



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

1231
8 de 8

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

EFEECTO POTENCIADOR DEL PROPRANOLOL SOBRE
EL BRONCOSPASMO ALERGICO EN COBAYOS

T E S I S

Que para obtener el Título de Especialidad de
NEUMOLOGÍA
presenta

DR. MARIO HUMBERTO VARGAS BICERBA



México, D. F.

Asesores: MOISES SELMAN LAMA
LUIS M. MONTAÑO RAMIREZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Resumen

Antecedentes	1
Hipótesis	9
Objetivos	10
Material y métodos	11
Resultados	18
Discusión	28
Conclusiones	31
Referencias	32

RESUMEN

Desde hace tiempo se sabe que el uso de propranolol en pacientes asmáticos favorece la aparición de broncospasmo e incrementa la severidad del mismo. Generalmente este efecto se ha atribuido a que el bloqueo adrenérgico beta ocasiona un predominio del tono parasimpático o adrenérgico alfa. Para corroborar si el sistema nervioso parasimpático, simpático o alguna prostaglandina estaban involucrados en este efecto del propranolol se diseñaron los siguientes experimentos. Cincuenta y cinco cobayos de uno u otro sexo fueron inmunizados por vía respiratoria mediante instilación intratraqueal de 2 mg de ovoalbúmina (OA) y 0.03 ml de vacuna de Bordetella pertussis diluidos en 0.4 ml de solución salina fisiológica. Dos semanas después los animales fueron nebulizados con OA 15 minutos diarios por 5 días. La administración intravenosa de 0.31 mg/Kg de OA a los cobayos sensibilizados produjo un broncospasmo del 17%. La administración de propranolol (3.1 mg/Kg) 30 minutos antes del reto antigénico produjo un efecto potenciador (broncospasmo del 79.5%) que fue estadísticamente significativo. La utilización de 2 mg/Kg de atropina (antagonista muscarínico), de 1 mg/Kg de zolertina (antagonista adrenérgico alfa) o de 3.1 mg/Kg de indometacina (inhibidor de la síntesis de prostaglandinas) no logró bloquear este efecto potenciador del propranolol. Sin embargo, la administración de 10 mg/Kg de indometacina produjo una disminución estadísticamente significativa de dicho efecto. Estos resultados demuestran que: 1) En este modelo experimental de asma el propranolol produce un aumento del broncospasmo muy semejante a como ocurre en humanos asmáticos. 2) Esta potenciación no es debida a la participación del sistema nervioso parasimpático o adrenérgico alfa ni a la producción de prostaglandinas o tromboxanos. 3) Es probable que esta potenciación se deba a que el bloqueo del sistema relajador adrenérgico beta permite que el broncospasmo inducido por el reto antigénico se manifieste con mayor intensidad.

ANTECEDENTES

El asma bronquial se ha definido clásicamente como una enfermedad en la que existe una respuesta traqueobronquial exagerada a diversos estímulos, que se manifiesta por un estrechamiento generalizado de las vías aéreas cuya severidad cambia en forma espontánea o debido al tratamiento (1).

Esta definición enfoca el aspecto fisiopatológico básico del asma bronquial, es decir, la hiperreactividad del músculo liso traqueobronquial a múltiples estímulos.

Los factores desencadenantes de una crisis asmática pueden ser de tipo inmunológico o no inmunológico. En el primer caso ocurre una reacción de hipersensibilidad inmediata que causa broncospasmo en sujetos atópicos que se exponen al alérgeno específico. Este fenómeno se debe a que el sujeto afectado produce una respuesta inmunológica, mediada generalmente por IgE, en contra de uno o varios antígenos (2). El principal destino de la IgE es fijarse a los receptores para Fc localizados en la membrana superficial de las células cebadas. Tiempo después, cuando el individuo inhala nuevamente el antígeno, éste se fija a dos moléculas de IgE en las células cebadas de la mucosa y submucosa de las vías aéreas (3). Este acoplamiento provoca ingreso de Ca^{++} al in-

terior de la célula, el cual a su vez activa diversos sistemas celulares, contándose entre ellos una enzima denominada fosfolipasa A2, cuya función es liberar ácido araquidónico de la membrana celular (5,6).

Dentro del citoplasma el ácido araquidónico puede ser metabolizado por el sistema enzimático de la ciclooxigenasa para formar prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI₂) o tromboxanos (TX); si es captado por el sistema enzimático de la lipooxigenasa puede entonces producir leucotrienos (LT) y otros derivados con acción biológica (fig. 1) (7,8). Si bien existen prostaglandinas con notable efecto broncoconstrictor, como la PGD₂ y la PGF_{2α} (9), al parecer en el paciente asmático predomina la biosíntesis de leucotrienos (10,11), la mayoría de los cuales (LTC₄, LTD₄ y LTE₄, que en conjunto constituyen la SRS-A [12]) poseen un efecto broncoconstrictor muy potente (13,14). Además de la producción y liberación de estos metabolitos del ácido araquidónico, la célula cebada responde al estímulo antigénico específico con la exocitosis de los gránulos intracitoplásmicos que contienen mediadores químicos preformados como histamina, factor quimiotáctico de neutrófilos, etc. (15).

Entre los factores no inmunológicos las infecciones respiratorias virales pueden iniciar una crisis asmática, especialmente en niños, siendo en ocasiones éste el primer dato de la condición asmática (16). Los principales agentes son los virus sincicial respiratorio, parainfluenza, rinovirus,

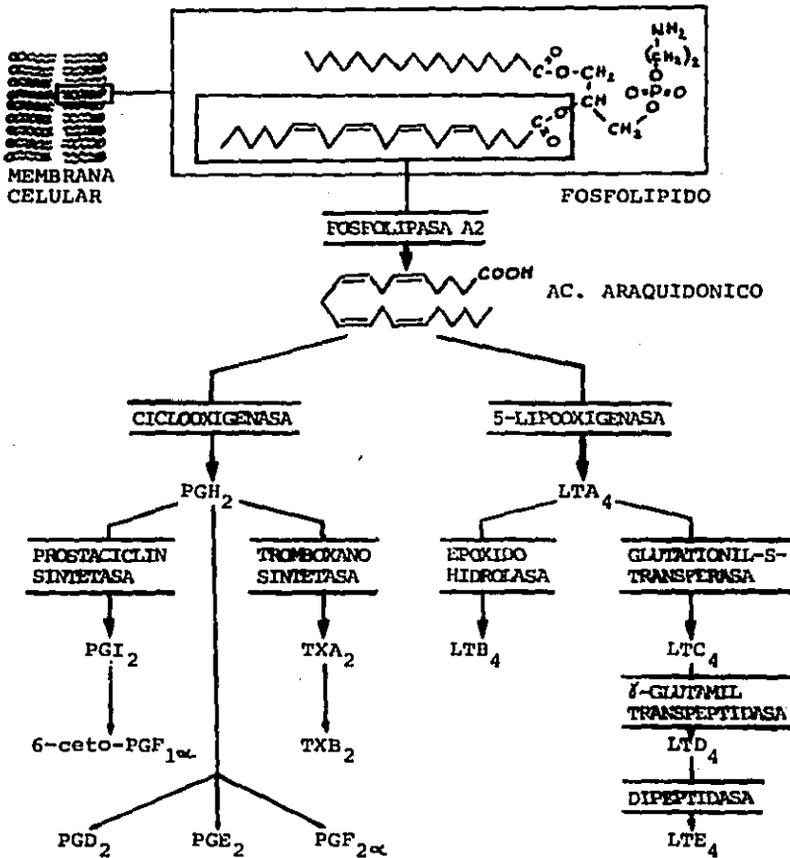


FIGURA 1. Principales vías metabólicas del ácido araquidónico. Una vez liberado de la membrana celular por la fosfolipasa A2, el ácido araquidónico puede ser metabolizado por el sistema enzimático de la ciclooxigenasa para producir prostaglandinas y tromboxanos o por el de la 5-lipooxigenasa para originar leucotrienos.

