

25



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

“RESPUESTA  $\alpha_1$ -ADRENERGICA EN ARTERIAS DE RATAS  
CON INSUFICIENCIA CARDIACA INDUCIDA POR INFARTO  
MIOCARDICO”

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A:  
**LILIANA CARMONA APARICIO**

ASESORES:

M. en C. LUISA MARTINEZ AGUILAR  
DR. RAFAEL VILLALOBOS MOLINA.

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

275084



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.

PASIMACION

DISCONTINUA.





UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Exposición de la administración en anteriores de rotar  
con insatisfacción, que tiene influencia en  
el estado económico"

que presenta el pasante: Liliana Carranza Graciano  
con número de cuenta: 0029825 - 0 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 14 de enero de 1992

PRESIDENTE Dr. Ricardo N. Hernández Man *Santana*

VOCAL Q. F. B. Mariela Mac Martínez *Mariela*

SECRETARIO M. C. Luisa Hernández Aguilar *L. H. A.*

PRIMER SUPLENTE M. C. Francisco López Peña *F. López*

SEGUNDO SUPLENTE Q. F. B. Guadalupe Ketzumi Castro *Ketzumi*

**Esta tesis fue desarrollada en la sección de Terapéutica Experimental del Departamento de Farmacología y Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.**

**Fue dirigida por la M. en C. Luisa Martínez Aguilar y el Dr. Rafael Villalobos Molina.**

**“Ser joven es tener  
ideales y luchar  
hasta lograrlos,  
es soñar en el futuro  
por el cual trabajamos  
arduamente,  
es tener siempre:  
algo que hacer,  
algo que crear,  
algo que dar,  
y sobre todo  
mucho que amar”**

**A mis Padres:**

**Adela Aureliana Aparicio Marquez y**

**Manuel Nabor Carmona Blanco.**

**Que desde corta edad, me enseñaron, que la vida esta llena de adversidades y la única manera de vencerlas es con trabajo, amor y fe.**

**¡Gracias!**

**A mis asesores:**

**M. en C. Luisa Martínez Aguilar y**

**Dr. Rafael Villalobos Molina.**

**Por su tiempo brindado para la realización de este trabajo, paciencia y dedicación, así como por orientarme en mi vida profesional.**

**¡Gracias!**



## **DEDICATORIAS**

**Con mucho cariño a mis  
hermanas:**

**Miri, Ale y Caro.**

**A todos mis amigos que me  
acompañaron a lo largo  
de mi formación Profesional**

**A todos aquellos que me  
brindaron su apoyo  
incondicional:**

**Gabriela Orozco, Lupita Vidal,  
Maximiliano Ibarra, Juan J. López,  
Ma. Eugenia, Vero,  
Héctor y el Sr. Julio.**

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**Por ser mi formadora**  
**y mi segundo hogar**

**AL CENTRO DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEL INSTITUTO POLITECTICO NACIONAL**  
**Por facilitar sus instalaciones**  
**para el desarrollo de esta Tesis**

**AL PROGRAMA DE INICIACION TEMPRANA A LA**  
**DOCENCIA E INVESTIGACION**  
**Por apoyo económico.**

**A la Coordinación de Investigación de la FES-C, que por**  
**medio de la cátedra "Farmacología en el Infarto al**  
**Miocardio" hizo factible el iniciarme en el campo de la**  
**Investigación Farmacológica.**

# INDICE

---

	Páginas
RESUMEN	2
LISTA DE ABREVIATURAS	4
<b>I.-GENERALIDADES</b>	
<b>I.1.- Conceptos Generales</b>	5
I.1.1.- Definición de receptor	6
I.1.2.- Curvas dosis o concentración - respuesta	8
I.1.3.- Teoría de fármaco - receptor	10
I.1.4.- Agonismo Parcial	11
I.1.5.- Antagonismo competitivo	12
I.1.6.- Antagonismo no competitivo	13
<b>I.2.- Catecolaminas, receptores adrenérgicos</b>	
I.2.1.- Antecedentes Históricos	15
I.2.2.- Clasificación de receptores adrenérgicos	16
I.2.3.- Características generales	17
<b>I.3.- Receptores <math>\alpha_1</math>-adrenérgicos</b>	
I.3.1.- Heterogeneidad de receptores $\alpha_1$ -adrenérgicos	22
I.3.2.- Mecanismos de Transducción	22
I.3.2.1.- Movilización de Calcio	23
I.3.2.2.- Activación del sistema fosfoinosítidos - Calcio	24
I.3.3.- Funciones mediadas por los receptores	
I.3.3.1.- Funciones centrales: Control de la Presión Sanguínea	26
I.3.3.2.- Funciones Periféricas: Inhibición en la liberación de Neurotransmisores	27
I.3.3.3.- En el músculo liso vascular	
I.3.3.3.1.- Sistema arterial	27
I.3.3.3.2.- Sistema venoso	28
I.3.3.4.- En el corazón	28
I.3.3.5.- En el endotelio	29
I.3.3.6.- En el Hígado	30
I.3.4.- Aplicaciones Terapéuticas	
I.3.4.1.- Hipertensión	30

	Páginas
I.3.4.2.- Falla congestiva del corazón	31
I.3.4.3.- Arritmias cardiacas	31
I.3.4.4.- Choque	32
<b>II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
II.1.- Justificación	33
II.2.- Hipótesis	33
II.3.- Objetivos	
II.3.1.- Objetivo General	34
II.3.2.- Objetivos Particulares	34
<b>III.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
III.1.- Material biológico	35
III.2.- Sustancias químicas	35
III.3.- Preparación de soluciones	35
III.4.- Metodología	
III.4.1.- Respuestas $\alpha_1$ – adrenérgica en las arterias aorta y carótida de rata.	36
III.5.- Diseño experimental	39
III.6.- Análisis estadístico	40
<b>IV.- RESULTADOS</b>	
IV.1.- Parámetros Generales	41
IV.2.- Estudio Hemodinámico	41
IV.3.- Respuestas $\alpha_1$ – adrenérgica en las arterias aorta y carótida.	45
<b>V.- DISCUSIÓN</b>	
V.1.- Consideraciones Generales	55
V.2.- Respuestas $\alpha_1$ – adrenérgica en las arterias aorta y carótida.	56
<b>VI.- CONCLUSIONES</b>	58
<b>APÉNDICE</b>	59
<b>REFERENCIAS</b>	61

## **RESUMEN**

---

La insuficiencia cardíaca es el estado patológico en el cual la función miocárdica se encuentra deprimida por un daño intrínseco de la miofibrilla (insuficiencia contráctil), o por una sobrecarga hemodinámica excesiva.

Esta cardiopatía se deriva principalmente de:

a)- Afectación directa del miocardio.

1- Miocarditis y/o miocardiopatía congestiva (destrucción de fibras miocárdicas).

2- Necrosis miocárdica localizada pero extensa, secundaria a isquemia.

b)- Sobrecargas de presión sistólica y diastólica.

Se ha observado que la falla congestiva cardíaca, posterior al infarto miocárdico, activa varios mecanismos neurohumorales tales como: el sistema nervioso simpático y el sistema renina – angiotensina - aldosterona. La actividad del sistema nervioso simpático, esta dada por el incremento de la concentración de catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) en sangre y el aumento de la resistencia periférica vascular, mediada por los  $\alpha_1$ -adrenoceptores. El objetivo del trabajo fue caracterizar la reactividad contráctil vascular, por estimulación  $\alpha_{1D}$ -adrenérgica, en ratas con insuficiencia cardíaca inducida por infarto al miocardio, y determinar el efecto de la edad y del tiempo postinfarto.

Para este fin se utilizaron 19 ratas Wistar macho de 10 semanas y de 7 meses de edad, el infarto al miocardio se indujo mediante la oclusión de la arteria coronaria izquierda.

Después de 4 y 28 semanas del infarto, se determinó la reactividad contráctil de las arterias aorta torácica y carótida izquierda, en respuesta a diferentes concentraciones de (-)- noradrenalina, en ausencia y presencia del antagonista selectivo  $\alpha_{1D}$ -adrenérgico BMY 7378 y con el fin de bloquear las respuestas  $\beta$ - y  $\alpha_2$ -adrenérgicas, se adicionaron los antagonistas ( $\pm$ )- propranolol y rauwolscina, respectivamente.

Los resultados obtenidos indican que no hubo cambios en la reactividad contráctil, ni en la afinidad de los receptores  $\alpha_{1D}$ -adrenérgicos, por su agonista (noradrenalina) y por su antagonista selectivo (BMY 7378), en las arterias aorta torácica y carótida izquierda, en ninguna de las variables experimentales (edad y tiempo postinfarto). A su vez se observó un aumento en el efecto máximo contráctil a la noradrenalina, en las arterias de los animales de mayor edad.

En conclusión, la actividad  $\alpha_{1D}$ -adrenérgica se preserva en las arterias aorta torácica y carótida izquierda en ratas con insuficiencia cardiaca, de diferente edad y tiempo postinfarto, la variación del efecto contráctil a la noradrenalina es dependiente de la edad de los animales y no al estado fisiopatológico derivado de la cardiopatía estudiada.



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

---

AI/PC : Peso aurícula izquierda entre peso corporal

AD/PC : Peso aurícula derecha entre peso corporal

CaCl<sub>2</sub>: Cloruro de Calcio

KCl: Cloruro de Potasio

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: Fosfato de Potasio

MgSO<sub>4</sub>: Sulfato de Magnesio

NaCl: Cloruro de Sodio

NaHCO<sub>3</sub>: Bicarbonato de Sodio

EDTA: Ácido Etilendiamina tetra-acético.

FC: Frecuencia Cardiaca

IM : Infarto al Miocardio

PAM : Presión arterial media

PDVI : Presión diastólica final del ventrículo izquierdo

PSVI : Presión sistólica del ventrículo izquierdo

VI/PC : Ventrículo izquierdo entre peso corporal

VD/PC : Ventrículo derecho entre peso corporal

dP/dt : Diferencial de Presión con respecto al tiempo



# CAPÍTULO 1

---

## I.- Generalidades

### I.1.- Conceptos Generales

La *farmacología*, es la ciencia que comprende el conocimiento de la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, la presentación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción, así como el uso terapéutico de los fármacos.<sup>1</sup>

*Fármaco*: Es cualquier producto químico capaz de interactuar con sistemas vivos con el fin de explicar procesos vitales y, además, brindar métodos eficaces para el tratamiento, la prevención y el diagnóstico de muchas enfermedades.<sup>2</sup>

La relación entre la dosis de un fármaco que se administra a un paciente y la utilidad que tiene para tratar la enfermedad, se describe en dos áreas básicas de la farmacología:

1.- La *farmacocinética*, estudia la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos, junto con las dosis, siendo éstos los que rigen la concentración de un producto medicamentoso en sus sitios de acción y, en consecuencia, la intensidad de sus efectos en función del tiempo.<sup>1</sup>

2.- La *farmacodinámica* o *farmacodinamia*, estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción, es decir, estudia los efectos de los fármacos como consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo (receptores); dichas interacciones modifican la función del componente pertinente y con ello inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta o reacción al fármaco.<sup>1</sup>

### I.1.1.- Definición de receptor

El concepto receptor fue propuesto primeramente por Langley en 1878 en relación a sus estudios sobre el antagonismo por atropina y pilocarpina en el flujo salivar de gato,<sup>4 y 5</sup> y utilizado ampliamente por Paul Ehrlich en sus estudios de quimioterapia.<sup>2</sup> Langley en 1905, usó el término *substancia receptiva*, para describir el sitio donde las sustancias semejantes a la nicotina y al curare actuaban, además, propuso que esta substancia era el recipiente de estímulos provenientes de fármacos y hormonas que actuaban en éste y que la función de la *substancia receptiva* era la de transferir éste estímulo al órgano efector.<sup>5</sup> Ehrlich (1913), por estudios sobre la especificidad de anticuerpos y la relación con la acción de los fármacos, determinó que los *receptores* eran grupos de macromoléculas protoplásmicas con las cuales las drogas podrían combinarse en forma reversible o irreversible.<sup>2 y 5</sup>

Actualmente, los receptores se definen como macromoléculas insertadas en las membranas o bien en el interior de las células (citósol), capaces de reconocer y acoplarse con las moléculas que transportan un mensaje químico. Por esta propiedad reciben información biológica, la procesan y desencadenan la reacción bioquímica que origina la respuesta celular.<sup>5 y 6</sup>

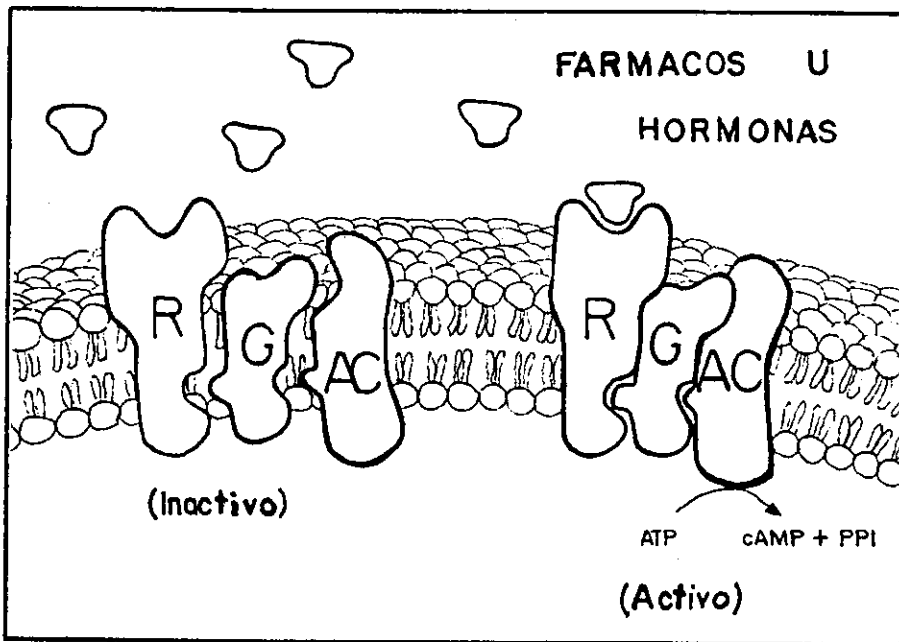


Figura 1.1: Esquema general indicando el acoplamiento de un fármaco u hormona -receptor (R), activando a través de la proteína G la adenilil ciclasa (AC).

