

Respuestas de la Musculatura lisa de la piel aislada del perro a algunos farmacos

Por los Drs. Juan A. Rodríguez García y Rastoil S. Perdomo

Estas experiencias forman parte de un estudio que hemos emprendido sobre las reacciones farmacológicas de los músculos lisos situados en el tegumento cutáneo del perro.

Como es sabido, tales elementos musculares pueden adoptar la forma de hacecillos más o menos aislados como en el caso de los arrectores pilorum o pilo-erectores, o de membranas como las existentes en ambos párpados (elevador del párpado superior y depresor del párpado inferior), en el escroto (dartos), en el pene (retractor), en los pezones, etc. Estos músculos involuntarios, inervados por el sistema nervioso autónomo, desempeñan algunas funciones importantes: v. gr. los pilo-erectores que contribuyen al mecanismo regulador de la temperatura corporal; los músculos de los párpados que gobiernan en parte la abertura palpebral; etc.

En esta primera comunicación nos ocuparemos de las respuestas farmacológicas de los músculos pilo-erectores.

El fenómeno de la pilo-erección es sumamente marcado en el gato, ocurriendo comúnmente como "manifestación emocional", bajo la dependencia del sistema simpato-adrenal, pues es impedida por la exclusión o parálisis del mismo.

Por otra parte, la inyección de adrenalina en este animal, provoca un intenso enderezamiento piloso, sobre todo localizado en la línea superior del cuerpo, inclusive la cola.

En el perro, cuyas reacciones emocionales son más moderadas, la pilo-erección es discreta, siendo posible observarla en la parte superior del cuerpo.

La inyección de adrenalina en el perro produce, aunque no en todos los casos, cierta horripilación en esta parte del cuerpo, y además con toda regularidad en el escroto, acompañando la contracción del dartos.

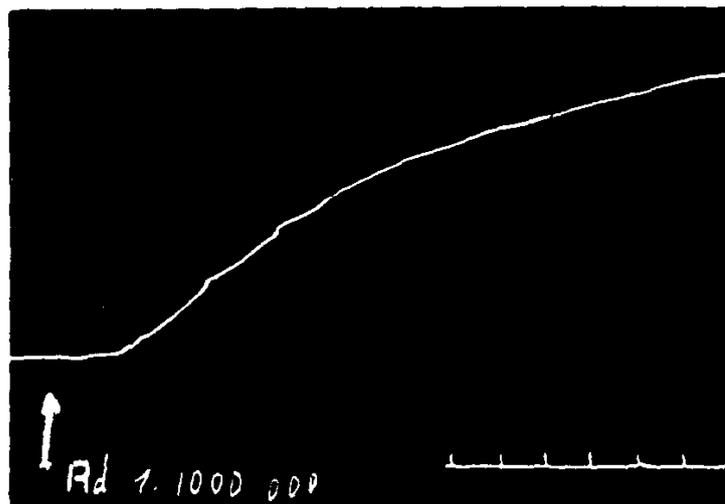
En otras especies animales, la pilo-erección es muy reducida, con excepción de las aves, cuyas plumas se enderezan con facilidad.

Por lo tanto, la adrenalina puede ser empleada como agente revelador, al menos en algunas especies, de la distribución de los pilo-erectores.

Otros autores han estudiado las reacciones pilo-motoras en el gato, mediante inyecciones intradérmicas de diversos fármacos, en la base de un haz de pelos bien delimitado por afeitado de la periferia y comparando los resultados con otros haces contiguos, no inyectados que sirven de testigos; en estas condiciones los pelos de la cola se enderezan por acción de la acetilcolina, nicotina, etc.

También en el hombre, la inyección intradérmica de adrenalina, produce isquemia y el conocido fenómeno de la "piel de gallina".

Nosotros hemos aplicado esta técnica en el caballo, en el perro y



Gráf. 1. — Piel región lumbar. (Perro). Contracción producida por adrenalina al 1:1.000.000. Tiempo 20 seg.

en gallinas, sobre varias regiones del cuerpo (crinera, línea dorso-lumbar, cola, miembros, etc.) pero no pudimos poner en evidencia ningún efecto motor apreciable inyectando adrenalina, acetilcolina, nicotina, etc.

