

Sub-Tipos de Receptores Adrenérgicos Involucrados en las Respuestas Cardiovasculares a la Clonidina

Daniel RICCI * y Carlos A. TAIRA

*Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.
Junín 956, Piso 5to, Buenos Aires 1113, Argentina.*

RESUMEN. La clonidina es un fármaco utilizado en el tratamiento antihipertensivo y su acción se debería a estimulación de receptores imidazólicos de la médula caudolateral. Sin embargo, cuando se la administra a ratas conscientes y normotensas se obtiene un efecto presor. El objetivo del presente trabajo fue analizar las respuestas cardiovasculares y caracterizar el subtipo de receptor comprometido en las acciones de clonidina cuando se administra por la vía intracerebroventricular en ratas normotensas y conscientes. Nuestros resultados sugieren que la clonidina produce una respuesta presora y bradicardia que estarían mediadas por una población heterogénea de receptores a nivel del sistema nervioso central: imidazólicos y adrenérgicos alfa 2 y alfa 1A.

SUMMARY. "Subtypes of Adrenoceptors Involved in the Cardiovascular Responses to Clonidine". Clonidine is an antihypertensive drug with action on imidazolic receptors in the caudolateral medulla. However, this drug also shows a pressor effect in conscious normotensive rats. It was interesting to study alpha adrenoceptors and imidazolic receptors involvement in the cardiovascular response to intracerebroventricular injection of clonidine in conscious normotensive rats. Results suggest that pressor response and bradycardia to clonidine could be mediated by imidazolic receptors and alpha 1A and alpha 2 adrenoceptors.

INTRODUCCION

Los receptores alfa adrenérgicos, al igual que los receptores imidazólicos a nivel del sistema nervioso central, participan en la regulación de la presión arterial¹⁻⁴.

Los receptores alfa adrenérgicos se pueden clasificar en alfa 1A, alfa 1B y alfa 2; asimismo el receptor alfa 1A puede ser estimulado tanto por drogas de estructura feniletilamínica (fenilefrina) como también por drogas de estructura imidazólica (clonidina)³. Por otra parte también hay evidencias acerca de la heterogeneidad de los receptores alfa 2 adrenérgicos^{5,6}.

* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia.

PALABRAS CLAVES: Clonidina; Intracerebroventricular; Respuestas Cardiovasculares.
KEY WORDS: Cardiovascular Responses; Clonidine; Intracerebroventricular.

La clonidina es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de la hipertensión arterial; actuaría principalmente por medio de la estimulación de receptores imidazólicos a nivel de la médula caudoventrolateral, induciendo una disminución del tono simpático vascular y un aumento del tono vagal cardíaco ⁷⁻⁹. Sin embargo por estimulación del sistema nervioso central en ratas normotensas y conscientes también puede originar una respuesta presora y bradicardia ¹⁰⁻¹².

El objetivo del presente trabajo fue caracterizar los receptores comprometidos en las respuestas cardiovasculares por la administración intracerebroventricular del agonista clonidina en ratas normotensas en estado consciente.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron ratas Wistar de ambos sexos entre 200 y 250 g de peso. Para la administración intracerebroventricular (icv) de drogas se implantó un sistema de cánula guía, 48 horas antes del experimento, en el techo del ventrículo lateral izquierdo, de acuerdo a las siguientes coordenadas del Atlas de De Groot ¹³: anterior 5,8 mm; lateral 1,5 mm izq. y vertical 4,5 mm, bajo anestesia con hidrato de cloral (200mg/kg, ip). El sistema de cánula guía fue armado según el modelo de Packard *et al.* ¹⁴.

Para administrar las drogas se insertó dentro de ella una aguja inyectora (25G) y por medio de una cánula de polietileno se conectó a una microjeringa Hamilton de 5 µl.

Las drogas fueron disueltas en solución fisiológica excepto el prazosín, la yohimbina y el 5 metil urapidil, que se disolvieron en una solución de glucosa al 5% y gotas de ácido acético al 3%; se administraron en un volumen de 2 a 4 µl, siendo la velocidad de inyección de 2 µl en 30 seg.

