modificación no fue significativa (Fig. 2).

2) *Noradrenalina*. En los 10 gatos en que se empleó noradrenalina se observó un aumento del lecho vascular que iba seguido, 3 a 5 minutos después de la inyección, de una reducción de él; el nivel inicial de radiactividad se recuperó en 6 a 7 minutos (Fig. 2).

3) *Anfetamina*. Los resultados obtenidos con la administración de esta droga en los 10 animales estudiados no fueron concluyentes. En algunos casos las modificaciones de la radiactividad fueron superiores a 2,5%; en otros, los cambios fueron muy escasos.

En los 5 gatos tratados con dibenamina la adrenalina produjo un aumento de volumen del lecho vascular menos acentuado, pero más duradero que el observado en ausencia de dibenamina. La noradrenalina produjo en todos los casos una disminución de radiactividad que fue máxi-

ma 2 minutos después de la inyección; el nivel de radiactividad inicial no se recuperó durante el tiempo de observación (Fig. 2).

III. *Acción de la adrenalina, noradrenalina y anfetamina sobre el volumen del lecho vascular en el territorio hepático.*

1) *Adrenalina*. Las modificaciones inducidas por esta droga en el lecho vascular hepático no fueron significativas en ninguno de los 5 animales empleados.

2) *Noradrenalina*. Los resultados obtenidos en los 5 experimentos realizados fueron contradictorios (Fig. 3). En dos animales hubo aumento de radiactividad; en dos, disminución y en el tercero, el incremento no fue significativo.

3) *Anfetamina*. La primera inyección de anfetamina produjo un aumento de volumen del lecho vascular en el territorio hepático de los 4 animales usados. El efecto máximo se observó 3 a 4 minutos después de la inyección y el nivel inicial no se recuperó durante el período de observación. Las dosis siguientes no sólo no intensificaron el efecto de la primera inyección, sino que produjeron una disminución del nivel de radiactividad 1 a 2 minutos después de la administración, volviendo a los valores observados antes de las inyecciones, inmediatamente después (Fig. 3).

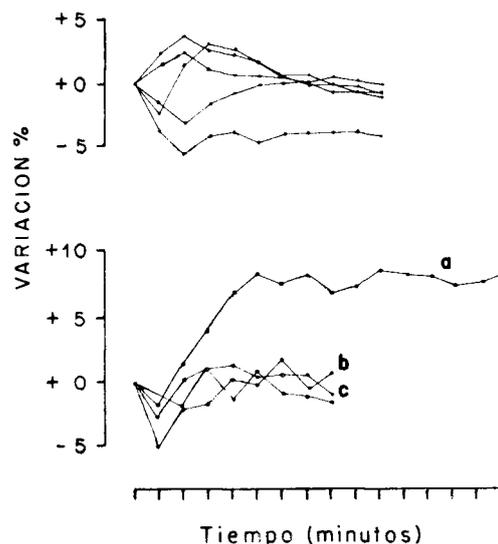


FIG. 3. Noradrenalina (4.5 µg/kg): Cada línea representa el promedio de los valores obtenidos en cada animal. (sup.) Anfetamina (1.5 mg/kg): Acción de cuatro dosis sucesivas en un mismo animal. (inf.) Ordenadas: igual significado que Fig. 2.

Para controlar el estado de la preparación se ensayó antes y después de la dibenamina, la acción de las aminas sobre la presión arterial, encontrándose que, en las dosis usadas produjeron los efectos conocidos (4) (Fig. 1, 2 y 3). Después de administrar dibenamina el efecto hipertensor de la noradrenalina disminuyó y se invirtieron los efectos de la adrenalina (Fig. 1 y 2) y de la anfetamina (Fig. 1).

DISCUSIÓN

La seroalbúmina marcada con I^{131} puede considerarse como un marcador no difusible, puesto que su concentración en la sangre permanece constante dentro del plazo que duran los experimentos descritos (5). Esta propiedad ha permitido utilizarla en el estudio de la capacidad vascular del hígado (3), de la circulación del miocardio (6), del riñón (7), de la placenta (4) y de las extremidades (8, 9, 10, 11), como también ha hecho posible esta investigación.

Cuando se emplea este método en el estudio de las variaciones del volumen del lecho vascular, no es posible determinar si los incrementos de radiactividad que se registran son producidos por un fenómeno de vasodilatación activa o por una distensión pasiva del lecho vascular. Otras circunstancias, especialmente modificaciones del débito cardíaco no influyen en la radiactividad que se registra. En efecto, si el volumen vascular local se mantiene constante, cualquier aumento de flujo significa necesariamente un aumento de la velocidad circulatoria, con lo que el número de moléculas radiactivas que caen dentro del radio que el aparato detecta en la unidad de tiempo, no cambia.