### 1.1.2.- Curva dosis o concentración - respuesta

Las relaciones de magnitud entre los complejos fármaco - receptor y la intensidad de los efectos producidos o respuestas, puede expresarse en forma gráfica, obteniendo una curva sigmoidea llamada *curva dosis o concentración - respuesta*. Dicha curva puede establecerse mediante estudios en organismos enteros, órganos aislados o células únicas.<sup>6</sup>

Las respuestas registradas pueden ser de dos tipos:

1) *Respuestas graduales o cuantitativas*, son aquellas en las que se puede medir alguna propiedad o actividad, como el volumen de la diuresis o la contracción muscular.<sup>6</sup>

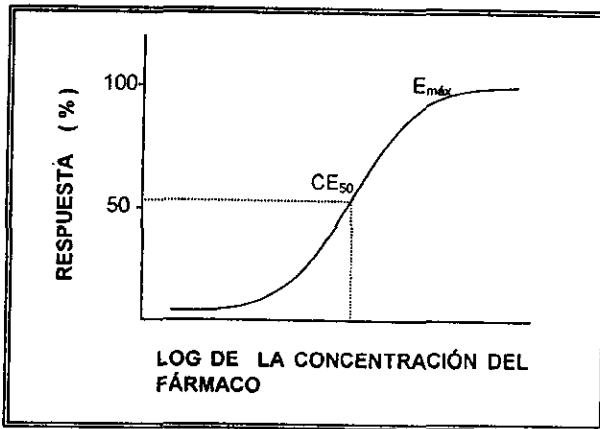


Figura 1.2: Gráfico correspondiente a la relación entre el log de la concentración del fármaco y la respuesta farmacológica en porcentaje (curva concentración - respuesta gradual).<sup>6</sup>

Al trazar el gráfico, (figura 1.2) se toma, en la abscisa, el logaritmo de la concentración (o dosis) y en la ordenada la respuesta en forma absoluta. <sup>(6)</sup> La respuesta farmacológica máxima, es llamada *efecto máximo* ( $E_{m\acute{a}x}$ ), y la concentración necesaria para llegar a este efecto se denomina *concentración máxima*, la concentración del fármaco necesaria para producir la mitad de la respuesta o del efecto máximo se denomina *concentración efectiva 50* ( $CE_{50}$ ) y es una medida de la potencia del fármaco. El declive de la curva de concentración - respuesta nos indica la velocidad con la cual el efecto de un fármaco cambiará con la concentración. <sup>7</sup>

2) *Respuestas cuantales o del todo o nada*, son aquellas que sólo pueden clasificarse como existentes o inexistentes, como muerte o convulsiones. <sup>7</sup>

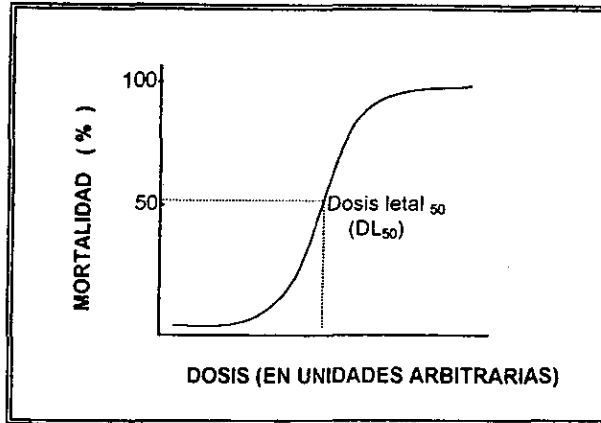


Figura 1.3: Gráfico correspondiente a la relación entre la dosis de un fármaco y la mortalidad (curva dosis - respuesta cuantal o del todo o nada). <sup>6</sup>

En curvas con este tipo de respuesta, la abscisa del gráfico corresponde a la dosis del fármaco y en la ordenada el porcentaje de los animales con respuesta farmacológica positiva; también en este caso la curva es sigmoidea. De esta curva característica puede deducirse la dosis efectiva 50 o dosis media ( $DE_{50}$ ), este parámetro expresa la toxicidad de un fármaco en los animales en términos de la dosis que mata al 50% de éstos, es decir, la dosis letal 50 que se abrevia  $DL_{50}$ .<sup>6</sup>

### **1.1.3.- Teoría fármaco – receptor**

En 1878 Langley, definió los efectos inhibidores de la atropina sobre las acciones de la policarpina, como una competencia por alguna "sustancia receptora",<sup>3</sup> sugiriendo que las combinaciones entre fármaco y células, y con ello las acciones y efectos de los medicamentos, quizá estaban gobernadas por la ley de acción de masas.<sup>1</sup> Las teorías cuantitativas de la acción de los fármacos que explican su mecanismo comenzaron con el trabajo de Clark en 1926,<sup>4</sup> y tiene como punto de partida las curvas dosis-respuesta.<sup>6</sup> Otros investigadores, como Ariens (1954), Stephenson (1956), Furchgott (1966), Paton (1961), Belleau (1964), desarrollaron tratamientos matemáticos para explicar el mecanismo de los complejos fármaco-receptor.<sup>4</sup> En la actualidad se aceptan dos teorías al respecto:

1) Teoría de la *ocupación de los receptores*. Dada por Clark- Ariëns, postula que la respuesta a un fármaco depende del número de receptores ocupados por éste<sup>6</sup> y que la máxima respuesta es obtenida solo cuando todos los receptores son ocupados.<sup>4</sup>

2) Teoría de la *velocidad de combinación de los receptores*, expuesta por Paton, sostiene que la intensidad de la respuesta que produce un fármaco no depende de la proporción de los receptores ocupados, sino de la velocidad de combinación o de asociación entre las moléculas del fármaco y dicho receptor.<sup>6</sup> A partir de su tratamiento matemático, postuló que la acción estimulante de un fármaco está en relación con la velocidad de asociación entre éste y los receptores, por lo tanto la capacidad de producir un efecto más potente que otro depende de la velocidad de disociación  $k_2$ , o sea, de la liberación de los receptores.<sup>4</sup>

#### **I.1.4.- Agonismo Parcial**

Los fármacos capaces de unirse con los receptores y de dar lugar a respuestas farmacológicas se denominan *agonistas* y poseen dos características: la *afinidad*, que es la capacidad de combinarse con los receptores, y la *actividad intrínseca o eficacia*, que es la propiedad de inducir estímulos al unirse con los receptores, lo que a su vez dará origen a las respuestas.<sup>6</sup>

Basándose en la respuesta farmacológica máxima que ocurre cuando todos los receptores están ocupados, los agonistas pueden dividirse en dos clases: *Agonistas Completos* los cuales producen una respuesta máxima, con la ocupación de todos sus receptores y los *Agonistas Parciales* los cuales producen una respuesta máxima inferior (actividad intrínseca menor), con la ocupación de todos los receptores del agonista completo.<sup>8</sup>

Un *agonista parcial*, ejerce una acción dual, como agonista (a concentraciones bajas) y como antagonista competitivo (a concentraciones altas).<sup>6</sup>

#### **1.1.5.- Antagonismo competitivo**

Los *antagonistas* son sustancias que al unirse al receptor o componentes del mecanismo efector inhiben la acción del *agonista* y no tienen actividad intrínseca.<sup>1</sup> Si el antagonista reacciona reversiblemente con los mismos receptores, como lo hace el agonista, ellos competirán por ocupar el mismo receptor; su eficacia relativa dependería de su afinidad por el receptor y de su concentración.<sup>7</sup> Un *antagonista competitivo* posee alta afinidad por el receptor, y una baja eficacia, por lo que, posterior a la unión el efecto biológico puede ser no observable.<sup>4</sup> Un antagonista que se comporta de tal manera, desplaza la curva concentración - respuesta hacia la derecha, sin cambiar su forma, su declive o su respuesta máxima (Fig. 1.4). Se dice que tal *antagonismo* es *competitivo*.<sup>7</sup>



En el *antagonismo competitivo*, al ser reversibles las interacciones entre los complejos fármacos - receptor, cualquiera de las sustancias acopladas, pueden ser desplazadas del receptor con altas concentraciones de la otra, de manera que el antagonismo es superable.<sup>6</sup>

### I.1.6.- Antagonismo no competitivo

Un *antagonista no competitivo* evita que el agonista, en cualquier concentración, produzca un efecto máximo en un receptor en particular,<sup>1</sup> ocasionando que el efecto producido sea insuperable;<sup>7</sup> esto sucede cuando el antagonista se combina en forma irreversible con el receptor. El efecto neto será una disminución de la altura máxima de la curva concentración - respuesta, que se interpreta como el reflejo de una disminución en el número de complejos fármaco agonista - receptor. (Fig. I.4).<sup>2</sup>

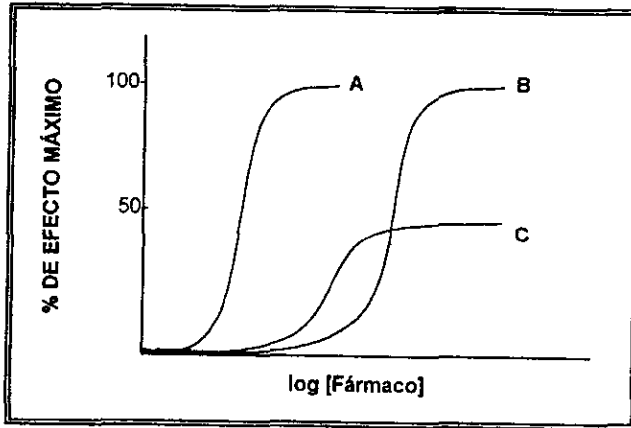


Figura 1.4: Gráfico correspondiente a la relación entre la concentración del fármaco y la respuesta farmacológica correspondiente a un agonista (A), y el efecto de esta relación, entre un antagonista competitivo (B) y otro no competitivo (C).<sup>6</sup>

## I.2.- Catecolaminas, receptores adrenérgicos

### I.2.1.- Antecedentes Históricos

Inicia en 1895 cuando Oliver y Shafer<sup>9</sup> reportaron que los extractos de glándula suprarrenal son capaces de ejercer una acción vasopresora. Este principio activo fue nombrado epinefrina por Abel en 1899 y sintetizado por Stolz y Dakin,<sup>10</sup> también recibió el nombre de adrenalina. En general, las catecolaminas tienen un papel en la neurotransmisión y como reguladores metabólicos.

En 1948, Ahlquist clasificó a los receptores adrenérgicos en dos grupos,  $\alpha$  y  $\beta$ , con base en la potencia relativa de una serie de agonistas adrenérgicos.<sup>11</sup> Estudios posteriores demostraron, al final de los años sesentas, que los receptores  $\beta$ - adrenérgicos eran heterogéneos y que se podrían diferenciar en dos subtipos ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ).<sup>12</sup> A finales de los años setentas los receptores  $\alpha$ - adrenérgicos fueron divididos en dos subtipos ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ); división basada en consideraciones morfológicas<sup>13</sup> y posteriormente con base farmacológica<sup>14</sup> y bioquímica.<sup>15</sup>

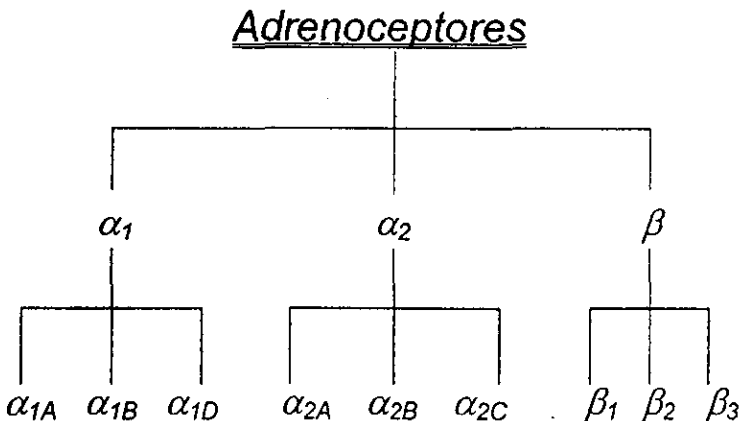
En la segunda mitad de los años setentas se desarrollaron, por el grupo de Lefkowitz, las técnicas de asociación de ligandos ("binding") que, empleando agonistas y antagonistas adrenérgicos marcados radiactivamente con una alta actividad específica, permiten definir la cantidad de receptores presentes en

membranas o en células completas y determinar su afinidad para los diferentes agentes adrenérgicos.<sup>15</sup>

En años más recientes, por técnicas farmacológicas y con la disponibilidad de agentes cada vez más selectivos se lograron definir subtipos de los receptores  $\alpha_1$ - y  $\alpha_2$ - así como del tercer receptor  $\beta$ - adrenérgico, "atípico". Por otro lado se logró la purificación y poco después la clonación, de todos los subtipos.<sup>17, 18 y 19</sup>

### 1.2.2.- Clasificación de receptores adrenérgicos

Actualmente los receptores adrenérgicos se dividen en tres grandes poblaciones, y cada uno a su vez, en más subpoblaciones.<sup>20</sup>



### I.2.3.- Características generales

*Estructura:* Se ha observado que en los receptores adrenérgicos, la secuencia de aminoácidos se presenta en 7 agrupamientos de 20 a 25 aminoácidos hidrofóbicos cada uno, separados por regiones fuertemente hidrofílicas. Estos datos se han interpretado como la presencia de siete dominios transmembranales que se unen por medio de tres asas extracelulares y tres asas intracelulares. Esta estructura de los siete dominios transmembranales (I-VII), no sólo es característica de los receptores adrenérgicos sino de una gran familia de receptores para hormonas y neurotransmisores que se acoplan a las proteínas G.