Las experiencias que pasaremos a describir se refieren al comportamiento farmacológico del músculo liso cutáneo, habiéndose realizado estos estudios mediante el empleo de una técnica original, pues no tenemos noticias de que haya sido utilizada por otros investigadores, la que nos ha permitido registrar los efectos motores de un trozo de piel aislado, sometido a la acción de varias sustancias químicas.

Hemos estudiado preferentemente la piel del perro y la de un reducido número de gatos. Dificultades materiales no nos han permitido ensayar aun algunas partes del tegumento cutáneo de equinos, bovinos

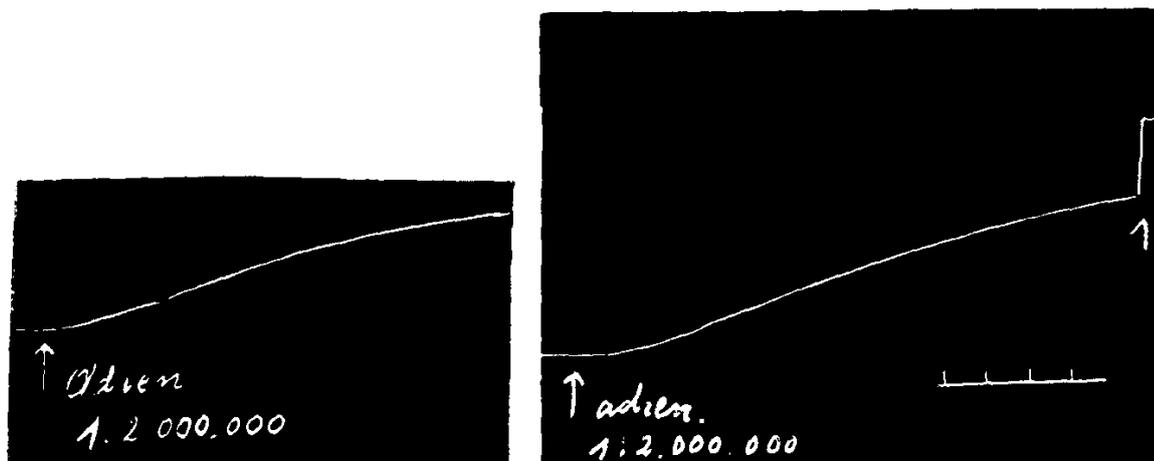
y ovinos, por lo que en esta nota nos referiremos especialmente a los resultados obtenidos en la especie canina.

En estos animales hemos trabajado con trozos de piel procedentes de diversas regiones, comprobando el siguiente comportamiento de ellos a la adrenalina, única sustancia de las ensayadas por nosotros, que posee una acción regularmente contracturante.

a) La piel de la línea media superior del cuerpo, desde el cuello hasta la cola inclusive, es contraída por la adrenalina.

b) Las respuestas más intensas a esta sustancia, las hemos podido localizar al nivel de la región lombo-sacra, la que nos ha servido de reactivo en casi todas estas experiencias.

c) A unos 3 ó 4 ctms. por debajo de la línea media superior, se obtienen respuestas más débiles. A distancias mayores, éstas cesan por completo.



Gráf. 2. - En (1) acción de la adrenalina 1:2.000.000. En (2) después de lavados se trató con cocaína al 1:50.000 y luego de 5 min. se agregó adrenalina al 1:2.000.000. (1) quimógrafo detenido 10 m. Tiempo 20 seg.

d) El escroto reacciona fuertemente a la adrenalina, acetilcolina, iones potásicos, histamina, etc., siendo por lo tanto su comportamiento fundamentalmente diferente al de otras zonas tegumentarias.

e) Otras regiones estudiadas (miembros, cabeza, tronco, etc.), no presentaron respuestas a la adrenalina.