Cuando se emplea la medición externa de la radiactividad es posible que los resultados observados en los territorios que interesan específicamente (en este trabajo territorios cerebral, muscular y hepático) puedan ser influenciados por la radiactividad que proviene de tejidos adyacentes que también caen dentro del radio de medición del aparato. Así, un aumento de volumen del lecho vascular en los músculos de la nuca (12) puede hacer aparecer menos importante una disminución concomitante del lecho vascular en el territorio cerebral, o bien una vasoconstricción en la piel (13) puede reducir la

radiactividad que se registra a consecuencia de un aumento del lecho vascular observado en el territorio muscular correspondiente.

Los efectos de la adrenalina sobre los vasos cerebrales que se mencionan en la literatura son contradictorios, dependiendo de la condición experimental usada, de la dosis y de la especie animal empleada (14). Nuestros resultados indican que la inyección intravenosa de adrenalina produce una vasoconstricción cerebral importante. La vasoconstricción observada en el mismo territorio al inyectar noradrenalina concuerda con resultados obtenidos en animales normotensos (14). La primera dosis de anfetamina indujo en nuestros experimentos una disminución del volumen vascular cerebral, lo que está de acuerdo con los datos obtenidos en el hombre (15). Los efectos descritos cuando el compuesto se emplea en animales son escasos y no concluyentes (14).

La vasodilatación observada en el territorio muscular por efecto de la adrenalina concuerda parcialmente con resultados de otros autores (13, 16). Sin embargo, la vasoconstricción secundaria (que se observó en la mitad de los animales) no ha sido comunicada anteriormente. El efecto vasodilatador de la noradrenalina en el músculo ha sido discutido (3; para referencias generales ver 17). Nuestros resultados muestran que esta sustancia ocasiona inicialmente un aumento del lecho vascular, con una disminución posterior de él, lo que está de acuerdo con lo consignado por Zanetti y Opdyke (17). El efecto de la anfetamina en los vasos musculares fue contradictorio y de escasa importancia.

La acción de las tres drogas en el lecho vascular del hígado es de difícil interpretación (18); en nuestros experimentos la primera dosis de anfetamina aumentó el volumen del lecho vascular; la adrenalina no tuvo una acción definida y la noradrenalina produjo efectos contradictorios. La acción vasodilatadora de la anfetamina merece ser destacada; en efecto, para obtener hipotensión con esta amina, es necesario administrar drogas que bloquean su propiedad hipertensora o inducir taquifilaxis (19, 20). Sin embargo, se pudo obtener vasodilatación en el hígado con la primera dosis de anfetamina en animales que no habían recibido otras sustancias.

Es sabido que los efectos vasculares de la anfetamina presentan taquifilaxis (21). En este trabajo se trató de precisar si ella inducía este fenómeno en zonas vasculares localizadas, pero no se pudo llegar a conclusiones claras. Es necesario hacer notar que en todos los casos en que se empleó anfetamina no hubo recuperación del nivel inicial del volumen del lecho vascular después de la primera dosis, a diferencia de las demás drogas. Esto hace que el valor considerado como 100% para calcular el efecto de las segunda, tercera y cuarta dosis sea muy diferente (más bajo en el territorio cerebral y más alto en el territorio hepático) que el valor empleado para la primera dosis de la droga en ese animal. Por ello, la falta de efecto de las dosis segunda, tercera y cuarta (Fig. 1 y 3) podría corresponder, al menos en parte, a imposibilidad del lecho vascular para dilatarse o contraerse más por la acción de una nueva dosis y por lo tanto, resulta difícil establecer si hubo o no taquifilaxis.

En los animales tratados con dibenamina la adrenalina indujo hipotensión, la noradrenalina una moderada hipertensión y la anfetamina produjo hipotensión. Esta última acción no ha sido descrita previamente. Algunos resultados obtenidos con dibenamina merecen ser discutidos: se ha indicado que la dibenamina bloquea los efectos excitatorios de la adrenalina (20); sin embargo, la reducción del lecho vascular por vasoconstricción observada en el territorio cerebral después de inyectar esta amina sólo disminuye, pero no desaparece en presencia de dibenamina. Por otra parte, si bien la presencia de dibenamina no modifica los efectos inhibitorios de las catecolaminas (20), se pudo observar que por efecto de dicha droga no se produjo la vasodilatación inicial que la noradrenalina induce en el territorio muscular.