virus de la influenza, adenovirus y coronavirus (17). Entre los mecanismos postulados para explicar este efecto se menciona que el daño del epitelio respiratorio provoca exposición de los receptores de irritación situados entre las células ciliadas, lo que determina una disminución del umbral de estimulación de los mismos y un aumento en la posibilidad de desencadenar espasmo traqueobronquial por vía refleja vagal (18,19). Se ha demostrado que la presencia de algunos tipos de virus (20), así como de H. influenzae (21), produce alteraciones funcionales en los receptores adrenérgicos que podrían explicar la aparición de broncospasmo.

El ejercicio (22) y el aire frío (23) son factores que con mucha frecuencia desencadenan broncoconstricción en sujetos asmáticos. El mecanismo inicial parece ser un aumento en la pérdida de agua de las vías aéreas con cambios osmóticos en la delgada capa de líquido que recubre al epitelio traqueobronquial (24). El mecanismo final por el cual este cambio de osmolaridad provoca broncospasmo se desconoce.

La inhalación de contaminantes aéreos (ozono, SO_2 , NO_2) provoca en algunos sujetos crisis asmáticas cuyo mecanismo de producción se supone que es la estimulación de los receptores de irritación con reflejo vagal subsecuente (25).

La variedad clínica de asma denominada asma nocturna se ha intentado correlacionar a variaciones circadianas de catecolaminas y AMP cíclico, aunque hasta el momento su importan-

cia etiológica no se ha establecido con certeza (26,27).

En algunos pacientes asmáticos sobreviene broncospasmo al experimentar emociones intensas con risa, llanto o angustia, lo cual se debe probablemente a una descarga parasimpática directa (28).

Ciertos medicamentos son capaces de desencadenar broncospasmo en algunos pacientes asmáticos. Entre ellos destacan en forma importante los antiinflamatorios no esteroidales (29) y los bloqueadores adrenérgicos β (30). La indometacina, la aspirina, los derivados del ácido propiónico y los fenamatos son capaces de bloquear la síntesis de prostaglandinas (31), y se considera que su efecto broncoconstrictor en pacientes asmáticos es debido a que "desvían" el metabolismo del ácido araquidónico hacia la producción de leucotrienos (32).

Se ha observado que el uso de propranolol favorece en pacientes asmáticos la aparición de broncospasmo e incrementa la severidad del mismo (30,33). Asimismo, en modelos experimentales de asma en perros se ha encontrado que el propranolol produce una potenciación del broncospasmo inducido por el antígeno específico (34).

Para comprender el mecanismo por el cual se lleva a cabo este efecto del propranolol hay que recordar que el calibre de las vías aéreas del ser humano está modulado, entre otras cosas, por la influencia de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La inervación simpática abarca incluso

hasta la sexta generación bronquial y su influencia está determinada por la estimulación que produce sobre dos tipos de receptores: a) receptores adrenérgicos α , cuya importancia en el ser humano parece ser escasa, siendo su mecanismo de acción la disminución del AMP cíclico intracelular, lo cual provoca broncoconstricción por efecto directo sobre el músculo liso bronquial o por liberación de mediadores químicos de la célula cebada, y b) receptores adrenérgicos β , los cuales promueven la conversión de ATP en AMP cíclico gracias a su actividad de adenilato ciclasa, logrando así un efecto broncodilatador (fig. 2) (35,36).

La inervación parasimpática incluye hasta la novena generación bronquial y su efecto sobre la musculatura traqueo-bronquial es de tipo constrictor mediante la elevación del GMP cíclico (35,36).

Si bien la inervación real abarca sólo algunas generaciones bronquiales, se ha comprobado la presencia de receptores α , β_2 y muscarínicos en toda la extensión de las vías aéreas. Ambos receptores adrenérgicos (α y β_2) son estimulados por las catecolaminas circulantes; sin embargo, se desconoce el papel de los receptores muscarínicos ya que no existe acetilcolina circulante (35).

Szentivanyi (37), en 1968, postuló que el efecto potenciador del propranolol era debido a la falta del sistema de relajación adrenérgico β . Posteriormente, otros autores sugirieron que este efecto se debía básicamente a que el blo-

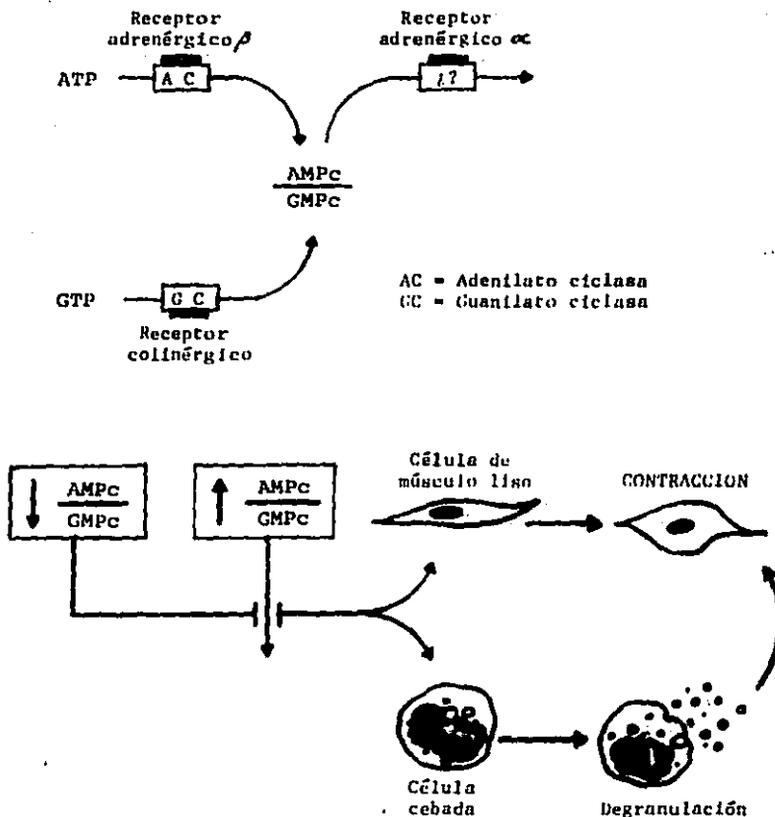


FIGURA 2. Regulación del tono del músculo liso traqueobronquial por los nucleótidos cíclicos. A. La relación AMPc/GMPc intracelular está regulada por diversos receptores. La estimulación de los receptores adrenérgicos beta la incrementa, mientras que la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa o colinérgicos la disminuye. B. En la célula muscular una disminución de la relación AMPc/GMPc provoca su contracción, mientras que en la célula cebada favorece la liberación de mediadores químicos que, a su vez, provocan también contracción muscular. El aumento de la relación AMPc/GMPc inhibe estos fenómenos.

queo adrenérgico β originaba un predominio de los sistemas parasimpático y adrenérgico α (38,39).