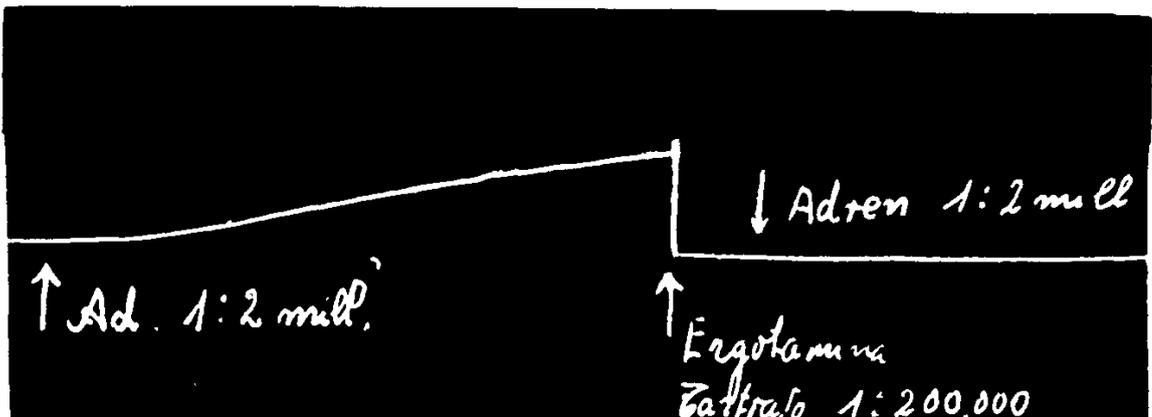
f) Con referencia a otras especies animales, destacamos que la piel del gato se comporta similarmente a la del perro. En equinos, bovinos y ovinos, la piel de la cabeza, miembros y cola, no es contracturada por la mencionada droga.

TECNICA

Las biopsias se obtienen de animales anestesiados con feno-barbital (luminal) sódico (180mg./kg., intravenoso) o hidrato de cloral (300 mg. kg., intraperitoneal).

Se extirpan pequeños trozos de piel de alrededor de dos cms. de largo por unos tres mm. de ancho. Se quita el tejido conjuntivo subcutáneo y la capa profunda del dermis hasta el nivel de implantación de los folículos pilosos, con objeto de favorecer el contacto de los elementos efectores con las drogas a ensayar, lo que hace aumentar en más de 50 veces la sensibilidad de la preparación a la adrenalina.

Las bandas cutáneas se suspenden en un baño de Tyrode de 20 cc. de capacidad, exiginado por corriente de aire y cuya composición es la siguiente: NaCl, 0,8 %: KCl, 0,02 %: CaCl₂, 0,02 %: MgCl₂, 0,01 %;



Gráf. 3. Piel de la región sacra. (Perro). Respuestas a la adrenalina 1:2.000.000 antes y después del tratamiento por ergotamina 1:200.000.

fosfato monosódico 0,005 %; bicarbonato sódico, 0,1 % y glucosa, 0,1 %.

Se introduce el baño en un termostato a 37° y se fija un extremo de la preparación a una palanca registradora de inscripción frontal sobre un quimógrafo a marcha lenta.

Antes de proceder a los ensayos, es menester esperar que el trozo de piel, pierda su elevado tono traumático, hasta alcanzar un grado de relajamiento persistente.

Trabajando en estas condiciones, la piel está aún en estado de responder durante un período de varias horas.

Las drogas son agregadas al líquido de Tyrode que baña la preparación en diluciones apropiadas, a fin de obtener la concentración final requerida, partiendo de soluciones madres de preparación reciente.

RESULTADOS

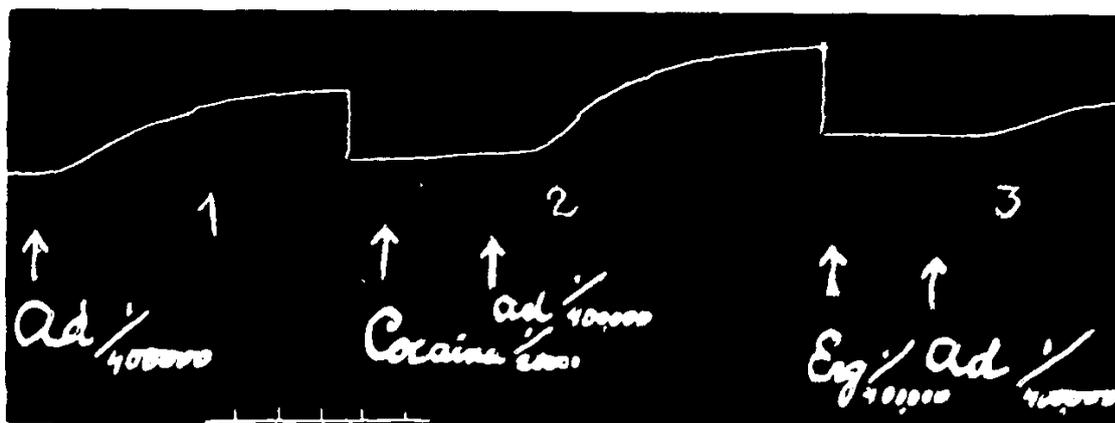
Adrenalina. — Hemos comprobado que aun a concentraciones del 1:20.000.000 en el baño de Tyrode, la hormona de la médula adrenal es capaz de provocar respuestas apreciables en algunas preparaciones.