Finalmente, es posible concluir que la técnica empleada ha mostrado ser útil en las condiciones experimentales señaladas; permite trabajar con animal entero y los resultados que se obtienen son definidos y reproducibles en la mayoría de los casos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la valiosa ayuda y las sugerencias del Prof. Dr. F. Huidobro du-

rante la realización del trabajo y la preparación del manuscrito.

SUMMARY

Changes in cerebral, muscular (thigh muscles) and liver vascular bed induced by aromatic alkylamines were studied in 50 adult cats of both sexes anesthetized with sodium pentobarbital. The volume of the vascular bed of these territories was measured with I^{131} labeled serum albumin (a non-diffusive tracer) injected intravenously. Once a complete dilution of the labeled compound was reached, epinephrine, norepinephrine (4.5 μ g/kg each) or amphetamine (1.5 mg/kg) were administered intravenously. Changes in radioactivity detected should correspond to modifications in the volume of the vascular bed.

The following results were obtained:

1) Epinephrine, norepinephrine and amphetamine induced a decrease in cerebral vascular bed volume. Dibenamine diminished the effect of epinephrine and norepinephrine, but did not modify that of amphetamine (Fig. 1).

2) Epinephrine and norepinephrine produced an increase in muscle vascular volume. Amphetamine did not induce significant changes in this territory. The action of epinephrine was not very much influenced by dibenamine, but norepinephrine induced after dibenamine a decrease in radioactivity (Fig. 2).

3) Epinephrine did not significantly change hepatic vascular volume. The results obtained with norepinephrine in this territory were contradictory, while amphetamine induced an increase in liver vascular volume (Fig. 3).

The technique here used appears simple and suitable for detecting vascular changes.

REFERENCIAS

- 1.—QUIMBY, E. H., FEITELBERG, S. y SILVER, B. — "Radioactive Isotopes in Clinical Practice", Philadelphia, Lea and Febiger, 1958.
- 2.—VEALL, N. y VETTER, M. — "Radioisotope Techniques in Clinical Research and Diagnosis", London, Butterworth and Co. Ltd., 1958.
- 3.—WESTOVER, J. L., GREENFIELD, M. A. y NORMAN, A. — J. Lab. Clin. Med. 54:174, 1959.
- 4.—HUTCHINSON, D. L., BENNETT, L. R. y

- GEAN, D. A. — *Surg. Gynec. Obstet.* **107**: 370, 1959.
- 5.—GROOM, A. C., ROBERTS, P. W., ROWLANDS, S. y THOMAS, H. W. — *Brit. J. Radiol.* **32**:641, 1959.
- 6.—MENA, I., KATTUS, A. A., GREENFIELD, M. A. y BENNETT, L. R. — *Circulation Res.* **9**:911, 1961.
- 7.—SEVELIUS, G. y JOHNSON, P. C. — *Southern Med.* **52**:1058, 1959.
- 8.—COTTON, L. T., FOWLER, J. F. y MILES, J. M. — *Brit. J. Radiol.* **32**:645, 1959.
- 9.—FEDOR, F. J. y FREIS, E. D. — *Circulation* **18**:716, 1958.
- 10.—FROHLICH, E. D., FEDOR, F. J., LEAHY, V. C. y FREIS, E. D. — *Angiology* **11**:207, 1960.
- 11.—PENATI, F., FREGOLO, G., GIRIVETTO, F., MAROZZO, F. y PARICI, A. — *Minerva Nucl.* **3**:175, 1959.
- 12.—FURCHGOTT, R. F. — *Pharmacol. Rev.* **7**: 183, 1955.
- 13.—DRILL, V. A. — "Pharmacology in Medicine", New York, Mac-Graw-Hill, 1954.
- 14.—SOKOLOFF, L. — *Pharmacol. Rev.* **11**:1, 1959.
- 15.—GOODMAN, L. S. and GILLMAN, A. — "The Pharmacological Basis of Therapeutics", New York, The Mac-Millan Co., 1955.
- 16.—AHLQUIST, R. P. — *Am. J. Physiol.* **159**: 471, 1949.
- 17.—ZANETTI, M. E. y OPDYKE, D. F. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **109**:107, 1953.
- 18.—GRAYSON, J. y JOHNSON, D. H. — *J. Physiol. (London)* **120**:73, 1953.
- 19.—HUIDOBRO, F., CROXATTO, R. y MANOSALVE, W. — *Acta physiol. latinoamer.* **1**:187, 1957.
- 20.—NICKERSON, M. — *Pharmacol. Rev.* **11**: 443, 1959.
- 21.—HUIDOBRO, F., CROXATTO, R., ALLENDE, J. y del RÍO, J. — *Acta physiol. latinoamer.* **1**:91, 1959.