*Sistemas de Transducción:* El primer evento que ocurre en la acción de las aminas adrenérgicas (noradrenalina y adrenalina), es su interacción con el receptor, donde no basta que pueda reconocerla, debe conducir a una acción celular. De tal forma, debe ocurrir un proceso en la membrana que permita una modificación interna en la concentración de una sustancia que actúe como mensajero intracelular (segundo mensajero). Los receptores adrenérgicos no activan o inhiben directamente a los efectores membranales, es decir, a enzimas como la adenilil ciclasa. Lo que hacen es activar una serie de proteínas G.<sup>19 y 21</sup>

El cambio conformacional producido en el receptor por la unión de la hormona constituye la primera señal, que se transmite a moléculas de proteínas G. Existen receptores y proteínas G estimuladores ( $R_s$  y  $G_s$ ) e inhibidores ( $R_i$  y  $G_i$ ).

Cuando el receptor ocupado por la hormona es del tipo estimulador ( $R_s$ ), interactúa con proteínas  $G_s$ . En cambio, los  $R_i$  lo hacen con una proteína  $G_i$  para transmitir una señal inhibitoria. Mientras el receptor este vacío, las proteínas  $G$  estan libres en la membrana, asociados a GDP (guanosina difosfato), lo que las hace inactivas. La interacción con el complejo hormona-receptor produce modificaciones en la proteína  $G$ , la cual se desprende del GDP y se une a GTP (guanosina trifosfato), procedente del citoplasma. La fijación de GTP capacita a la proteína  $G_s$  para activar a la adenilato ciclasa. Por el contrario, la proteína  $G_i$  ligada a GTP frena la actividad de la enzima. Por acción de GTPasa en la misma proteína  $G$ , el GTP es hidrolizado a GDP y  $P_i$  y el sistema es desactivado.

Las proteínas  $G$  están formadas por tres subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ). El sitio de unión del nucleótido de guanina se encuentra en la subunidad  $\alpha$ . El complejo  $\alpha$ -GTP se disocia del resto de la proteína  $G$  (dímero  $\beta\gamma$ ) y activa a la adenilato ciclasa. La estimulación cesa cuando el GTP es hidrolizado por su enzima correspondiente.

Los receptores  $\beta$ - adrenérgicos, activan a  $G_s$  y a través de ella, estimulan la actividad de la adenilil ciclasa, incrementando los niveles de AMPcíclico, este nucleotido activa a la proteína cinasa A, ocasionando una cascada de fosforilaciones de proteínas (Figura 1.5). Además hay evidencia de que estos receptores activan de manera dependiente la acumulación de AMPcíclico y la expresión de algunos genes (como el de actina, que participa en forma importante en la hipertrofia cardiaca).<sup>22</sup>

Los receptores  $\alpha_2$  - adrenérgicos, activan a las proteínas del tipo  $G_i$ , lo que conduce a una inhibición de la adenilil ciclasa; disminuyendo los niveles de AMPcíclico. Estos receptores pueden también activar algunos canales de potasio e inhibir varios tipos de canales de calcio (Figura 1.5).<sup>23</sup>

Los receptores  $\alpha_1$  - adrenérgicos, activan a una proteína G (tipo  $G_q$  o  $G_{11}$ ) y esta a una fosfolipasa C, que hidroliza selectivamente al fosfatidilinositol, 4,5 bifosfato en dos mensajeros, el diacilglicerol que activa a la proteína cinasa C y del inositol 1,4,5 trisfosfato ( $IP_3$ ) que es capaz de liberar calcio de depósitos intracelulares.<sup>24</sup>

*Funciones:* Los receptores adrenérgicos se encuentran con mayor o menor abundancia, en prácticamente todos los tejidos, ya que estos participan en la regulación del metabolismo general del organismo actuando sobre tejidos como el hígado, el tejido adiposo, el músculo, el corazón, así como en la contracción de los músculos lisos bronquial, vascular, uterino, etc. Pero no sólo se expresan en estados de salud, sino también en muy diversas patologías donde existen alteraciones primarias o secundarias.<sup>25</sup>

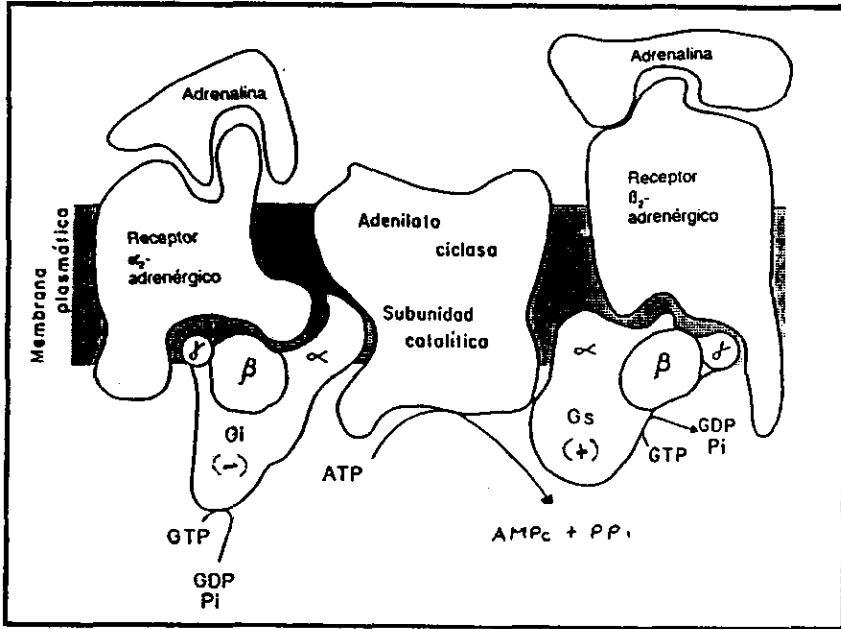


Figura 1.5: Modelo de la Regulación de la Adenilato Ciclasa por Receptores Adrenérgicos. Los receptores  $\beta$ - adrenérgicos activan a la enzima vía  $G_s$  mientras que los  $\alpha_2$ -adrenérgicos inhiben vía  $G_i$  a la enzima.



Cuadro 1.1: Características Generales (Sustancias Agonistas, Antagonistas y Distribución), de los Receptores Adrenérgicos. <sup>20</sup>

Tipo de Receptor	Agonistas		Antagonistas		Distribución
	Sustancias Selectivas	Rangos de Potencia	Sustancias Selectivas	Rangos de Potencia	
$\alpha_{1A}$	Oximetazolina y A61603	Adrenalina (EC <sub>50</sub> =0.3 $\mu$ M) Noradrenalina (1.2-2.8 $\mu$ M) Fenilefrina (1.7-3.8 $\mu$ M) Oximetazolina (0.3 $\mu$ M)	(+)-niguldipina, 5-metilurapidil, SNAP5089, Rec152739, RS17053, SB216469, Ro700004 y KMD3213.	Prazosina (pA <sub>2</sub> 9-10), niguldipina (9.5-10.5)	Cerebro, próstata, Corazón y vasos sanguíneos.
$\alpha_{1B}$	Ninguna	adrenalina (EC <sub>50</sub> =6 $\mu$ M) noradrenalina (10 $\mu$ M)	CEC (cloroetilclonidina)	Prazosina (pA <sub>2</sub> 9-10)	Hígado, Bazo, cerebro, corazón y vasos sanguíneos.
$\alpha_{1D}$	Noradrenalina	noradrenalina (EC <sub>50</sub> = 0.012 $\mu$ M) Adrenalina (0.016 $\mu$ M) Fenilefrina (0.13 $\mu$ M) Oximetazolina (1.7 $\mu$ M)	BMY7378 y SKF105854	Prazosina (pA <sub>2</sub> 9-10) BMY7378 (8.0)	Cerebro, aorta de rata y otros grandes vasos sanguíneos
$\alpha_{2A}$	$\alpha$ -metilnoradrenalina, clonidina, UK14304 y Dexmedetomidina*	(-)- adrenalina (EC <sub>50</sub> =0.5 $\mu$ M)	BRL44408 y BRL48962	Prazosina (K <sub>B</sub> =460-1660nM) Yohimbina (5.6nM) rauwolscina (6.6-15nM)	Cerebro, aorta, hígado, bazo

\*Selectivos vs  $\alpha_1$ -adrenoreceptores

\*\*Muestran selectividad vs otros  $\alpha_2$ -subtipos

Cuadro 1.1: Características Generales (Sustancias Agonistas, Antagonistas y Distribución), de los Receptores Adrenérgicos. <sup>20</sup>

Tipo de Receptor	Agonistas		Antagonistas		Distribución
	Sustancias Selectivas	Rangos de Potencia	Sustancias Selectivas	Rangos de Potencia	
$\alpha_{2B}$	$\alpha$ -metilnoradrenalina, clonidina, UK14304 y Dexmedetomidina*	-	Imiloxan	Prazosina ( $K_b=39nM$ ) Yohimbina (3.4nM)	Hígado, Bazo y Corazón.
$\alpha_{2C}$	$\alpha$ -metilnoradrenalina, clonidina, UK14304 y Dexmedetomidina*	-	Rauwolfscina y WB4101**	Prazosina ( $K_b =63-240nM$ ) Yohimbina (59nM) rauwolfscina (0.8nM)	Cerebro, corazón, hígado y aorta.
$\beta_1$	Denopamine, Xamoterol y T0509.	T0509 (0.23), Denopamina (33) y Xamoterol (1.4)	Atenolol, Bisoprolol, betaxolol, practolol.	Atenolol ( $pA_2=7.6$ ), bisoprolol(7.5), betaxolol(8.5), practolol (6.5)	Corteza, diencefalo, cerebelo (cerebro de rata)
$\beta_2$	Salmaterol, salbutamol, formoterol, terbutalina y fenoterol.	Salmaterol (0.15) salbutamol (0.15) y isoprenalina(1)	ICI118551	ICI118551 ( $PA_2$ 9.3)	Cerebro de rata.
$\beta_3$	BRRL37344 CGP12177 CL316243	isoproterenol (1) CL316243 (0.23)	SR59230A	(-)-bupranolol ( $pA_2$ 550), ICI118551 ( $pK_B=5.9$ ) SR52930 ( $pK_B= 8.2-8.8$ )	Intestino delgado, estómago, próstata y aurícula izquierda.

\*Selectivos vs  $\alpha_1$ -adrenoceptores

\*\*Muestran selectividad vs otros  $\alpha_2$ -subtipos

### **I.3.- Receptores $\alpha_1$ -adrenérgicos**

#### **I.3.1.- Heterogeneidad de los receptores $\alpha_1$ -adrenérgicos**

La heterogeneidad de los  $\alpha_1$ -adrenoceptores esta bien establecida. La existencia de dos subtipos de  $\alpha_1$ -adrenoceptores,  $\alpha_{1A}$  y  $\alpha_{1B}$ , fue inicialmente sugerida sobre bases farmacológicas.<sup>26</sup> Esta subdivisión fue soportada por Minneman, et al, al observar diferentes efectos de los  $\alpha_1$ -adrenoceptores ante el agente alquilante cloroetilclonidina,<sup>27</sup> y por Han, et al. en 1987, al utilizar el bloqueador del canal de calcio, nifedipina.<sup>28</sup> En 1990 Schwinn, et al., identificaron en cerebro de bovino, un tercer subtipo, el  $\alpha_{1C}$ -adrenoceptor,<sup>29</sup> que más tarde se demostraría que en realidad, era el subtipo,  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor.<sup>30</sup> En 1991 Lomasney, et al.<sup>31</sup> y Pérez, et al.,<sup>32</sup> clonan en rata, un nuevo subtipo, el  $\alpha_{1D}$ -adrenoceptor. Actualmente la heterogeneidad de los  $\alpha_1$ -adrenoceptores es dada por los subtipos,  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ -adrenérgicos.<sup>20</sup>

#### **I.3.2.-Mecanismos de Transducción**

Hace más de 10 años, se determinó que los procesos de transducción que envuelven a los receptores  $\alpha$ - adrenérgicos son diferentes.