Sin embargo, en fecha reciente otros investigadores (34) encontraron que este mecanismo potenciador del propranolol no era tan simple como se había sugerido, ya que la administración del bloqueador ganglionar hexametonio a perros sensibilizados a Ascaris suum no antagonizaba este efecto potenciador, descartando la participación de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Por otra parte, se ha encontrado que en alrededor del 80% de los sujetos asmáticos atópicos la atropina bloquea el broncospasmo inducido por propranolol, habiéndose sugerido que en el 20% restante el mecanismo probable estaba relacionado a la producción de leucotrienos o prostaglandinas (40).

HIPOTESIS

1. En un modelo de asma alérgica en cobayos la administración de propranolol produce un efecto potenciador del broncospasmo inducido por el antígeno específico.
2. El aumento de la actividad de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático no es la causa del efecto potenciador del propranolol.
3. Los metabolitos del ácido araquidónico (PG y LT) son en parte responsables de la potenciación que produce el propranolol.

OBJETIVOS

1. Demostrar que el propranolol causa un incremento significativo de la intensidad y duración del broncospasmo inducido por ovoalbúmina en cobayos sensibilizados a la misma.
2. Evaluar si la administración de atropina, zolertina o indometacina produce alguna modificación de la respuesta producida por el propranolol en cobayos sensibilizados a ovoalbúmina.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 55 cobayos Hartley de ambos sexos, de 400 a 500 g de peso, los cuales fueron sensibilizados a ovoalbúmina (OA) según el método diseñado recientemente en nuestro laboratorio (41). La sensibilización se efectuó mediante anestesia con éter, incisión longitudinal en el cuello y separación por planos hasta identificar tráquea, dentro de la cual se inyectó una suspensión de 2.0 mg de OA mas 0.03 ml de vacuna de Bordetella pertussis inactivada por calor, ambas disueltas en solución salina fisiológica en cantidad suficiente para 0.4 ml, y finalmente cierre de piel con seda 00. Dos semanas después los cobayos se colocaron diariamente 15 minutos durante una a dos semanas en una cámara de acrílico (70 x 30 x 54 cm) y se sometieron a la inhalación de aerosoles de OA producidos por un nebulizador Bennett US-1 con una concentración inicial de OA de 3 mg/ml, con partículas nebulizadas de 7 a 9 micras de diámetro y con una velocidad de 2 ml/min (fig. 3).

Una vez finalizado el periodo de sensibilización los animales fueron estudiados de la siguiente manera (fig. 4). Bajo anestesia con 0.35 mg/Kg de pentobarbital sódico (Lab. S.K. & F.) por vía intraperitoneal se practicó incisión en

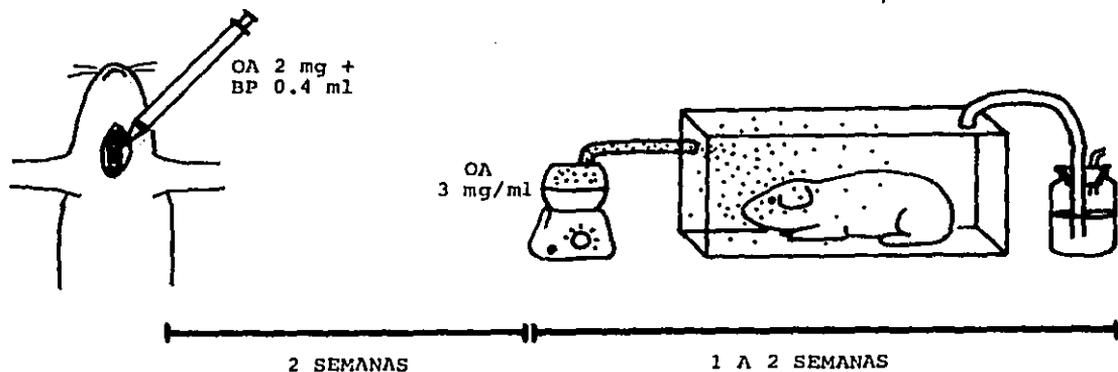


FIGURA 3. Método de inmunización respiratoria. Dos semanas después de la aplicación intratraqueal del antígeno (OA) y el adyuvante (*Bordetella pertussis*) los animales fueron sometidos 15 minutos diarios a la inhalación de aerosoles de OA durante 1 a 2 semanas. Con este procedimiento las vías aéreas de los cobayos quedan sensibilizadas a la OA y presentan constricción al aplicarles el antígeno por vía intravenosa.

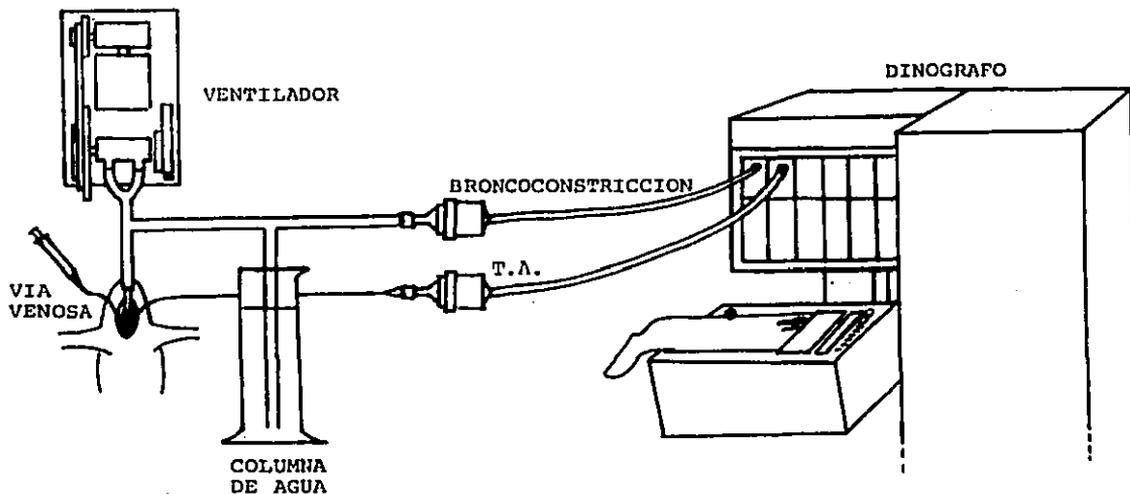


FIGURA 4. Método de registro de la presión de inflación y la tensión arterial. La presión que el volumen corriente genera durante la inflación pulmonar es captada por un transductor y convertida en registro por el dinógrafo. La columna de agua sirve como amortiguador de la presión. La T.A. de la carótida se registra continuamente. A través de la vía venosa se efectuó la aplicación de todos los fármacos.

el cuello y disección de tráquea, yugular y carótida, las cuales fueron canuladas con sondas de polietileno (diámetro interno 1.77 mm, 0.38 mm y 0.28 mm, respectivamente). Los animales fueron ventilados mecánicamente con una Bomba Palmer a 60 respiraciones por minuto con un volumen corriente de 1 ml/100 g de peso corporal. La resistencia pulmonar a la inflación (broncospasmo) que desarrollaron los animales al enfrentarlos al reto antigénico fue medida por el método de Konzett y Rössler modificado (42). El broncospasmo fue medido con un transductor de presión Beckman 4-327-0129 y fue evaluado comparándolo con el 100% de obstrucción obtenido con la oclusión total de la sonda endotraqueal (fig. 5).