Finalizado el experimento se inyectó por el mismo sistema un colorante (tinta china) para verificar la administración icv, para lo cual 5 minutos después de la inyección se extrajo la masa encefálica y se le efectuaron cortes para comprobar la localización del colorante en las cavidades ventriculares y conductos. Los datos experimentales de animales con tinción incorrecta se desecharon.

Para el registro de la presión arterial en estado consciente, el día anterior al experimento se canuló la arteria femoral derecha bajo anestesia con éter, con una cánula de polietileno T-4 cargada con una solución de heparina (25 U por ml. de solución fisiológica). La cánula fue pasada subcutáneamente y exteriorizada por el dorso del animal, entre los homóplatos.

Para el registro de la presión arterial, la cánula arterial fue conectada a un transductor de presión Statham P23DC, que a su vez se conectó a un polígrafo Grass 7-C8. A partir de los valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD), se calculó la presión arterial media (PAM):

$$(PAM = PAD + \frac{PAS - PAD}{3})$$

La frecuencia cardíaca (FC) se calculó por conteo de los ciclos pulsátiles de la presión arterial por unidad de tiempo.

Se utilizaron las siguientes drogas: clorhidrato de clonidina (Boeringher-Alemania), droga imidazólica; clorhidrato de prazosín (Pfizer-Argentina), antagonista

adrenérgico alfa 1; clorhidrato de yohimbina (Sigma-EE.UU.), antagonista adrenérgico alfa 2; idazoxan (Reckitt y Colman-Inglaterra), antagonista imidazólico y alfa 2; clorhidrato de cloroetilclonidina (RBI-EE.UU.), antagonista adrenérgico alfa 1B; 5 metil urapidil (RBI-EE.UU.), antagonista adrenérgico alfa 1A. Las dosis de las drogas se refieren al peso de las bases libres.

Estadística: los datos experimentales se expresan como $X \pm$ error estándar muestral. Para la comparación entre dos medias se utilizó el test de "t" de Student para muestras no pareadas.

RESULTADOS

En la Figura 1 se observan las respuestas máximas alcanzadas luego de la administración de varias dosis de clonidina (1-30 μ g/rata, icv). La clonidina mostró una respuesta presora (Figura 1a) y bradicardizante (Figura 1b); la magnitud de ambas respuestas fue dependiente de la dosis.

Para los estudios con los antagonistas se utilizó la dosis de clonidina de 10 μ g. Los antagonistas se administraron por la misma vía que el agonista y se dejó transcurrir el tiempo necesario, luego de su administración, para que se recuperen los parámetros basales.

El prazosín y el idazoxan se administraron en una dosis de 15 μ g y se dejó transcurrir un tiempo de 15 minutos antes de administrar el agonista; la yohimbina se administró en una dosis de 30 μ g y se dejó transcurrir 15 min y para la cloroetilclonidina y el 5 metil urapidil la dosis fue de 100 μ g y el tiempo transcurrido de 105 min y 30 min, respectivamente.

En la Figura 2 se observan los efectos máximos luego de administrar clonidina (10 μ g) para animales sin pretratamiento y para los tratados con el correspondiente antagonista; en la parte "a" para el efecto presor y en la parte "b" para la respuesta bradicardizante. Tanto la respuesta presora como la bradicardizante a la clonidina sólo fueron antagonizadas significativamente por el idazoxan, la yohimbina y el 5 metil urapidil.

DISCUSION

En el sistema nervioso central los receptores alfa adrenérgicos, al igual que los receptores imidazólicos, se hallan diseminados en varias estructuras cerebrales (médula caudoventrolateral, *locus coeruleus*, núcleo del tracto solitario) y participan en la regulación de la presión arterial ¹⁻⁴.

Dada la existencia de varios subtipos de receptores adrenérgicos, alfa 1A, alfa 1B, alfa 2, y de los receptores imidazólicos que podrían participar en la regulación cardiovascular; procedimos a estudiar el subtipo de receptor comprometido en las respuestas cardiovasculares a clonidina administrada por la vía intracerebroventricular en ratas normotensas en estado consciente.