Los  $\alpha_1$ -adrenoceptores median las acciones metabólicas a través de la conversión del fosfatidilinositol, y de la liberación de calcio intracelular y la entrada de éste catión, proveniente del espacio extracelular.<sup>33</sup>

### **1.3.2.1.- Movilización de Calcio**

Estudios del flujo de  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  en aorta de rata, muestran que la activación de los  $\alpha_1$ -adrenoceptores inducen, la entrada de calcio extracelular y la liberación de éste ion, proveniente de depósitos intracelulares.<sup>34 y 35</sup> Estudios semejantes han revelado que la vasoconstricción mediada por los  $\alpha_1$ -adrenoceptores en aorta de conejo, usa diferentes depósitos de calcio. Se cree que la movilización de calcio tras la activación de los  $\alpha_1$ -adrenoceptores, proviene de pequeños depósitos intracelulares sobre la superficie interna de la membrana plásmatica. Este calcio no activa directamente, la contracción muscular, pero provoca la liberación de calcio proveniente del retículo sarcoplásmico. Simultáneamente, el calcio localizado en la superficie externa de la membrana plásmatica es liberado y entra a la célula a través de los receptores que operan los canales de calcio. Estos dos procesos, son los responsables de la contracción, seguidos por la entrada de calcio proveniente de depósitos extracelulares. Sin embargo, la relativa contribución del calcio intra y extracelular en la vasoconstricción mediada por los  $\alpha_1$ -adrenoceptores varía con la especie y con la localización anatómica.<sup>36</sup>

### 1.3.2.2.- Activación del sistema fosfoinosítidos - Calcio

La activación de los  $\alpha_1$ -adrenoceptores por sustancias agonistas, estimulan a la fosfolipasa C que hidroliza el fosfatidilinositol 4,5 bisfosfato, en 1,2-diacilglicerol y en inositol 1,4,5 trisfosfato –  $IP_3$  -, estos productos han sido propuestos como los segundos mensajeros responsables de la transducción de señales. <sup>37</sup> El  $IP_3$ , es el encargado de liberar los iones calcio del retículo endoplásmico en hígado,<sup>38</sup> en la arteria coronaria y en células del músculo liso, mientras el diacilglicerol activa la proteína cinasa C,<sup>39</sup> estas respuestas celulares pueden inducir el desarrollo de la contracción del músculo vascular liso (Figura 1.6).<sup>40</sup>

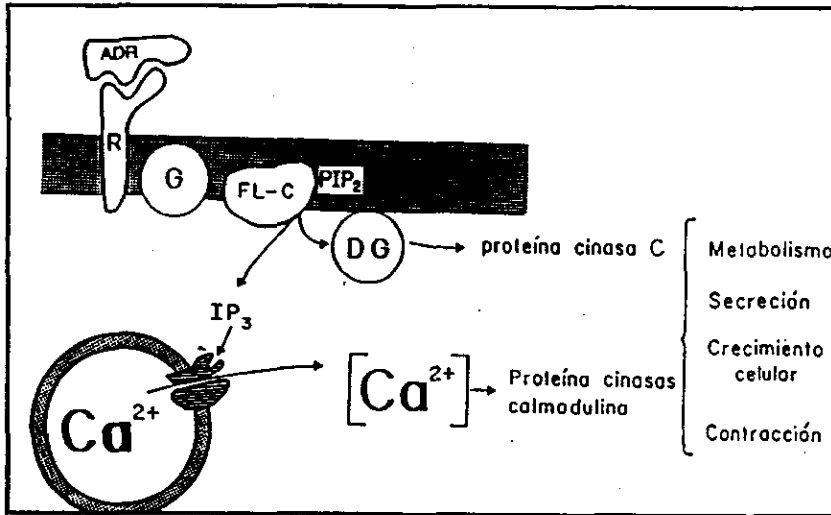


Figura 1.6: Modelo de la acción  $\alpha_1$ -adrenérgica. La adrenalina (ADR) activa al receptor  $\alpha_1$  (R), activando a la fosfolipasa C (FL-C), vía una proteína G. La fosfolipasa hidroliza al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato ( $PIP_2$ ), generando dos segundos mensajeros, el diacilglicerol (DG) y el inositol 1,4,5-trisfosfato ( $IP_3$ ).

### **1.3.3.- Funciones mediadas por los receptores $\alpha_1$ - adrenérgicos**

#### **1.3.3.1.- Funciones centrales: Control de la Presión Sanguínea**

Los fármacos antihipertensivos, que inhiben la actividad del sistema nervioso adrenérgico (simpático), tienen como lugares primarios de acción desde el cerebro hasta las neuronas periféricas. Algunos actúan como inhibidores competitivos de  $\alpha$ - receptores, y otros, como bloqueadores de  $\beta$ -receptores.

Las catecolaminas al unirse a los receptores  $\alpha_1$  – adrenérgicos en células del músculo liso inducen la vasoconstricción periférica, originando un aumento de la presión del torrente sanguíneo.

La utilización de agentes  $\alpha_1$ - bloqueadores, post - sinápticos (doxazosina, prazosina y terazosina), inhibe la fijación de catecolaminas por parte de las células del músculo liso mitigando así la vasoconstricción e induciendo la vasodilatación periférica. El bloqueo mínimo de los  $\alpha_2$ -receptores en la neurona los deja abiertos a los efectos de las catecolaminas presentes en las hendiduras sinápticas. Por lo tanto, se inhibe la liberación de norepinefrina adicional de los gránulos de almacenamiento neuronal. Aquellos  $\alpha$ - bloqueadores no selectivos, fentolamina y fenoxibenzamina, que también bloquean los  $\alpha_2$ - receptores neuronales, eliminan el efecto antihipertensivo y causan taquicardia. <sup>41</sup>

### **1.3.3.2.- Funciones Periféricas: Modulación en la liberación de Neurotransmisores**

La función de los  $\alpha_2$ -adrenoceptores es un elemento clave en el sistema de modulación en la liberación de neurotransmisores. La activación de estos por sustancias agonistas o antagonistas, pueden inhibir o aumentar, respectivamente, la estimulación sobre las terminales nerviosas para la liberación de los neurotransmisores.<sup>42</sup>

Estudios de los efectos de los agonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicos sobre neurotransmisión simpática cardíaca en ratas desmeduladas sugieren que los  $\alpha_1$ -adrenoceptores pueden coexistir con los  $\alpha_2$ -adrenoceptores sobre las terminales del nervio simpático y que, de manera similar a los  $\alpha_2$ -adrenoceptores, modulan la liberación de noradrenalina.<sup>43</sup>

### **1.3.3.3.- En el músculo liso vascular**

#### **1.3.3.3.1.- Sistema arterial**

Actualmente se acepta que la vasoconstricción arterial, puede ser mediada por una combinación de las poblaciones post - sinápticas  $\alpha_1$  - y  $\alpha_2$  - adrenérgicas.



La función fisiológica de los  $\alpha_1$  – adrenoceptores, es la de mantener el tono vascular. Presumiblemente, estos receptores, pueden ser localizados en las terminales neurovasculares, interactuando con noradrenalina endógena liberada por los nervios simpáticos.<sup>44</sup>

#### **I.3.3.3.2.- Sistema venoso**

La función de los  $\alpha$ - adrenoceptores sobre el sistema venoso al igual que en el sistema arterial, es la de mediar la venoconstricción. Varios estudios han mostrado que la administración de agonistas  $\alpha_1$  – y  $\alpha_2$  – adrenoceptores, producen una reducción en la capacidad venosa. La liberación de noradrenalina de terminales simpáticas por tiramina, disminuyen la capacidad total venosa por activación de los  $\alpha_1$  – y  $\alpha_2$  – adrenoceptores, esto indica la importancia de ambos subtipos en el control del tono venoso.<sup>45 y 46</sup>

#### **I.3.3.4.- En el corazón**

Como otro tejido inervado simpáticamente, el corazón posee  $\alpha$  - adrenoceptores, que median la liberación de neurotransmisores y las acciones inotrópicas y cronotrópicas.

Los  $\alpha_1$ -adrenocptores han sido descubiertos en miocardio de todas las especies de mamíferos. Este sistema de receptores juega un papel importante en la contracción cardiaca, en funciones antiarrítmicas y es participe de la adaptación cardiaca en varias situaciones patológicas. Este sistema, esta envuelto en procesos patológicos, como la isquemia y la hipertrofia cardiaca. El papel de los  $\alpha_1$ - adrenocptores en la insuficiencia cardiaca es aún controversial. Evidencia experimental sugiere que los  $\alpha_1$ - adrenocptores miocárdicos pueden generar efectos benéficos o perjudiciales sobre el corazón.<sup>47</sup>

#### **1.3.3.5.- En el endotelio**

Recientemente se ha demostrado que las células del endotelio vascular, median la relajación del músculo arterial liso en respuesta de ciertos vasodilatadores, semejantes a la acetilcolina, por la liberación del llamado factor de relajación derivado del endotelio.<sup>48</sup>

El endotelio vascular, puede modificar las características contráctiles del miocardio. Uno de los mecanismos por el cual se realiza, es por modulación de los efectos miocárdicos de sustancias inotrópicas, como los agonistas  $\alpha_1$ - adrenérgicos. El endotelio endocardial parece sensibilizar el miocardio adyacente a responder a la estimulación  $\alpha_1$ -adrenérgica por mecanismos aún no claros.<sup>47</sup>

### **1.3.3.6.- En el Hígado**

La estimulación de los nervios renales, y la administración de agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, produce un incremento en la resistencia vascular con una redistribución del flujo sanguíneo, proveniente de las áreas corticales y medulares. El subtipo  $\alpha_1$ - adrenérgico, regula predominantemente, las respuestas de la vasculatura renal, tras la administración de una serie de agonistas, en mamíferos como la rata.<sup>49</sup> Similarmente, la estimulación de los nervios renales eferentes en el perro, también produce vasoconstricción vía  $\alpha_1$ -adrenoceptores.<sup>50</sup>

### **1.3.4.- Aplicaciones Terapéuticas**

#### **1.3.4.1.- Hipertensión**

La prazosina (Minipres ®) y el terazosín (Hytrin ®) son dos agentes antihipertensivos de uso común. Ambos presentan una mayor afinidad por los receptores  $\alpha_1$  – postsinápticos localizados en las células vasculares del músculo liso que para los receptores  $\alpha_2$  – presinápticos localizados en la membrana neuronal.

Esta clase de agentes antihipertensivos, proporciona buenos efectos sin disminuir los niveles de potasio en sangre como es el caso de los diuréticos.<sup>41 y 51</sup>

#### **I.3.4.2.- Falla congestiva del corazón**

La contribución de los  $\alpha_1$ -adrenoceptores, en el perfil farmacológico de ciertos agentes inotrópicos, tiene implicaciones clínicas importantes. Esto es observado al dosificar dopamina (tratamiento del "shock" cardiogénico), donde el efecto de la activación de los  $\alpha_1$ - y  $\beta_1$ -adrenoceptores con la acción de los agonistas  $\alpha_1$ - adrenoceptores, resulta un efecto global benéfico, al incrementar la contractilidad sin afectar la frecuencia cardíaca.<sup>52</sup> Otro caso es la administración de la mezcla racémica de dobutamina, que presenta actividad inotrópica positiva y presenta un pequeño efecto sobre la presión sanguínea, debido al antagonismo fisiológico que ocurre en la vasculatura entre los efectos vasoconstrictores mediados por los  $\alpha_1$ -adrenoceptores.<sup>52</sup>

#### **I.3.4.3.- Arritmias cardíacas**

No obstante, a los efectos benéficos de los antagonistas  $\alpha_1$ -adrenoceptores en modelos experimentales de arritmias, éstas sustancias antagonistas no han sido usadas clínicamente.

Recientemente, un análogo de la Prazosina, UK 52046, se le encontró, selectividad hacia los  $\alpha_1$ - adrenoceptores, cardíacos y vasculares.<sup>53</sup> El UK 52046 ha mostrado tener efectividad como agente antiarrítmico en una variedad

de modelos animales, éste agente no presenta efectos hemodinámicos o electrofisiológicos en pacientes sin isquemia cardiaca. <sup>54</sup>

#### 1.3.4.4.- Choque

El "Shock" o Choque es caracterizado por una inadecuada perfusión tisular, siendo una consecuencia de la hipotensión. La estimulación de los  $\alpha_1$ -adrenoceptores es el método más común de incrementar la presión sanguínea. La activación de éstos, es mediante la administración intravenosa de catecolaminas – noradrenalina, adrenalina y dopamina -, o análogos sintéticos - fenilefrina o metoxamina - o agentes que actúan indirectamente en la liberación de catecolaminas endógenas. <sup>55</sup>

## **CAPÍTULO II**

---

### **II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **II.1.- JUSTIFICACIÓN**

La insuficiencia cardiaca es definida como una condición patofisiológica que resulta de la incapacidad del corazón de bombear las cantidades adecuadas de sangre a todo el cuerpo.<sup>56</sup> Esta patología se deriva de cardiopatías tales como la Miocarditis (miocardiopatía congestiva), necrosis miocárdica (infarto miocárdico), etc.<sup>57</sup> Este daño provoca una disminución de la contractilidad y gasto cardiaco.