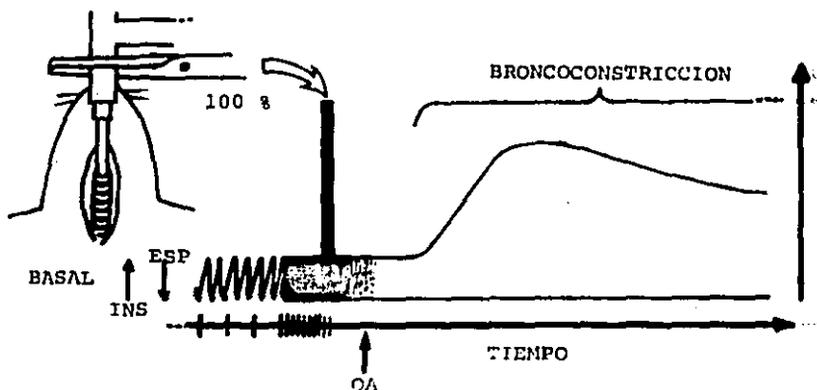


FIGURA 5. Esquema del registro obtenido durante la broncoconstricción. El pinzamiento de la sonda endotraqueal por algunos segundos registra el equivalente del 100% de obstrucción.

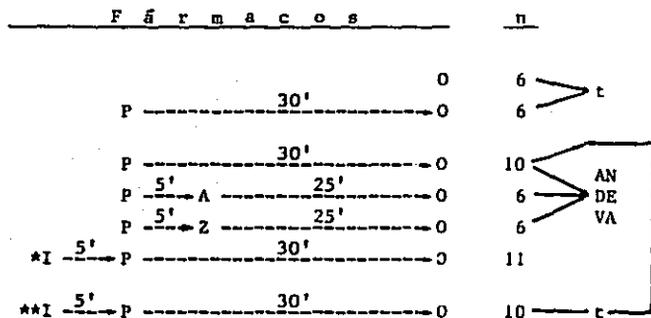
La presión arterial de la carótida se registró continuamente mediante un transductor de presión Beckman 4-327-0129. Todos los registros se efectuaron con un Dinógrafo Beckman de seis canales.

Todos los animales recibieron 40 UI/Kg de heparina (Lab. 20th Century Chem.) y 0.06 mg/Kg de bromuro de pancuronio (Lab. Organon).

En todos los animales el reto antigénico se llevó a cabo con 0.31 mg/Kg de OA. Se estudió: a) el efecto del propranolol (3.1 mg/Kg) aplicado 30 minutos antes del reto antigénico, y b) las modificaciones de este efecto administrando atropina (2.0 mg/Kg) y zolertina (1.0 mg/Kg) 5 minutos después del propranolol, e indometacina (3.1 mg/Kg y 10 mg/Kg) 5 minutos antes del propranolol. En el cuadro 1 se muestra la distribución de estos grupos. Todas las sustancias fueron administradas por vía intravenosa a través de la yugular.

La indometacina (Lab. Sigma) se disolvió en etanol (concentración final del etanol de 3.1%) adicionando 0.33 mg de Na_2CO_3 por miligramo de indometacina. El propranolol (Lab. Sigma), la atropina (Lab. Sigma), la zolertina (Lab. Miles) y la ovoalbúmina (Lab. Baker) se disolvieron en solución salina fisiológica. Todos los reactivos fueron preparados el mismo día de su aplicación y conservados mientras tanto en condiciones de almacenamiento adecuadas para cada uno de ellos.

CUADRO 1. Grupos de cobayos estudiados. Se muestra la secuencia de aplicación de los fármacos, el número de animales que integra cada grupo, y el análisis estadístico practicado.



O = 0.31 mg/Kg de ovoalbúmina Z = 1.0 mg/Kg de zolertina
 P = 3.1 mg/Kg de propranolol *I = 3.1 mg/Kg de indometacina
 A = 2.0 mg/Kg de atropina **I = 10.0 mg/Kg de indometacina

Para la evaluación de los registros se consideró tiempo 0 al inicio de la respuesta obtenida.

Los datos fueron analizados a través del área bajo la curva mediante el método de la regla trapezoidal, subdividiendo a los registros en intervalos de 0 a 1, 1 a 3, 3 a 5, 5 a 15 y 15 a 30 minutos (fig. 6). La comparación estadística del grupo que sólo recibió OA con el grupo que recibió propranolol y OA se efectuó mediante la prueba de t de Student. La comparación de este último grupo con los grupos que recibieron además atropina, zolertina e indometacina se realizó mediante análisis de varianza por cada intervalo de tiempo y, en caso necesario, t de Student.

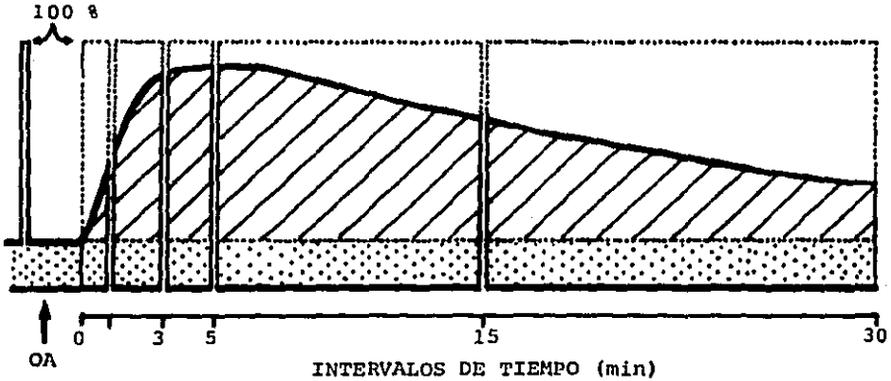


FIGURA 6. Estudio del registro de broncoconstricción. En cada uno de los intervalos de tiempo se descartó el área de la presión de inflación basal (zona punteada), y el área restante - (zona con diagonales) se comparó con el área que correspondiera al 100% de obstrucción (zona limitada por los rectángulos-punteados).

RESULTADOS

En el cuadro 2 se muestran los resultados obtenidos en cada uno de los grupos.

La administración de 0.31 mg/Kg de OA a los cobayos sensibilizados produjo un broncospasmo del 17.2% al primer minuto, el cual mostró una tendencia a la disminución a través del tiempo (fig. 7B y 8).



FIGURA 7. Efecto del propranolol sobre el broncospasmo inducido por ovalbúmina. Como se puede observar, la aplicación de 3.1 mg/Kg de propranolol antes del reto antigénico produjo un broncospasmo mucho mayor (A) que el causado por el reto antigénico simple (B).