Como ya fuera visto por otros autores, la clonidina administrada por la vía intracerebroventricular en ratas normotensas y conscientes muestra un efecto presor asociado con bradicardia ^{11,12}. Algunos autores postulan que el efecto presor de clonidina sería mediado por receptores adrenérgicos alfa 2 a nivel del sistema

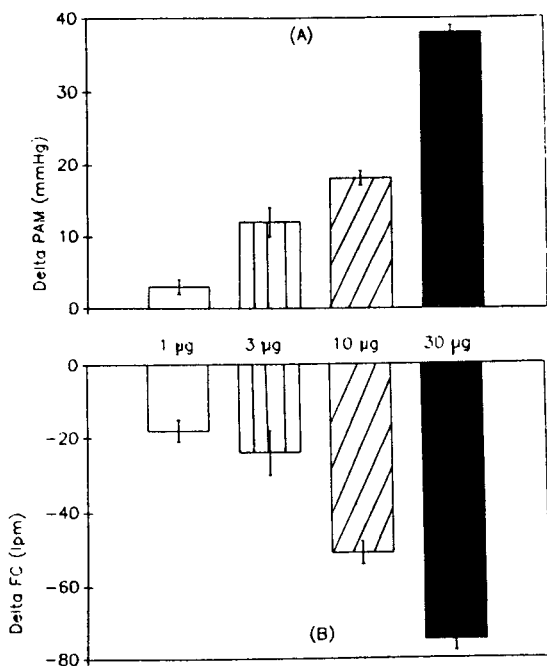


Figura 1. Curva dosis respuesta a clonidina (icv); (A) cambios en la presión arterial media (PAM) y (B) cambios en la frecuencia cardíaca (FC), □ 1 µg, ▨ 3 µg, ▩ 10 µg, ■ 30 µg; n=6. Los valores basales antes de la administración de clonidina fueron 104 ± 2 mmHg de PAM y 372 ± 9 lpm de FC.

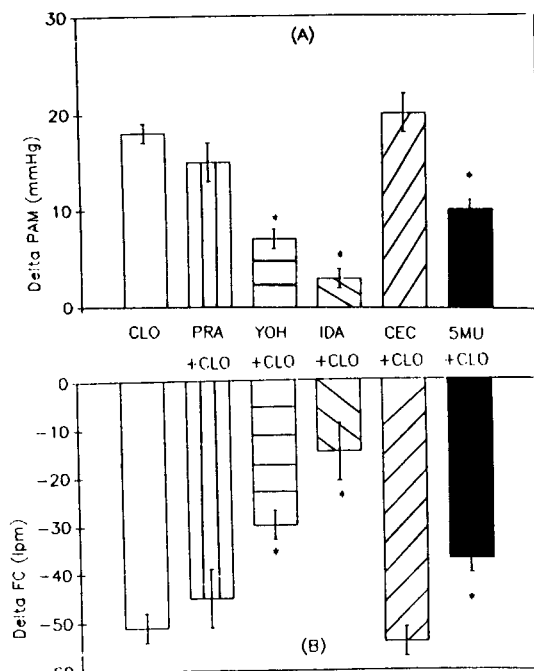


Figura 2. Efecto de los antagonistas sobre las respuestas cardiovasculares de clonidina (10 µg, icv) (A) cambios en la presión arterial media (PAM) y (B) cambios en la frecuencia cardíaca (FC), □ clonidina (CLO), ▨ prazosín (PRA) + CLO, ▩ yohimbina (YOH) + CLO, ▩ idazoxan (IDA) + CLO, ▩ cloroetilclonidina (CEC) + CLO, ■ 5 metil urapidil (5MU) + CLO, n = 6; *p < 0,05.

nervioso central^{11,15}. Sin embargo, la clonidina además de estimular preferencialmente a los receptores adrenérgicos alfa 2, también posee acción sobre los receptores alfa 1¹⁶, así por ejemplo el efecto presor de clonidina cuando se la administra por la vía endovenosa en ratas normotensas es atenuado con la administración periférica de prazosín¹⁷.