En respuesta se activan mecanismos neurohumorales para compensar la función cardiaca, entre ellos el sistema nervioso simpático y el sistema renina - angiotensina - aldosterona, los cuales pueden inducir remodelación arterial y modificar la reactividad vascular.

#### **II.2.- HIPÓTESIS**

La existencia de un mecanismo compensatorio adrenérgico al instalarse insuficiencia cardiaca,<sup>58</sup> puede generar alteraciones en la respuesta contráctil  $\alpha_1$ -adrenérgica en las arterias aorta torácica y carótida de ratas Wistar con esta cardiopatía.

### **II.3.- OBJETIVOS**

#### **II.3.1.- OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar la respuesta  $\alpha_{1D}$ -adrenérgica, en arterias aisladas de rata con insuficiencia cardíaca, inducida por infarto al miocardio y el efecto del tiempo postinfarto y de la edad del animal.

#### **II.3.2.- OBJETIVOS PARTICULARES**

- 1) Evaluar la respuesta contráctil  $\alpha_{1D}$ -adrenérgica en las arterias aorta y carótida, en ratas control y en ratas con insuficiencia cardíaca experimental, con el agonista endógeno noradrenalina.
- 2) Evaluar la respuesta contráctil  $\alpha_{1D}$ -adrenérgica en las arterias aorta y carótida, en ratas control y en ratas con insuficiencia cardíaca experimental, en presencia del antagonista selectivo  $\alpha_{1D}$ -adrenérgico, BMY 7378.
- 3) Determinar la respuesta contráctil  $\alpha_{1D}$ -adrenérgica en las arterias aorta y carótida, en ratas con diferente tiempo de insuficiencia cardíaca, inducida por infarto al miocardio.
- 4) Determinar la respuesta contráctil  $\alpha_{1D}$ -adrenérgica en las arterias aorta y carótida, de ratas de edad diferente con insuficiencia cardíaca, inducida por infarto al miocardio.

## **CAPÍTULO III**

---

### **III.- MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **III.1.- MATERIAL BIOLÓGICO**

Se utilizaron ratas Wistar macho, de 10 semanas y 7 meses de edad, distribuidas, dependiendo de su tratamiento, en tres grupos (n=6 a 7 ratas). Éstas fueron alimentadas con dieta estándar (Purina, México) y agua *ad libitum* y se mantuvieron en ciclos de 12-horas luz/12-horas oscuridad. Todos los experimentos se hicieron con aprobación del Comité Institucional sobre cuidado y uso de animales.

#### **III.2.-SUSTANCIAS QUÍMICAS**

La (-)- noradrenalina, el BMY 7378, el (±)- propranolol y la rauwolscina fueron adquiridos de Research Biochemicals International (Natick, MA, USA); los demás reactivos son de grado analítico adquiridos de compañías locales.

#### **III.3.- PREPARACIÓN DE SOLUCIONES**

a) Solución Krebs cuya composición es (en mM): NaCl, 118; KCl, 4.7; CaCl<sub>2</sub>, 2.5; MgSO<sub>4</sub>, 1.2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2; NaHCO<sub>3</sub>, 25; EDTA, 0.026 y glucosa 11.1, los compuestos fueron pesados el día de su uso y disueltos en agua bidestilada.



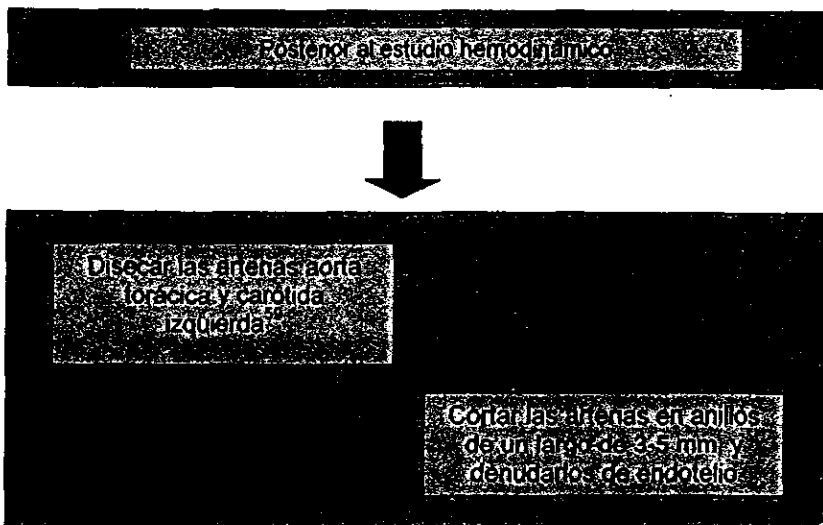
b) Solución "stock" de (-)- noradrenalina ( $10^{-2}$  M), fue disuelta en solución Krebs en presencia de 0.5% de ácido ascórbico, para su conservación.

c) Las soluciones restantes fueron preparadas de una solución "stock" ( $10^{-3}$  M), disueltas en agua bidestilada y preparadas en cada experimento.

### III.4.- METODOLOGÍA

La inducción del infarto al miocardio y el estudio hemodinámico se realizaron por técnicas estándares convencionales (ver Apéndice).

#### III.4.1.- Respuesta $\alpha_1$ - adrenérgica en las arterias aorta y carótida de rata





Colocar los anillos arteriales en cámaras para gases aislados con solución Krebs y una oxigenación constante ( $O_2$  (CO<sub>2</sub> 19:1)) y a una temperatura de 37°C.



Sujetar individualmente los anillos arteriales al fondo de la cámara y a un transductor de fuerza TSD105 conectado a un sistema computarizado Biopac modelo MP100 y procesado con el software Acqknowledge 3.03 para Windows.



Someter a una tensión inicial de 3 g.

Exponer los anillos arteriales a (-) noreadrenalina ( $3.2 \times 10^{-6}$  M).

Alcanzada la respuesta máxima contráctil, lavar las preparaciones hasta llegar a la respuesta basal e iniciar nuevamente la exposición.

Confirmar la ausencia de endotelio adicionando carbacolo ( $10^{-6}$  M).



Adicionar 15 minutos antes de iniciar las curvas de arterioles a (1) exponiendo a  $10^{-6}$  M y a  $10^{-5}$  M de  $\text{Ca}^{2+}$  con el fin de medir las respuestas de los receptores de calcio y de energía respectivamente.

Realizar curvas reproducibles de concentración-respuesta a (1) no adrenergica ( $3.2 \times 10^{-6}$  y  $3.2 \times 10^{-5}$  M) para cada arteria.

Realizar la curva control para cada arteria.

Dejar reposar 60 minutos entre cada curva para evitar posibles alteraciones en la capacidad de respuesta de las arterias.

Realizar la curva concentración-respuesta en presencia y en ausencia del antagonista BIM-28763 ( $3.2 \times 10^{-6}$  y  $3.2 \times 10^{-5}$  M) de los  $\alpha_1$ -adrenorreceptores.



Someter los resultados a su correspondiente análisis estadístico.

### III.5.- DISEÑO EXPERIMENTAL

Las ratas empleadas fueron separadas en tres grupos (n=6 a 7 ratas), para someterlas a los siguientes tratamientos.

Cuadro III.1: Grupos experimentales de ratas Wistar macho.

GRUPO	TRATAMIENTO
1	Control, ratas SHAM 3 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto al miocardio
2	Control, ratas SHAM 9 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto al miocardio
3	Control, ratas SHAM 9 ½ meses de edad con 7 meses de infarto al miocardio

Al cumplirse los tiempos definidos, las ratas son sometidas al estudio hemodinámico e inmediatamente se determina la respuesta  $\alpha_{1D}$ - adrenérgica según el método descrito.

### III.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos son presentados como media  $\pm$  error estándar de 3-4 animales por grupo. La significación de los datos experimentales se determinó mediante la prueba t de Student. Los valores de concentración ( $CE_{50}$ ) y efecto máximo ( $E_{max}$ ) se calculó mediante una regresión no - lineal. Los valores de  $pA_2$  (definida como:  $-\log K_B =$  afinidad del antagonista) y sus correspondientes pendientes ( $m$ ), se obtuvieron conforme a lo descrito por Arunlakshana y Schild (1959).<sup>60</sup> Los valores de  $pD_2$  son definidos como el  $-\log (CE_{50})$ . El análisis estadístico fue hecho usando la prueba de paralelismo ( Tallarida y Murray, 1981).<sup>61</sup>

## **CAPÍTULO IV**

---

### **IV.- RESULTADOS**

#### **IV.1.- Parámetros Generales**

Los datos experimentales indican que el peso corporal de los animales, no presenta diferencias significativas entre las ratas control SHAM y las ratas infartadas (Tabla IV.1).

La variación de los índices ventriculares entre ratas control SHAM y ratas infartadas del grupo 1 y 3, son significativas, observándose un incremento en los pesos ventriculares de las ratas infartadas (Tabla IV.1).

El grupo 2, no presenta cambios significativos en ninguno de los parámetros estudiados, conservándose sus características entre las ratas control SHAM y las ratas infartadas.

#### **IV.2.-Estudio Hemodinámico**

Los datos correspondientes al estudio hemodinámico, indican alteraciones en el ventrículo izquierdo, esto es visible en los valores de la PDVI, donde las ratas infartadas de los 3 grupos son mayores en relación a las ratas SHAM (Tabla IV.2).

Además, los valores de la PSVI se ven afectados en el primer grupo, donde es mayor en ratas SHAM, sin presentarse cambios en los demás grupos (Tabla IV.2).

Las ratas infartadas de los grupos 1 y 3 presentan diferencias significativas en los valores (+)  $dP/dt$  y (-)  $dP/dt$ , siendo mayores los obtenidos en ratas SHAM. Las ratas del grupo 2 no presentaron variaciones. Los demás parámetros estudiados (FC y PAM) no presentaron diferencias significativas en ninguno de los 3 grupos.

Tabla IV. 1: Efectos de la edad y del tiempo postinfarto, sobre el peso corporal, los índices de pesos para las aurículas y los ventrículos de ratas SHAM y ratas infartadas, de 3 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto (Grupo 1) de 9 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto (Grupo 2) y con 7 meses de infarto (Grupo 3).

	Grupos de ratas tratadas					
	1		2		3	
	SHAM	IM	SHAM	IM	SHAM	IM
Peso corporal(g)	396 ± 2	382 ± 23	472 ± 22	525 ± 33	519 ± 15	506 ± 23
AI/PC(mg/g)	0.081 ± 0.001	0.247 ± 0.030*	0.119 ± 0.011	0.199 ± 0.030	0.073 ± 0.007	0.285 ± 0.077*
AD/PC(mg/g)	0.171 ± 0.006	0.377 ± 0.044*	0.175 ± 0.008	0.227 ± 0.040	0.133 ± 0.004	0.624 ± 0.009*
VI/PC(mg/g)	2.010 ± 0.013	2.618 ± 0.138*	2.090 ± 0.010	1.970 ± 0.050	1.659 ± 0.035	2.003 ± 0.082*
VD/PC(mg/g)	0.808 ± 0.054	1.180 ± 0.033*	0.900 ± 0.110	0.912 ± 0.070	0.068 ± 0.038	1.035 ± 0.256*

\*p<0.05, ratas SHAM vs ratas infartadas.

AI/PC: Peso aurícula izquierda entre peso corporal

AD/PC: Peso aurícula derecha entre peso corporal

VI/PC: Ventrículo izquierdo entre peso corporal

VD/PC: Ventrículo derecho entre peso corporal



Tabla IV.2: Parámetros hemodinámicos, de ratas SHAM y ratas infartadas, de 3 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto (Grupo 1) de 9 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto (Grupo 2) y con 7 meses de infarto (Grupo 3).

	Grupos de ratas tratadas					
	1	2		3		
	SHAM	IM	SHAM	IM	SHAM	IM
FC (latidos/min.)	385 ± 12	365 ± 20	290 ± 24	340 ± 8	303 ± 9	357 ± 15
PAM (mm/Hg)	122 ± 6	112 ± 8	98 ± 9	125 ± 3	103 ± 16	116 ± 4
PSVI (mm/Hg)	131 ± 4	115 ± 5*	112 ± 6	135 ± 5	109 ± 14	108 ± 4
PDVI (mm/Hg)	1.6 ± 1	15 ± 2*	1.7 ± 1	14 ± 5*	0.8 ± 0.6	18.4 ± 5*
(+) dP/dt (mm/Hg/seg)	3160 ± 5	2841 ± 190*	3464 ± 74	3412 ± 86	3129 ± 110	2427 ± 337*
(-) dP/dt (mm/Hg/seg)	3160 ± 5	2648 ± 84*	3412 ± 43	3149 ± 223	3128 ± 79	2209 ± 300*

\*p<0.05, ratas SHAM vs ratas infartadas.

FC: Frecuencia Cardíaca

PAM : Presión arterial media

PDVI : Presión diastólica final del ventrículo izquierdo

PSVI : Presión sistólica del ventrículo izquierdo

**IV.3.- Respuesta  $\alpha_1$  - adrenérgica en las arterias aorta y carótida de rata:**

Los datos obtenidos muestran:

1. - En el grupo 1, donde las ratas tienen 4 semanas de infarto y una edad de 3 ½ meses, la respuesta máxima contráctil, inducida por noradrenalina fue similar en las arterias aorta y carótida de ratas SHAM e infartadas (Tabla IV.3).