La aplicación de un antagonista adrenérgico β (3.1 mg/Kg de propranolol) 30 minutos antes del reto antigénico produjo un incremento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de la respuesta a la misma dosis de OA (fig. 7A y 8). Este efecto potenciador del propranolol consistió en un aumento de hasta casi cinco veces ($84 \pm 10\%$) la intensidad del broncospasmo, así como en una mayor duración del mismo.

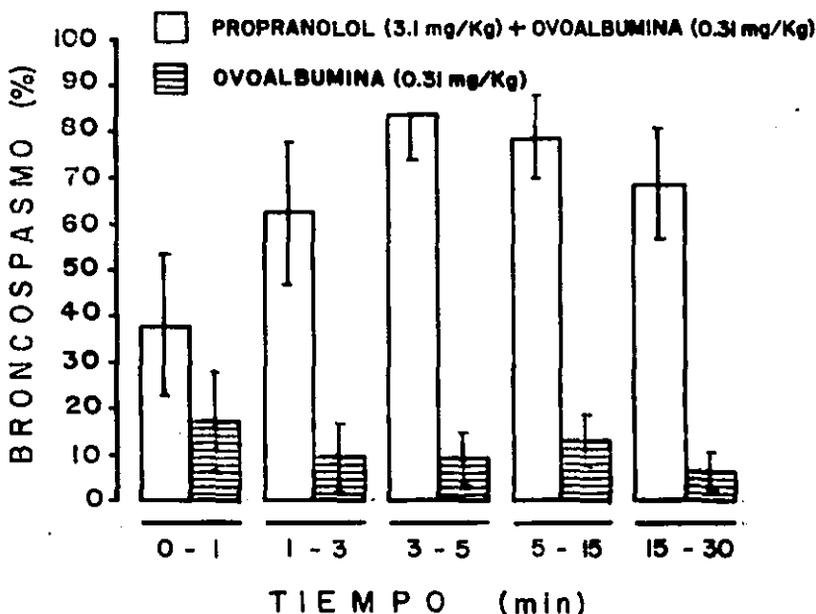


FIGURA 8. Efecto del propranolol sobre el broncospasmo inducido por ovoalbúmina. La administración de propranolol (barras blancas) causó un incremento de la intensidad del broncospasmo inducido por ovoalbúmina (barras rayadas). Excepto en el primer intervalo de tiempo, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

CUADRO 2. Broncospasmos obtenidos en cada grupo de cobayos. Los valores corresponden al promedio y, entre paréntesis, a la desviación estándar.

<u>Grupo</u>	<u>n</u>	<u>0 a 1 minuto</u>	<u>1 a 3 minutos</u>	<u>3 a 5 minutos</u>	<u>5 a 15 minutos</u>	<u>15 a 30 minutos</u>
O	6	17.17 (26.45)	9.40 (18.16)	9.07 (14.17)	12.93 (13.80)	6.28 (10.19)
P + O	6	37.87 (37.32)	62.28 (37.52)	83.97 (27.48)	78.67 (21.71)	68.65 (29.39)
P + O	10	59.24 (21.52)	79.67 (25.55)	81.46 (20.78)	73.46 (24.53)	69.69 (27.67)
P + A + O	6	43.83 (37.66)	60.53 (44.09)	59.33 (40.56)	51.78 (37.14)	47.50 (41.24)
P + Z + O	6	61.92 (14.17)	85.58 (9.07)	77.82 (17.67)	68.48 (22.89)	66.45 (26.02)
*I + P + O	11	32.07 (30.82)	38.86 (32.17)	44.40 (38.44)	56.03 (37.63)	66.83 (39.98)
**I + P + O	10	15.56 (17.62)	9.77 (12.01)	8.54 (10.00)	20.14 (17.93)	24.94 (23.03)

O = 0.31 mg/Kg de ovoalbúmina

A = 2.0 mg/Kg de atropina

*I = 3.1 mg/Kg de indometacina

P = 3.1 mg/Kg de propranolol

Z = 1.0 mg/Kg de zolertina

**I = 10.0 mg/Kg de indometacina

Con el objeto de investigar la participación del sistema nervioso parasimpático en esta respuesta potenciadora del propranolol se utilizó sulfato de atropina (2.0 mg/Kg) como antagonista de los receptores muscarínicos. Si bien en la figura 9 se aprecia que la administración de atropina 5 minutos después del bloqueador adrenérgico β produjo una leve disminución en la intensidad del broncospasmo, ésta no resultó significativa a ningún intervalo de tiempo al hacer la comparación con el grupo control de propranolol mas OA. En la figura 10 se muestra un registro típico de este grupo.

De igual forma, al estudiar la influencia del sistema nervioso simpático empleando clorhidrato de zolertina como bloqueador de los receptores adrenérgicos α se encontró, como se puede observar en la figura 9, que el comportamiento del grupo con zolertina fue muy similar al del grupo control tanto en la intensidad como en la duración del broncospasmo, no habiendo significancia estadística. En la figura 11 se muestra un registro típico de este grupo.

Para analizar si el efecto potenciador del propranolol estaba mediado por prostaglandinas, se utilizó indometacina como inhibidor de su biosíntesis. A dosis de 3.1 mg/Kg de indometacina las respuestas de los cobayos fueron muy heterogéneas, produciéndose tres patrones diferentes (fig. 12). El primero de ellos (fig. 12A) muestra un bloqueo casi total del efecto potenciador del propranolol, mientras que el segundo (fig. 12B) consistió en un bloqueo inicial del broncospasmo,

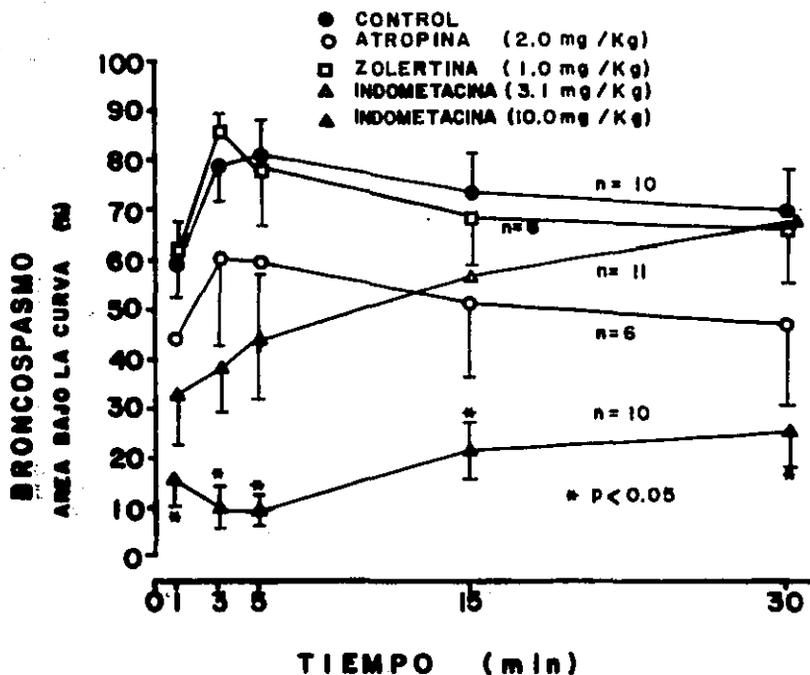
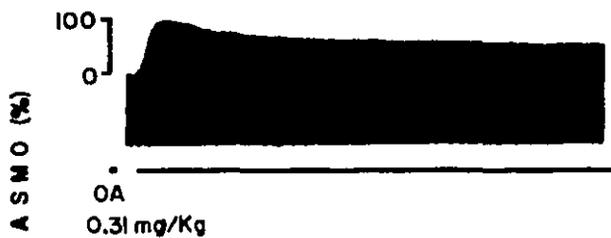


FIGURA 9. Acción de los diferentes fármacos sobre el efecto potenciador del propranolol. El grupo control corresponde al grupo que sólo recibió propranolol antes del reto antigénico, mientras que el resto de los grupos recibieron además los fármacos señalados. El análisis de varianza de los primeros tres grupos no mostró diferencia estadística. El grupo que recibió 3.1 mg/Kg de indometacina no se incluyó debido a la gran variabilidad de las respuestas. A dosis de 10 mg/Kg la indometacina causó una disminución significativa (* $p < 0.05$) del broncospasmo con respecto al grupo control.