Por lo tanto, para caracterizar el tipo de receptor que mediaría los efectos de clonidina administrada por la vía icv es que realizamos el estudio con diversos antagonistas selectivos. Utilizamos la dosis de clonidina de 10 µg dado que es la dosis mas baja a la que obtuvimos un efecto presor y bradicardizante importantes. Las dosis de antagonistas utilizadas fueron tomadas de diversos trabajos de manera de obtener un bloqueo selectivo^{2,18,19}; para la cloroetilclonidina se dejó transcurrir 1 hora y 45 minutos antes de la administración del agonista correspondiente, dado que es un antagonista del tipo alquilante y para obtener un bloqueo irreversible se necesita dejar pasar un tiempo prolongado²; para los demás antagonistas se dejó transcurrir el tiempo necesario hasta que se recuperaron los parámetros basales.

Nuestros resultados indican que a las dosis utilizadas la potencia de los antagonistas para bloquear tanto la respuesta presora como la bradicardizante de clo-

nidina fue: idazoxan > yohimbina > 5 metil urapidil y por el contrario ni el prazosín ni la cloroetilclonidina bloquearon las respuestas a clonidina. Dado que el idazoxan es un antagonista con gran afinidad por los receptores imidazólicos ⁵; la yohimbina por los alfa 2; el 5 metil urapidil por los alfa 1A ²⁰, la cloroetilclonidina por los alfa 1B ² y el prazosín por los alfa 1, estos resultados nos sugieren que las respuestas cardiovasculares por la administración icv de clonidina estarían mediadas por una población heterogénea de receptores imidazólicos, alfa 2 y alfa 1A.

En conclusión, las respuestas presora y bradicardizante de clonidina en ratas normotensas y conscientes estarían mediadas por receptores ubicados a nivel del sistema nervioso central y sería una población heterogénea de receptores adrenérgicos alfa 2, alfa 1A e imidazólicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brody, M.J., T.P. O'Neil y J.P. Porter (1984) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **6**: S727-30
2. Piascik, M.T., M.S. Sparks y T.A. Pruitt (1992) *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* **262**: 901-06
3. Wilson, V.G., C.M. Brown y J.C. Mc Grath (1991) *Exp. Physiology* **76**: 317-346
4. Bousquet, P., J. Feldman y J.J. Schwartz (1984) *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* **230**: 232-6
5. Boyajian, C.L. y F.M. Leslie (1987) *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* **241**: 1092-9
6. Ruffolo, R.R., J.R. Andrew, J. Nichols, M. Jeffrey, M. Stadel y J.P. Hieble (1991) *Pharmacol. Reviews* **43**: 475-505
7. Bousquet, P., P.G. Guertzenstein (1973) *Br. J. Pharmacol.* **49**: 573-9
8. Ernsberger, P., M.P. Meeley, J.J. Mann (1987) *Eur. J. Pharmacol.* **134**: 1-13
9. Ernsberger, P., R. Giuliano, R.N. Willette (1990) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **253**: 408-18
10. Trolin, G. (1975) *Eur. J. Pharmacol.* **34**: 1-13
11. Kawasaki, H. y K. Takasaki (1986) *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* **236**: 810-8
12. Kawasaki, H. y K. Takasaki (1987) *Arch. Inter. Pharmacodyn. Ther.* **289**: 217-25
13. De Groot, J. (1959) *The rat forebrain in stereotaxic coordinates*. NV Noor-Hollandische Uitgevers Maatschappij, Amsterdam, pág. 24
14. Packard, K., L.A. Pohorecky y J. Brick (1984) *Neurosci. Meth.* **382**: 178-90
15. Van Zwieten, P.A., M.J.M.C. Thoolen y P.B.M.W.M. Timmermans (1984) *Hypertension* **6** (II): 28II
16. Timmermans, P.B.M.W.M. y P.A. Van Zwieten (1980) *Eur. J. Pharmacol.* **63**:199-202
17. Gutkind, J.S., M.G. Kazanietz y M.A. Enero (1986) *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* **332**: 370-5
18. Ricci, D., C.A. Taira y M.A. Enero (1992) *Eur. J. Pharmacol.* **212**: 195-200
19. Sanders, K.H. y I. Jurna (1985) *Eur. J. Pharmacol.* **110**: 181-90
20. Gross, G., G. Hanft y C. Rugevics (1988) *Eur. J. Pharmacol.* **151**: 333-5