En la Figura 1 se muestran las curvas de concentración a la noradrenalina ( $3.2 \times 10^{-10}$  a  $3.2 \times 10^{-5}$  M), siendo los valores  $pD_2$  (constante de afinidad al agonista noradrenalina), similares en las ratas SHAM y las ratas infartadas (Tabla IV.4).

La respuesta al antagonista selectivo  $\alpha_{1D}$  - adrenérgico BMY 7378, se observa por el desplazamiento competitivo al efecto producido por noradrenalina (Figura IV.1), donde los valores  $pA_2$  (constante de afinidad al antagonista BMY 73778), son elevados y las pendientes ( $m$ ) son cercanos a 1 (Tabla IV.4), indicando claramente la existencia de éste subtipo en las arterias estudiadas.

2. - En la Figura 2 se muestran las curvas de concentración inducidas por noradrenalina ( $3.2 \times 10^{-10}$  a  $3.2 \times 10^{-5}$  M), en las arterias aorta y carótida de ratas de 7 meses de infarto y una edad de 9 ½ meses.

La respuesta máxima contráctil alcanzada en las arterias de ratas SHAM y ratas infartadas, no presentó variaciones significativas, existiendo un aumento uniforme de esta respuesta en comparación al primer grupo (Tabla IV.3).

Los valores  $pD_2$ , fueron similares en las arterias de ratas SHAM y ratas infartadas (Tabla IV.4).

El desplazamiento hacia la derecha del efecto contráctil producido por noradrenalina, fue en respuesta al antagonista BMY 7378 (Figura IV.2), siendo los valores  $pA_2$  altos y las pendientes ( $m$ ) aproximadas a 1.

3. – En el tercer grupo, donde las ratas tienen 4 semanas de infarto y una edad de 9 ½ meses, la respuesta máxima contráctil, inducida por noradrenalina no difiere entre las ratas SHAM y las ratas infartadas, observándose un aumento uniforme de estos valores con respecto al grupo 1, pero no diferentes al grupo 2 (Tabla IV.3).

Los valores  $pD_2$ , no tuvieron variaciones significativas en las arterias de ratas SHAM y ratas infartadas (Tabla IV.4).

La respuesta contráctil inducida por noradrenalina fue desplazada hacia la derecha, como efecto de la presencia de BMY 7378 (Figura IV.3), los valores de  $pA_2$  fueron altos y las pendiente no difieren de 1 (Tabla IV.4).

Tabla VI.3: Respuesta máxima contráctil (g), al agonista  $\alpha_{1D}$  - adrenérgico noradrenalina, en arterias aorta y carótida de ratas SHAM y ratas infartadas, de 3 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto (Grupo 1) de 9 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto (Grupo 2) y con 7 meses de infarto (Grupo 3).

	Grupos de ratas tratadas					
	1		2		3	
	SHAM	IM	SHAM	IM	SHAM	IM
Aorta	1.40 ± 0.05	1.39 ± 0.05	1.73 ± 0.05	1.98 ± 0.04	1.91 ± 0.02	1.99 ± 0.06
Carótida	0.44 ± 0.02	0.50 ± 0.05	0.70 ± 0.06	0.83 ± 0.04	0.68 ± 0.07	0.53 ± 0.04

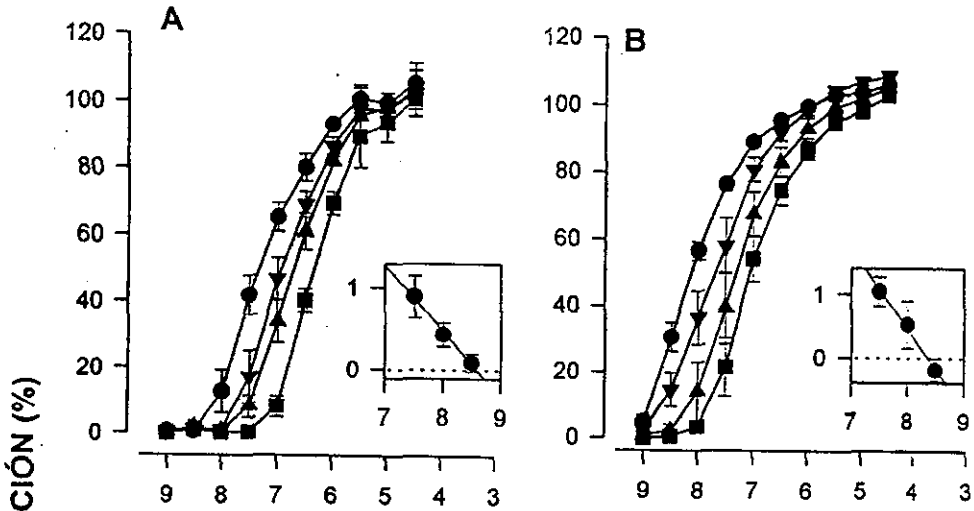
Tabla IV.4: Constantes de afinidad  $pA_2$  para el antagonista BMY 7378 y  $pD_2$  para el agonista noradrenalina, las pendientes de Schild (m), en ratas SHAM y ratas infartadas, de 3 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto (Grupo 1) y de 9 ½ meses de edad con 4 semanas de infarto (Grupo 2) y con 7 meses de infarto (Grupo 3).

	Grupos de ratas tratadas					
	1		2		3	
	SHAM	IM	SHAM	IM	SHAM	IM
<u>Aorta</u>						
$pA_2$	$8.58 \pm 0.12$	$8.36 \pm 0.13$	$8.56 \pm 0.11$	$8.90 \pm 0.09$	$8.56 \pm 0.10$	$7.99 \pm 0.13$
Pendiente (m)	$-0.80 \pm 0.14$	$-1.24 \pm 0.29$	$-0.76 \pm 0.11$	$-0.76 \pm 0.07$	$-0.94 \pm 0.14$	$-1.07 \pm 0.35$
$pD_2$	$7.88 \pm 0.10$	$8.23 \pm 0.09$	$7.73 \pm 0.17$	$8.22 \pm 0.09$	$8.18 \pm 0.10$	$7.96 \pm 0.08$
<u>Carótida</u>						
$pA_2$	$8.34 \pm 0.20$	$8.81 \pm 0.19$	$8.67 \pm 0.21$	$8.67 \pm 0.25$	$8.35 \pm 0.18$	$8.29 \pm 0.08$
Pendiente (m)	$-0.81 \pm 0.24$	$-0.67 \pm 0.15$	$-0.75 \pm 0.18$	$-0.95 \pm 0.29$	$-1.10 \pm 0.35$	$-0.66 \pm 0.09$
$pD_2$	$8.10 \pm 0.09$	$8.11 \pm 0.09$	$8.25 \pm 0.08$	$8.58 \pm 0.20$	$8.40 \pm 0.14$	$7.83 \pm 0.12$

Figura IV.1: Efecto de noradrenalina en ausencia (●) y en presencia de  $3.2 \times 10^{-9}$  M (▼),  $1 \times 10^{-8}$  M (▲) y  $3.2 \times 10^{-8}$  M (■) BMY 7378, sobre la respuesta contráctil de las arterias aorta torácica y carótida izquierda de ratas SHAM (A y C) y ratas infartadas (B y D), respectivamente, con 4 semanas postinfarto y 3 ½ meses de edad. Los valores son presentados como porcentaje de la máxima respuesta a noradrenalina (Tabla 3) en cada preparación. Las barras verticales representan el error estándar. Cada grupo representa una n, de 3-4 animales.

FIGURA IV.1.

AORTA.



CARÓTIDA

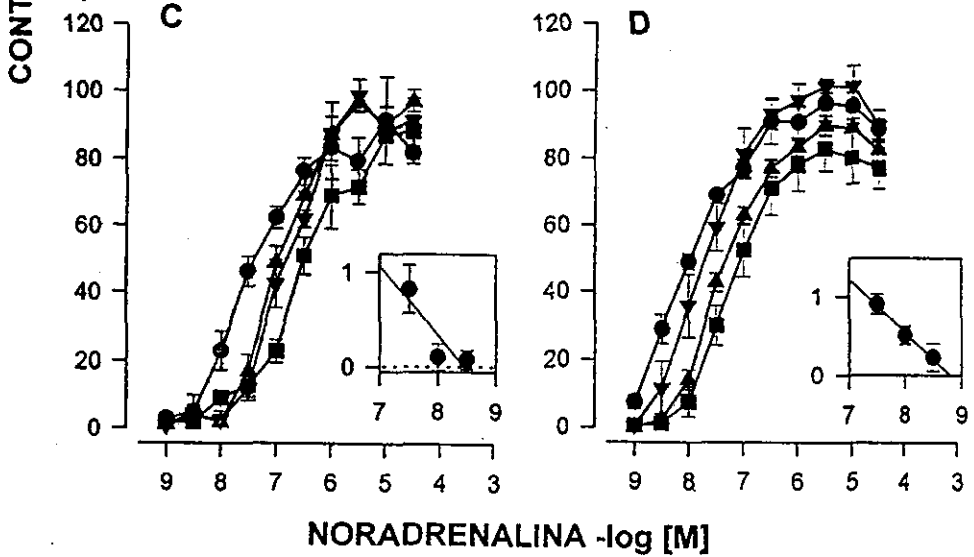
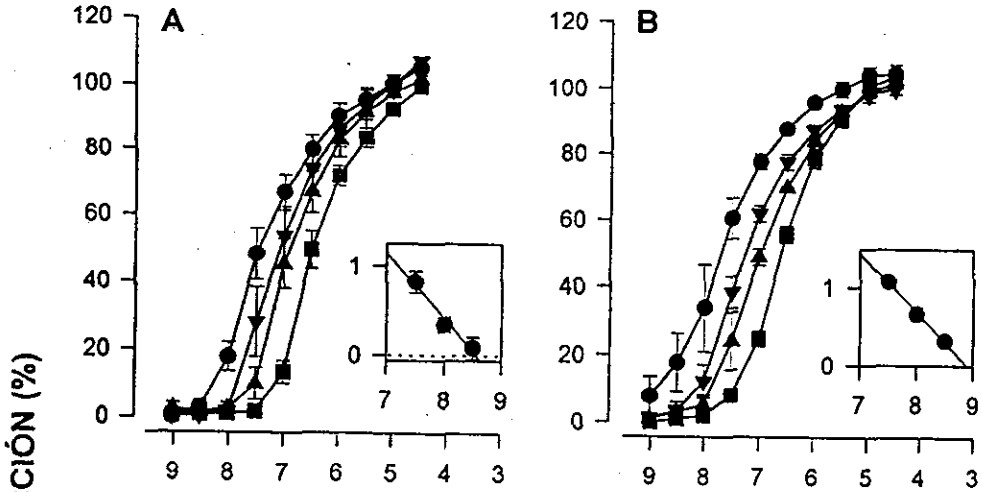


Figura IV.2: Efecto de noradrenalina en ausencia (●) y en presencia de  $3.2 \times 10^{-9}$  M (▼),  $1 \times 10^{-8}$  M (▲) y  $3.2 \times 10^{-8}$  M (■) BMY 7378, sobre la respuesta contráctil de las arterias aorta torácica y carótida izquierda de ratas SHAM (A y C) y ratas infartadas (B y D), respectivamente, con 4 semanas postinfarto y 9 ½ meses de edad. Los valores son presentados como porcentaje de la máxima respuesta a noradrenalina (Tabla 3) en cada preparación. Las barras verticales representan el error estándar. Cada grupo representa una n, de 3 animales.

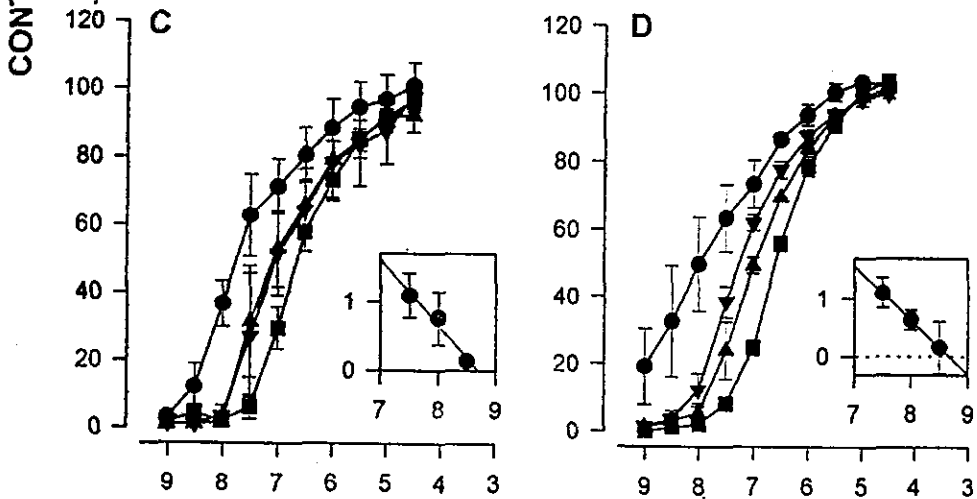


FIGURA IV.2.