PROPRANOLOL



2 min

PROPRANOLOL + ATROPINA

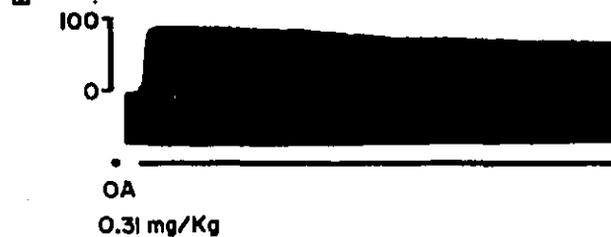


FIGURA 10. Efecto de la atropina. La administración de 2.0 mg/Kg de sulfato de atropina no modificó el efecto potenciador del propranolol.

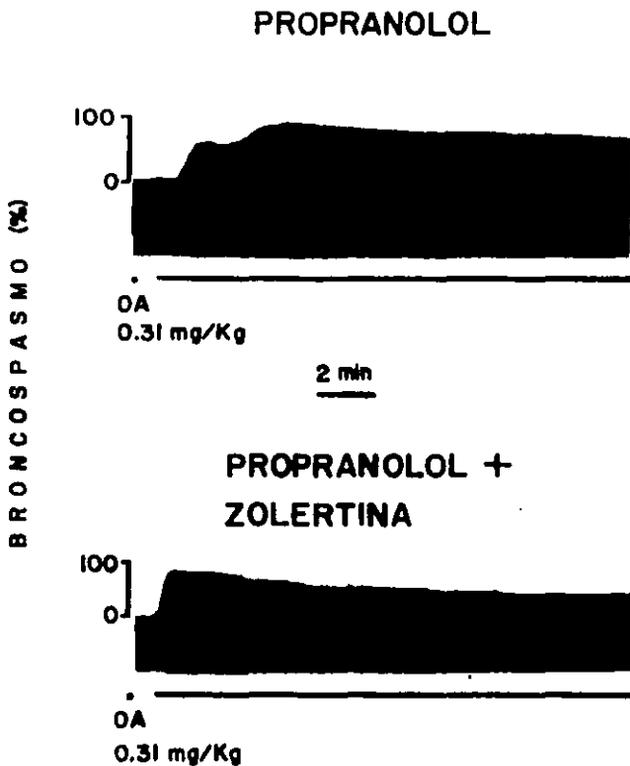


FIGURA 11. Efecto de la zolertina. La administración de 1.0 mg/Kg de clorhidrato de zolertina no modificó en forma importante el efecto potenciador del propranolol.

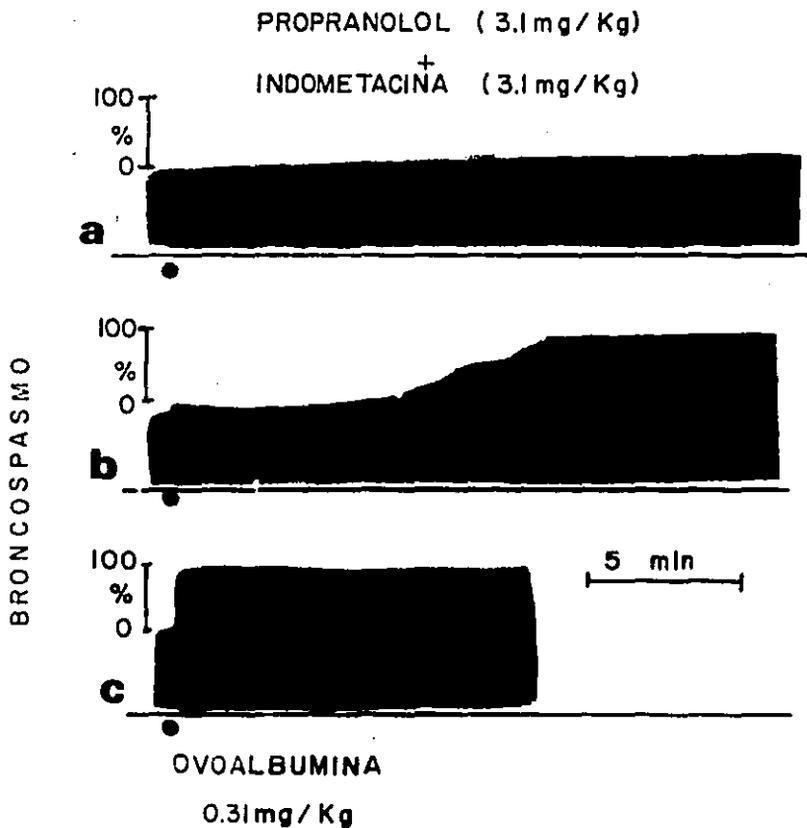


FIGURA 12. Efecto de la Indometacina. A dosis de 3.1 mg/Kg la indometacina produjo modificaciones muy heterogéneas del efecto-potenciador del propranolol (ver texto).

seguido de un incremento paulatino hasta alcanzar el 100% de obstrucción de las vías aéreas. Finalmente, el tercer patrón de respuesta (fig. 12C) consistió en un espasmo del 100% casi desde su inicio, manteniéndose así durante todo el registro. De los 11 cobayos utilizados en este grupo, tres (27%) mostraron el primer patrón de respuesta, tres más (27%) el segundo y cinco (46%) el tercero.

El análisis de este grupo en conjunto muestra que la intensidad del broncospasmo es menor que la del control en su inicio, alcanzando la misma intensidad a los 30 minutos (fig. 9).

En vista de los resultados obtenidos con este último grupo se decidió incrementar la dosis de indometacina a 10 mg/Kg. Se encontró que en todos los intervalos de tiempo la indometacina a esta dosis tenía un efecto inhibitorio de la potenciación causado por el propranolol (fig. 9), alcanzando valores estadísticamente similares a los del reto antigénico simple (fig. 13).

Con el objeto de corroborar que este efecto bloqueador del espasmo no se debía a una inmunización defectuosa de los cobayos o a deterioro de los mismos se aplicó una dosis mayor de OA (1.0 mg/Kg) al término del registro útil, encontrando que todos los animales presentaban broncospasmo del 100%.