AORTA



CARÓTIDA

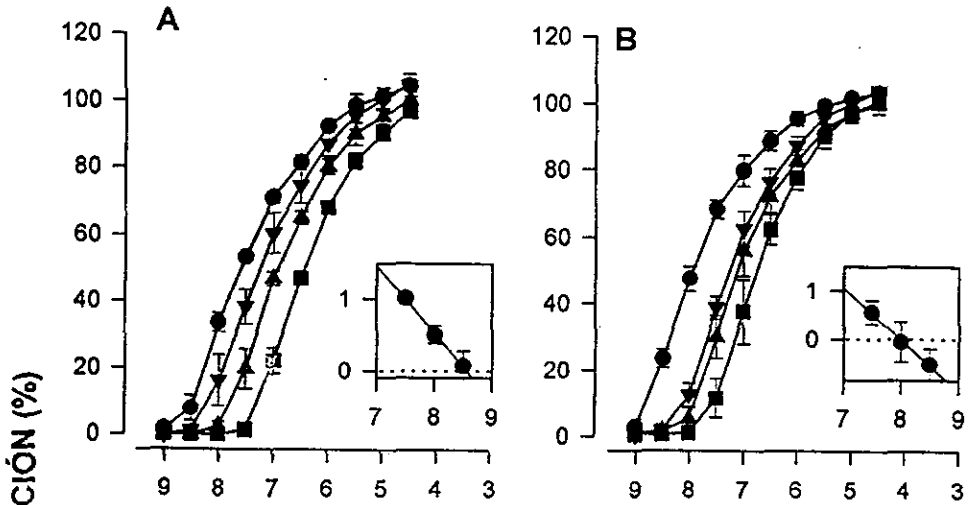


NORADRENALINA -log [M]

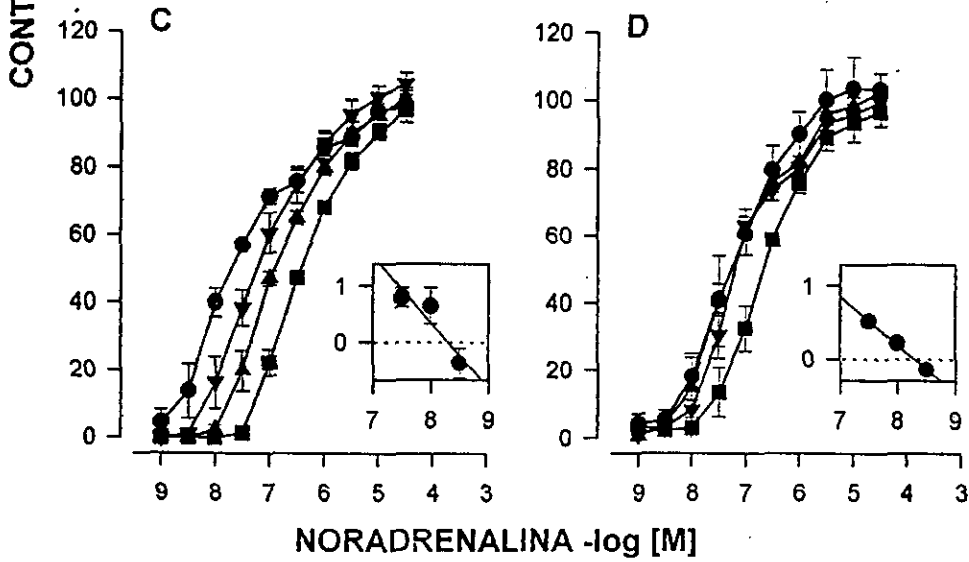
Figura IV.3: Efecto de noradrenalina en ausencia (●) y en presencia de  $3.2 \times 10^{-9}$  M (▼),  $1 \times 10^{-8}$  M (▲) y  $3.2 \times 10^{-8}$  M (■) BMY 7378, sobre la respuesta contráctil de las arterias aorta torácica y carótida izquierda de ratas SHAM (A y C) y ratas infartadas (B y D), respectivamente, con 7 meses postinfarto y 9 ½ meses de edad. Los valores son presentados como porciento de la máxima respuesta a noradrenalina (Tabla 3) en cada preparación. Las barras verticales representan el error estándar. Cada grupo representa una n, de 3 animales.

FIGURA IV.3.

AORTA



CARÓTIDA



# CAPÍTULO V

---

## V.- DISCUSIÓN

### V.I.- Consideraciones Generales

Las alteraciones sobre la reactividad contráctil de la vasculatura de rata posterior al Infarto Miocárdico, y el esclarecimiento del papel de los receptores  $\beta$ - adrenérgicos en la Insuficiencia Cardiaca,<sup>62</sup> establece el estudio del papel que desarrollan los receptores  $\alpha_1$ - adrenérgicos en estos estados patológicos.<sup>63</sup> y<sup>64</sup>

En primer instancia, se ha de considerar el modelo de inducción a la insuficiencia cardiaca, la cual se realizó mediante la oclusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (Apéndice), dejando recuperar a los animales 4 semanas y 7 meses después de efectuada la oclusión, períodos con los cuales se indujo la insuficiencia cardiaca. Este modelo de infarto miocárdico, daña la pared ventricular izquierda, ocasionando la remodelación del mismo y alteraciones en la capacidad cardiaca y sobre la presión diastólica ventricular,<sup>65</sup> estos datos están de acuerdo con los resultados obtenidos en ratas jóvenes, sin embargo en ratas viejas (7 meses), la lesión es menor y los parámetros hemodinámicos presentan pocos cambios, posterior a las 4 semanas de infarto (Tabla 2), sin llegar a instalarse la insuficiencia cardiaca, probablemente por que el tamaño del infarto fue menor de 40% de la masa ventricular izquierda.

## V.II.- Respuesta $\alpha_1$ – adrenérgica en las arterias aorta y carótida.

La caracterización de los receptores  $\alpha_{1D}$ - adrenérgicos, se realizó mediante curvas concentración – respuesta con dos agentes, el agente agonista selectivo, por este receptor, noradrenalina<sup>20</sup> y el agente antagonista selectivo, BMY 7378,<sup>66</sup> permitiéndonos estudiar, la reactividad contráctil vascular, inducida por los recptores  $\alpha_{1D}$ - adrenérgicos, en ratas que desarrollaron insuficiencia cardiaca. Al comparar, las ratas SHAM (control) con ratas con insuficiencia cardiaca, las propiedades farmacológicas de los agentes utilizados (noradrenalina y BMY 7378), sobre los valores de  $pD_2$  (constante de afinidad del agonista) y  $pA_2$  (Constante de afinidad del antagonista) respectivamente, en las arterias aorta torácica y carótida izquierda, no son modificadas significativamente(Tabla 4), por lo que, se considera que los receptores  $\alpha_{1D}$ - adrenérgicos, si bien, están envueltos en la reactividad contráctil en estas arterias, la insuficiencia cardiaca no afecta esta respuesta y a su vez, es independiente del tiempo en que se estableció la Insuficiencia Cardiaca. Es importante mencionar, que la máxima respuesta contráctil producida por noradrenalina (Tabla 3), fue mayor en ratas viejas (9 1/2 meses de edad -Grupo 2 y 3-), en comparación de las ratas jóvenes (3 ½ meses –Grupo 1-), sugiriendo que la edad, esta relacionada con el incremento de la reactividad contráctil, estando de acuerdo con la expresión funcional de los receptores  $\alpha_{1D}$ - adrenérgicos en animales viejos.<sup>67</sup>

Con respecto a la falta de los cambios en la reactividad contráctil mediada por los receptores  $\alpha_{1D}$ - adrenérgicos, en las arterias aorta torácica y carótida izquierda de ratas SHAM e infartadas, se observa un efecto contrario con el incremento en la contractilidad observada en la arteria femoral<sup>64</sup> con el decremento en las arteria de resistencia meséntérica<sup>63</sup> y está de acuerdo con la ausencia de cambios en la reactividad contráctil de la arteria renal y de la arteria coronaria septal.<sup>64</sup> Estos datos muestran que existen alteraciones en la insuficiencia cardiaca en los diversos vasos sanguíneos

Esta heterogeneidad en la respuesta contráctil vascular, nos indica que la respuesta de regulación a estos estados patológicos se asocian con un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático y de los niveles circundantes de catecolaminas.<sup>68</sup>

## **CAPÍTULO VI**

---

### **VI.- CONCLUSIONES**

En resumen, los datos experimentales sugieren:

1.- Que la actividad  $\alpha_{1D}$ -adrenérgica no se ve alterada en las arterias aorta torácica y carótida izquierda de ratas con insuficiencia cardiaca, inducida por infarto miocárdico, de diferente edad y tiempo posinfarto.

2.- Que la elevación en la respuesta máxima contráctil, inducida por noradrenalina en ratas adultas (9 ½ meses de edad), es independiente del tratamiento experimental y dependiente de la edad.

## APÉNDICE

---

### TÉCNICAS ESTÁNDARES CONVENCIONALES

#### Inducción de Infarto Miocárdico:

El infarto miocárdico es inducido mediante una ligadura permanente en la arteria coronaria izquierda, esta técnica es descrita por Johns y Olson (1954)<sup>69</sup> y posteriormente por Seyle y col. (1960).<sup>70</sup> Las ratas Wistar utilizadas son anestesiadas con éter, efectuándoles una toracotomía entre el cuarto y quinto espacio intercostal, con el fin de exteriorizar el corazón y localizar la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Efectuando la ligadura con hilo seda (6/0), debajo del origen de esta arteria (de 1 a 2 mm), utilizando una aguja atraumática OB5-1234. Posteriormente el corazón es colocado en su posición inicial, cerrando la musculatura y piel torácica, separadamente. La respiración fue inmediatamente asistida con una bombilla de hule con la finalidad de insuflar los pulmones y así restaurar la presión negativa intratorácica, permitiendo la recuperación de las ratas. Las ratas supervivientes se mantuvieron con comida estándar (Purina, México) y agua *ad libitum*. El grupo de ratas control (SHAM), son aquellas a las que se les realizó el mismo procedimiento quirúrgico sin efectuar la ligadura de la arteria coronaria izquierda.



**Estudio hemodinámico:**

El estudio hemodinámico se efectuó a 4 - 5 semanas y 7 meses, posteriores al infarto miocárdico en grupos de animales de diferente edad. Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico ( 40 mg/Kg. i.p. ). La arteria carótida derecha fue aislada y canulada con un catéter de polietileno (PE10) (Pfeffer y Frohlich 1972),<sup>71</sup> este fue llevado a la válvula aórtica bajo un monitoreo constante para determinar la presión arterial, mediante un transductor de presión Gould P231d. La presión sanguínea media, fue directamente obtenida de un amplificador E para M/Honeywell modelo SGM-2. La presión ventricular izquierda fue medida, mediante la introducción del catéter de la carótida derecha hacia el ventrículo izquierdo. La primera derivada de la presión ventricular izquierda ( $dP/dt$ ), fue obtenida mediante un diferenciador E para M/modelo Honeywell.

## REFERENCIAS

---

- 1) Hardman G. Joel, Limbird E. Lee, Molinoff B. Perry, Ruddon W. Raymond, Gilman G. Alfred. Goodman and Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. México, D.F. 1996. 31-45 y 211-265.
- 2) Goth Andrés. Farmacología Médica , Principios y Conceptos. 1975. México, D.F. 1-11.
- 3) Langley, J. N. On the mutual antagonism of atropin and pilocarpin, having especial reference to their relations in the sub-maxillary gland of the cat. En: Goth Andrés (eds). Farmacología Médica , Principios y Conceptos.
- 4) R. R. Ruffolo, Jr. Review: Important concepts of receptor theory. J. Auton. Pharmac. 1982: 2: 277-295.
- 5) Kalant Harold y Roschlau Walter. Principles of medical Pharmacology. Toronto, Ontario. 1989. 84-98.
- 6) Litter Manuel. Compendio de Farmacología. 1988. 14-25.
- 7) Bevan John A. Fundamentos de Farmacología : Introducción a los principios de acción de los fármacos. México, D.F. 1976. 3-9.
- 8) Bertram G. Katzung. Farmacología Básica Clínica. México, D.F. 1984. 9-22.
- 9) Oliver, G. and Schafer, E.A. The physiological effects of the extracts of the suprarenal capsules. En: Goodman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S. and Taylor Palmer (eds.) The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th. De. New York, Pergamon Press 1990.
- 10) Hoffman, B.B. and Lefkowitz, R.B. Drugs Acting at Synaptic and neuroeffector junctional sites. En: Goodman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S. and Taylor Palmer (eds.) The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th. De. New York, Pergamon Press 1990.