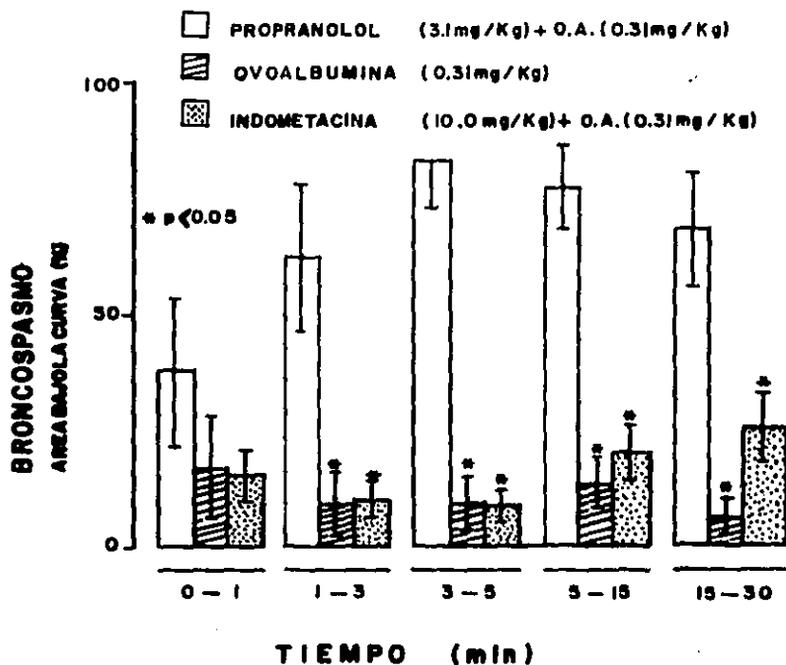


FIGURA 13. Efecto de la indometacina. A dosis de 10 mg/Kg la indometacina produjo una inhibición casi completa de la potenciación causada por el propranolol, la cual resultó estadísticamente significativa (*p < 0.05).

DISCUSION

Nuestros resultados en este modelo de asma inmunológica en cobayos corroboran el hecho de que el propranolol produce un efecto potenciador del broncospasmo inducido por OA, lo cual resulta muy similar a lo que ocurre en el paciente asmático (30,33).

Tradicionalmente se aceptaba que el mecanismo responsable de este efecto era la falta del sistema de relajación adrenérgico β , con el predominio subsecuente del sistema parasimpático y del sistema adrenérgico α (38,39).

Para explorar la validez de esta hipótesis se bloqueó a los receptores colinérgicos de las vías aéreas mediante la aplicación de sulfato de atropina y a los receptores adrenérgicos α con clorhidrato de zolertina, encontrándose que en ambos casos no había una diferencia estadísticamente significativa del efecto potenciador del propranolol, lo cual indica que en este modelo ni el sistema nervioso parasimpático ni el sistema adrenérgico α desempeñan un papel importante en dicho efecto. Estos resultados concuerdan con los datos experimentales de otros investigadores (34) que demuestran que la administración de un bloqueador ganglionar (hexametonio) no fue capaz de revertir el efecto potenciador del propranolol en perros Basenji-Greyhound sensibilizados

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 29 -

a Ascaris suum.

Por otra parte, otros autores (40) postularon que uno de los mecanismos responsables de este efecto del propranolol era la producción de PG o LT. Con el objeto de corroborar si algún derivado del ácido araquidónico está involucrado en esta respuesta al propranolol utilizamos indometacina. Se encontró que a dosis de 3.1 mg/Kg la indometacina no era capaz de modificar en forma significativa el efecto del propranolol, si bien se pudo observar que las respuestas fueron muy heterogéneas, variando desde aquellas en que prácticamente se bloqueaba el efecto potenciador del propranolol hasta aquellas en que incluso había una mayor intensidad de la potenciación.

Se ha demostrado que la indometacina, además de bloquear a la ciclooxigenasa a dosis bajas, es capaz de bloquear a la lipooxigenasa a dosis altas, habiéndose confirmado esto último por medición directa de PG y LT en cultivos celulares (43) y por datos sugestivos en estudios de cadenas traqueales de cobayo (44) y de cobayos in vivo (45).

En el presente estudio la gran variabilidad de las respuestas obtenidas al emplear 3.1 mg/Kg de indometacina pudiera deberse a que en algunos animales la indometacina quizás bloqueó predominantemente a la ciclooxigenasa, mientras que en otros también alcanzó a bloquear a la 5-lipooxigenasa. En el primer caso el bloqueo preferente de la ciclooxigenasa causaría un incremento del broncospasmo por inhi-

bición de la síntesis de prostaglandinas broncodilatadoras como la PGI₂ y la PGE₂ (46) o por desviación del ácido araquidónico hacia la vía de la lipooxigenasa (47). En el caso de que también la 5-lipooxigenasa resultara bloqueada la falta de producción de leucotrienos causaría una disminución o abolición del broncospasmo.

Algunos autores (48) encontraron que en tiras de parénquima pulmonar de cobayo la indometacina a dosis bajas no modificaba el efecto contráctil de los leucotrienos. Sin embargo, recientemente Sirois y colaboradores (49) demostraron que la administración de dosis altas de indometacina 10 minutos antes de la adición de leucotrienos A₄, B₄, C₄, D₄ y E₄ bloqueaba el efecto contráctil de éstos sobre las tiras de parénquima pulmonar, por lo cual sugirieron que este efecto inhibidor de la indometacina puede deberse en parte a una acción directa de la misma. Este pudiera constituir un mecanismo adicional por el cual la indometacina a dosis altas bloquea el efecto potenciador del propranolol.

En resumen, nuestros resultados indican que el efecto potenciador del propranolol no es debido a la participación del sistema nervioso parasimpático o adrenérgico α ni a la producción de prostaglandinas o tromboxanos. Este efecto del propranolol pudiera explicarse por la simple ausencia del sistema de relajación traqueobronquial adrenérgico β que permitiría que el broncospasmo inducido por el reto antigénico se manifieste con mayor intensidad, si bien no podemos descartar que esté involucrada una mayor producción de leucotrienos.

CONCLUSIONES

1. La administración de propranolol a cobayos sensibilizados produce un efecto potenciador del broncospasmo inducido por ovoalbúmina.
2. La atropina (2.0 mg/Kg), la zolertina (1.0 mg/Kg) y la indometacina (3.1 mg/Kg) no bloquean el efecto potenciador del propranolol.
3. La indometacina a dosis de 10 mg/Kg produce una disminución estadísticamente significativa del efecto potenciador del propranolol.