- 11) Ahlquist, R.P. A study of adrenotropic receptors. *A. J. Physiol.* 1948; 153: 586-600.
- 12) Lands, A.M., Arnold, A., McAuliff, J.P., Luduena, F.P., and Brown, T.G. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-598.
- 13) Langer, S. Z. Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Br. J. Pharmacol.* 1977; 60: 481-497.
- 14) Berthelsen, S. and Pettinger, W. A. A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life Sci.* 1977; 21: 595-606.
- 15) Fain, J.N. and Garcia Sáinz, J.A. Role of phosphatidylinositol turnover in alpha-1 and of adenylate cyclase inhibition in alpha-2 effects of catecholamines. *Life Sci.* 1980; 26: 1183-1194.
- 16) Lefkowitz, R.J., Limbird, L.E., Mukherjee, C. and Caron, M.G. The  $\beta$ -adrenergic receptor and adenylate cyclase. *Biochim. Biophys. Acta* 1976; 457: 1-39.
- 17) Dixon, R.A.F. Cloning of the gene and cDNA for mammalian  $\beta$ -adrenergic receptor and homology with rhodopsin. *Nature* 1986; 321: 75-79.
- 18) Guarino, D.R., Perez, D.M. and Piascik M.T. Recent Advances in the Molecular Pharmacology of the  $\alpha_1$ -Adrenergic Receptors. *Life Sciences.* 1996; 8: 323-333.
- 19) Arthur A. Hancock.  $\alpha_1$ -Adrenoceptor Subtypes: A Synopsis of their Pharmacology and Molecular Biology. *Drug Development Research.* 1996; 39: 54-107.
- 20) D.B. Bylund, R.A. Bond, D.E. Clarke, D.C. Eikenburg, J.P. Hieble, S. Z. Langer, R. J. Lefkowitz, K.P. Minneman, P.B. Molinoff, R.R. Ruffolo, A.D. Strosberg and U.G. Trendelenburg. Adrenoceptors. *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification.* 1998.

*Referencias*

- 21) Lauin, T.N., Heald. Photoaffinity labeling of the  $\beta$ -adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.* 1981; 256: 11944-11950.
- 22) Bishopric, N.H., Soto, B. and Webster. K.A.  $\beta$ -adrenergic regulation of a myocardial actin gene via a cyclic AMP-independent Pathway. *J. Biol. Chem.* 1992; 67: 20932-20936.
- 23) Suprenant, A., Horstaman, D.A., Akbarali, H. and Limbird, L.E. A point mutation of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor that blocks coupling to potassium but not calcium currents. *Science.* 1992; 257: 977-980.
- 24) Lomasney, J.W. Catecchia, S., Lefkowitz, R.J. and Caron, M.G. Molecular biology of  $\alpha$ -adrenergic receptors: implications for receptor classification and for structure - function relationships. *Biochim. Biophys. Acta.* 1991; 1095: 127-139.
- 25) Lefkowitz, R.J., Hoffman, B.B. and Taylor, P. Drugs Acting at Synaptic and neuroeffector junctional sites. En: Goodman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S. and Taylor Palmer (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th. Ed. New York, Pergamon Press 1990.
- 26) Morrow, A.L. and Creese, I. Characterization of  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtypes in rat brain: a reevaluation of [ $^3$ H]WB4101 and [ $^3$ H]prazosin binding. *Mol. Pharmacol.* 1986; 29: 321-330.
- 27) Minneman, K.P., Han, C. And Abel, P.W. Comparasion of el  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtypes distinguished by cloroethylclonidina and WB4101. 1988; 33: 509-514.
- 28) Han, C., Abel, P.W. and Minneman, K.P.  $\alpha_1$ -Adrenoceptor subtypes linked to different mechanisms for increasing intracellular  $Ca^{2+}$  in smooth muscle. 1987b; 329: 333-335.

- 29) Schwinn, D. A., J.W. Lomasney, W. Lorenz, P.J. Szklut, R.T. Fremeau, Jr., T.L. Yang-Feng, M.G. Caron, R.J. Lefkowitz and S. Cotecchia. Molecular cloning and expression of the cDNA for a novel  $\alpha_{1C}$ -adrenoceptor subtype. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 8183.
- 30) Faure, C., Pimoule, C., Arbilla, S., Langer, Z. S. and Graham, D. Expression of  $\alpha_1$ -adrenoceptor classification. *European Journal of Pharmacology.* 1994; 268: 141-149.
- 31) Lomasney, J.W., Cotecchia, S., Lorenz, W., Leung, W-Y., Schwinn, T.L. Yang-Feng, Brownstein, M., Lefkowitz, R.J. and Caron. Molecular cloning and expression of the cDNA for the  $\alpha_{1A}$ -adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.* 1991; 266: 6365.
- 32) Perez, D.M. Piascik, M.T. and Graham R.M. 1991. Solution-phase library screening for the identification of rare clones: isolation of an  $\alpha_{1D}$ -adrenergic receptor cDNA. *Mol. Pharmacol.* 1991; 40: 876.
- 33) García-Sáinz, J.A.  $\alpha_1$ -Adrenergic action: Receptor subtypes, signal transduction and regulation. 1993; 5: (5) :539-547.
- 34) Awad, R., Payne, R. And Deth, R.C.  $\alpha$ -Adrenergic receptor subtype associated with receptor binding,  $Ca^{++}$  influx,  $Ca^{++}$  release and contractile events in the rabbit aorta. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1983; 227: 60-67.
- 35) Deth, R.C. and Lynch, C. Inhibition of  $\alpha$ -receptor induced  $Ca^{2+}$  release and  $Ca^{2+}$  influx by  $Mn^{2+}$  and  $La^{3+}$ . *Eur. J. Pharmac.* 1981; 71: 1-11.
- 36) Cauvin, C. and Malik, S. Induction of  $Ca^{++}$  influx and intracellular  $Ca^{++}$  release in isolated rat aorta and mesenteric resistance vessels by norepinephrine activation of  $\alpha_1$ -adrenoceptors. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1984; 230: 413-418.

- 37) Berridge, M.J. Rapid accumulation of inositol trisphosphate reveals that agonists hydrolyse polyphosphoinositides instead of phosphatidylinositol. *Biochem. J.* 1984; 212: 849-858.
- 38) Burgess, G., Godfrey, P., McKinney, J., Berridge, M., Irvine, R. And Putney, J. The second messenger linking receptor activation to internal calcium release in liver. *Nature.* 1984; 309: 63-66.
- 39) Kishimoto, A. Takai, A., Mori, T., Kikkawa, U. And Nishizuka, Y. Activation of calcium and phospholipid-dependent protein kinase by diacylglycerol, its possible relation to phosphatidylinositol turnover. *J. Biol. Chem.* 1980; 255: 2273-2276.
- 40) Danthuluri, N.R. and Deth, R.C. Phorbol ester induced contraction of arterial smooth muscle and inhibition of  $\alpha$ -adrenergic response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 125: 1103-1109.
- 41) Kaplan M. Norman. Manejo de Hipertensión. 1994. 84-96.
- 42) Illes, P. and Nörenberg, W. Electrophysiological evidence for an  $\alpha_2$  adrenergic inhibitory control of transmitter release in the rabbit mesenteric artery. *Eur. J. Pharmac.* 1987; 143: 151-161.
- 43) Kobinger, W. And Pichler, L. Presynaptic activity of the imidazolidine derivate St 587, a highly selective  $\alpha_1$ -adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmac.* 1982; 82: 203-206.
- 44) Langer, S. Z. And Shepperson, N.B. Postjunctional  $\alpha_1$ -adrenoceptors and the role of neuronal uptake. *J. Cardiovasc. Pharmac.* 1982a; 4(Suppl.1): S8-S13.
- 45) Bentley, G. A. and Widdop, R.E. Postjunctional  $\alpha_2$  adrenoceptors mediate venoconstriction in the hindquarters circulation of anaesthetized cats. *Br. J. Pharmac.* 1987; 92: 121-128.

- 46) Elsner, D., Stewart, D.J., Sommer, O., Holtz, J. and Bassenge, E. Postsynaptic  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenergic receptors in adrenergic control of capacitance vessel tone in vivo. *Hypertension*. 1986; 8: 1003-1014.
- 47) K. Li, H. He, C. Li, P. Sirois, J.L. Rouleau. Myocardial  $\alpha_1$ - adrenoceptor: Inotropic Effect and Physiologic and Pathologic Implications. 1997; 60: (16): 1305-1318.
- 48) Furgchott, R. F. Role of the endothelium in response of vascular smooth muscle. *Circulation Res*. 1983; 53: 557-573.
- 49) Schmitz, J.M., Graham, R.M., Sagalowski, A. and Pettinger, W. A. Renal alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors: biochemical and pharmacological and pharmacological correlations. *J. Pharmac. Exp. Ther*. 1981; 219: 400-406.
- 50) Osborn, J.L., Holdaas, H., Thames, M. D. And Di Bona, G.F. Renal adrenoceptor mediator of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circulation Res*. 1983; 53: 298-305.
- 51) Cubeddu, L. X. New  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonists for the treatment of hypertension: role of vascular alpha receptors in the control of peripheral resistance. *Am. Heart J*. 1988; 116: 133-162.
- 52) Ruffolo, R. R., Jr, Morgan, E. L. and Messick, K. Possible relationship between receptor reserve and the differential antagonism of the  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ - adrenoceptor mediate pressor responses by calcium channel antagonists in the pithed rat. *J. Pharmac. Exp. Ther*. 1984b; 230: 587-594.
- 53) Uprichard, A. G., Harron, D.W. G., Wilson, R. And Shanks, R.G. Effects of the myocardial-selective  $\alpha_1$ - adrenoceptor antagonist UK – 52046 and atenolol, alone and combination, on experimental cardiac arrhythmias in dogs. *Br. J. Pharmac*. 1988; 95: 1241-1254.

- 54) Barin, E.S., Wong, C.K. Y., Elstob, J. E. Davies, D.W. and Nathan, A. W. An acute study of the electrophysiological and hemodinamyc effects of intravenous UK-52046, a novel  $\alpha_1$ - adrenoceptor antagonist. 1990; 29: 359-362.
- 55) Chernow, B. And Roth, B.L. Pharmacologic manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ. Shock*. 1986;18: 141-155.
- 56) Remme. W. J. Congestive Heart Failure-Pathophysiology and Medical Treatment. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1986;8(Suppl.1):S36-S52.
- 57) Guadalajara, B. J.F. *Cardiología, México*. D.F. 1991: 548-562.
- 58) Frank R. M. Stassen, Gregorio E. Fazzi, Petter, J.A. Coronary Arterial Hipereactivity and Mesenteric Arterial Hyporeactivity After Myocardial Infarction in the Rat. 1997;29:780-788.
- 59) Villalobos-Molina R. y Ibarra, M. 1996.  $\alpha_1$ -Adrenoceptors mediating contraction in arteries of normotensive and spontaneously hypertensive rats are of the  $\alpha_{1D}$ - or  $\alpha_{1A}$  subtypes. *Eur. J. Pharmacol.* 298, 257-263.
- 60) Arunlakhana, O, and H.O. Schild, 1951, Some cuantitative uses of drug antagonist, *Br. J. Pharmacol.* 14:48-58.
- 61) Tallarida, R.J., Murray, R.B., 1981. *Manual of Pharmacological Calculations with Computer Programs*, Springer, New York, N.Y.
- 62) Floyd L. Atkins, Oscar H.L. Bing, Paul G. Dimauro, Chester H. Conrad, Kathleen G. Robinson, Wesley W. Brooks. Modulation of left and Right Ventricular  $\beta$ -Adrenergic Receptors From Spontaneously Hipertensive Rats With Left Ventricular Hypertrofy and Failure. *American Heart Association*. 1995. 26 : 78 -82.



Referencias

- 63) Frank R. M. Stassen, Gregorio E. Fazzi, Peter J. A. Leenders, Jos F. M. Smits, and Jo G. R. De Mey. Coronary Arterial Hyperreactivity and Mesenteric Arterial Hyporeactivity After Myocardial Infarction in the rat. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1997; 29: 780-788.
- 64) Frank R.M. Stassen, Maurice J.J.M.F. Willemsen, Ger M.J.Janssen, Jo. G.R. De Mey.  $\alpha_1$ -Adrenoceptor subtypes in rat aorta and mesenteric small arteries are preserved during left ventricular dysfunction post-myocardial infarction. 1997: 33: 706-713.
- 65) Marc. A. Pfeffer, Janice M. Pfeffer, Michael C. Fishbein, Peter J. Fletcher, Joel Spandaro, Robert A Kloner, and Eugene Braunwald. Myocardial Infarct Size and Ventricular Function in Rats. *Circulation Research*. 1979: 44: 503-512.
- 66) Aaron S. Goetz, Holly K. King, Stuart D.C. Ward, Timothy A. True, Thomas J. Rimele, David L. Saussy, Jr. BMY 7378 is a selective antagonist of the D subtype of  $\alpha_1$ -adrenoceptors. *European Journal of Pharmacology*. 1995. 272: R5-R6.
- 67) Maximiliano Ibarra, José A. Terrón, Juan J. López-Guerrero, Rafael Villalobos-Molina. Evidence for an age-dependent functional expression of  $\alpha_{1D}$  adrenoceptors in the rat vasculature. *European Journal Pharmacology* 1997. 322: 221-224.
- 68) Cohn, J.M. Levine, T. B., Francis, G.S. and Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *England J. Med.* 1984 : 311: 819 - 823.
- 69) Johns, T.N.P. and Olson, B.J. Experimental Myocardial Infarction. I. A Method of Coronary Occlusion in Small Animals. *Ann. Surg.* 1954. 140 (5):675-682.

*Referencias*

70) Seyle, H. Simple Techiques Fot the Surgical Occlusion of Coronary Vessels in the Rat. *Angiology*. 1960:11:398-407.

71) Pfeffer, M.A. and Frohlich, E.D. Electromagnetic flowmetry in anesthetized rats. *J. Appl. Physiol.* 1972:33:137-140.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**