REFERENCIAS

1. Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases, American Thoracic Society. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 85:762-768, 1962
2. Wells JV. Immune mechanisms in tissue damage. I. Antibody-mediated tissue injury. En: *Basic and Clinical Immunology*. Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV (editores). Lange Medical Publications, California, 1982
3. König MW. Mediators in asthma. Abstracts Interasma Mexico, Octubre 21-25, 1984
4. Ishizaka T, Foreman JC, Sterk AR, Ishizaka K. Induction of calcium influx across the rat mast cell membrane by bridging IgE receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:5858-5862, 1979
5. Walsh CE, De Chatalet LR, Clifton FH, Wykle RL, Waite M. Mechanism of arachidonic acid release in human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Acta* 750:32-40, 1983
6. Jakschik BA, Sun FF, Lee L, Steinhoff MM. Calcium stimulation of a novel lipooxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 95:103-110, 1980

7. Flower RJ. Prostaglandin metabolism in the lung. En: Metabolic Functions of the Lung. Backle YS, Vane JR (editores). Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1977
8. Goetzl EJ, Payan DG, Goldman DW. Immunopathogenic roles of leukotrienes in human diseases. J Clin Immunol 4:79-84, 1984
9. Hyman AL, Spannhake EW, Kadowitz PJ. Prostaglandins and the lung. Am Rev Respir Dis 117:111-132, 1978
10. Yen SS, Morris HG. An imbalance of arachidonic acid metabolism in asthma. Biochem Biophys Res Comm 103:774-779, 1981
11. Morris HG. Concepts regarding formation, action and pharmacologic inhibition of arachidonic acid metabolites in asthma. J Asthma 20(S-1):15-21, 1983
12. Piper PJ. Leukotrienes: possible mediators in bronchial asthma. Eur J Respir Dis 64(S-129):45-64, 1983
13. Dahlén SE, Hedquist P, Hammarström S, Samuelsson B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. Nature 288:484-486, 1980
14. Jones TR, Davis C, Daniel EE. Pharmacological study of the contractile activity of leukotriene C₄ and D₄ on isolated human airway smooth muscle. Can J Physiol Pharmacol 60:638-643, 1982
15. Axelrodt J, Hirata F. Phospholipid methylation and the receptor-induced release of histamine from cells. TIPS 3:156-162, 1982

16. Stempel DA, Boucher RC. Respiratory infection and airway reactivity. *Med Clin North Am* 65:1045-1053, 1981
17. Bonner JR. The epidemiology and natural history of asthma. *Clin Chest Med* 5:557-565, 1984
18. Empey DW, Laitineu IA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 113:131- , 1976
19. Barnes PJ. Pathogenesis of asthma: a review. *J Roy Soc Med* 76:580-586, 1983
20. Busse W, Reed CE. In vitro studies on the mechanism of respiratory virus-induced asthma. *Chest* 75(S-2):234-235, 1979
21. Schreurs AJM, Nijkamp FP. Haemophilus influenzae and the beta-adrenergic system: a review. *Vet Res Comm* 8:1-5, 1984
22. McFadden ER Jr, Ingram R Jr. Exercise-induced airway obstruction. *Annu Rev Physiol* 45:453-463, 1983
23. O'Byrne PM, Ryan G, Morris M, McCormack D, Jones NL, Morse JL, Hargreave FE. Asthma induced by cold air and its relation to nonspecific bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 125:281-285, 1982
24. Hahn A, Anderson SD, Norton AR, Black JL, Fitch KD. A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 130:575-579, 1984

25. Sheppard D, Wong WS, Uehara CF, Nadel JA, Boushey HA. Lower threshold and greater bronchomotor responsiveness of asthmatic subjects to sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 122:873-878, 1980
26. Hetzel MR. A more logical approach to asthma. *Postgrad Med J* 60:201-207, 1984
27. Barnes PJ, Fitzgerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *N Eng J Med* 303:263-267, 1980
28. McFadden ER Jr, Luparello T, Lyons H. The mechanism of action of suggestion in the induction of acute asthma attacks. *Psychosom Med* 31:134-143, 1969
29. Giraldo B, Blumenthal MN, Spink WW. Aspirin intolerance and asthma: a clinical and immunological study. *Ann Intern Med* 71:479-496, 1969
30. McNeill RS. Effect of a beta-adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* 2:1101-1102, 1964
31. Humes JL, Sadowski S, Galavage M, Coldenberg M, Subers E, Kuehl AF, Bonney RJ. Pharmacological effects of non-steroidal antiinflammatory agents on prostaglandin and leukotriene synthesis in mouse peritoneal macrophages. *Biochem Pharmacol* 33:2319-2322, 1983
32. Fish JE, Ankin NG, Adkinson NF Jr, Peterman VI. Indomethacin modification of immediate type immunologic airway response in allergic asthmatic and non-asthmatic subjects: Evidence for altered arachidonic acid metabolism in asthma. *Am Rev Respir Dis* 123:609-614, 1981

33. McNeill RS, Ingram CG. Effect of propranolol on ventilatory function. *Am J Cardiol* 18:473-475, 1966
34. Hirshman CA, Downes H, Leon DA, Peters JE. Basenji-greyhound dog model of asthma: Pulmonary responses after β -adrenergic blockade. *J Appl Physiol* 51:1423-1427, 1981
35. Leff A. Pathophysiology of asthmatic bronchoconstriction. *Chest* 82(S-1):135-255, 1982
36. Goetter WE. The pathophysiology of asthma. Extrinsic influences other than immunologic. *Clin Chest Med* 5:589-598, 1984
37. Szentivanyi A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy* 42:203-227, 1968
38. Grieco MH, Pierson RN. Mechanism of bronchoconstriction due to beta adrenergic blockade. *J Allergy* 48:143-152, 1971
39. MacDonald AG, Ingram CG, McNeill RS. The effect of propranolol on airway resistance. *Br J Anaesth* 39:919-926, 1967
40. Okayama M, Yafuso N, Nogami H, Taguchi O, Iijama H, Miura M, Miki H, Inone, Takishima T. The mechanism of the propranolol-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 131:A7, 1985
41. Montaña L, Selman M, Paramo I. A new method for inducing acute allergic bronchoconstriction in guinea-pig: Advantages of respiratory immunization. *Am Rev Respir Dis* 131:A276, 1985

42. Schiantarelli S, Bongrani S, Folco G. Bronchospasm and pressor effects induced in the guinea-pig by leukotriene C₄ are probably due to release of cyclooxygenase products. Eur J Pharmacol 73:363-366, 1981
43. Levine L. Inhibition of the A-23187-stimulated leukotriene and prostaglandin biosynthesis of rat basophil leukemia (RBL-1) cells by non-steroidal anti-inflammatory drugs, antioxidants and calcium channel blockers. Biochem Pharmacol 32:3023-3026, 1983
44. Burka JF, Paterson NAM. Evidence for lipoxygenase pathway involvement in allergic tracheal contraction. Prostaglandins 19:499-515, 1980
45. Bonnet J, Thibaudeau D, Bessin P. The roles of the lipoxygenase and cyclooxygenase pathways in PAF-acether induced bronchospasm in the guinea-pig. PAF INSERM Symposium No.23. Elsevier Science Publishers BV, 1983
46. Leitch AG, Corey EJ, Austen KF, Drazen JM. Indomethacin potentiates the pulmonary response to aerosol leukotriene C₄ in the guinea-pig. Am Rev Respir Dis 128:639-643, 1983
47. Spannhake EW, Hyman AL, Kadowitz PJ. Bronchoactive metabolites of arachidonic acid and their role in airway function. Prostaglandins 22:1013-1026, 1981
48. Austen KF, Corey EJ, Drazen JM, Leitch AG. The effect of indomethacin on the contractile response of the guinea-pig lung parenchymal strip to leukotrienes B₄, C₄, D₄ and E₄. Br J Pharmacol 80:47-53, 1983

49. Sirois P, Chagnon M, Borgeat P, Vallerand P. Role of cyclooxygenase products in the lung action of leukotrienes A₄, B₄, C₄ and D₄. *Pharmacology* 31:225-236, 1985