La contracción adrenalínica se inicia después de un período latente de duración variable según los casos, y lentamente, al cabo de unos 10 minutos alcanza su máxima intensidad. (gráf. 1).

Una vez contraída la banda de piel, no se relaja espontáneamente, siendo necesario para ello, someterla a múltiples lavados con Tyrode nuevo.

Cocaína. — Como es sabido, este alcaloide potencia los efectos aumentadores e inhibidores de la adrenalina y de la estimulación nerviosa adrenérgica.

Nosotros hemos verificado esta acción, haciendo actuar previa-



Piel región sacra. (Gato). Respuestas a la adrenalina 1:400.000 (1); después de cocaína (2) y de ergotamina (3). Tiempo 20 seg.

mente sobre la preparación una concentración del 1:50.000 de cocaína, durante unos 5 minutos y agregando luego la adrenalina.

Se obtiene en esta forma una respuesta más intensa. (gráf. 2).

Mediante la cocainización previa del reactivo, nos ha sido posible sensibilizarlo suficientemente como para hacer bien perceptibles respuestas a altas diluciones de adrenalina.

Ergotamina y Yohimbina. — La ergotamina es un agente de bloqueo específico de los efectos excitatorios de la estimulación de los nervios adrenérgicos y de la adrenalina.

Es por lo tanto simpatolítica y adrenolítica, según la denominación usada por Baerq y Fredericq.

En cambio la yohimbina bloquea casi exclusivamente los efectos de la adrenalina, siendo por lo tanto solo adrenolítica.

Sometiendo la preparación cutánea a concentraciones del 1:400.000 de ergotamina (Gynergène) o de yohimbina se obtienen respuestas escasas o nulas al tratarla por la adrenalina, confirmándose por lo tanto el efecto adrenolítico. (gráf. 3).

Acetilcolina. — Hemos comprobado la casi absoluta falta de respuestas del músculo cutáneo a esta sustancia. En algunos pocos casos se manifiesta una ligera contracción, aun cuando hemos utilizado altas concentraciones de la droga.

Estos resultados contrastan con algunas observaciones que hemos practicado, referentes a fenómenos de pilo-erección producidos en algunos perros inyectados por vía intravenosa con acetilcolina. Aun cuando no hemos investigado el hecho, es probable que se trate de un efecto nicotínico de la acetilcolina, que determinaría una descarga de adrenalina de la médula adrenal, la que sería por lo tanto, la directamente responsable del efecto pilo-erector.

Queda descartada la posibilidad de que el mediador acetilcolínico sufra una rápida destrucción por la colinesterasa de la piel, pues como lo hemos comprobado, la eserina que es inhibidora de esta enzima, no determina ningún aumento de la respuesta.

Por el contrario, la atropina es capaz de anular la acción débilmente contracturante de la acetilcolina, en los pocos casos en que ella se manifiesta. No podemos establecer aún, si se trata de un efecto parasimpaticolítico o si deprime directamente la actividad contráctil.

Pilocarpina. — A ninguna concentración provocó contracción; por el contrario, en algunos casos, concentraciones fuertes, 1:200.000 ó mayores produjeron un efecto depresor, de carácter irreversible frente a repetidos lavados con Tyrode nuevo.

Iones potásicos. — Los iones potásicos tienen la propiedad de estimular algunas estructuras inervadas por nervios colinérgicos.

Nosotros hemos ensayado altas concentraciones de cloruro de potasio, (hasta 7 veces la normal en el Tyrode) sin obtener efectos.

Por otra parte, el tratamiento previo de la piel con diversos agentes capaces de potenciar la acción del potasio, como la veratrina, aconitina, y especialmente el tiocianato de sodio que es un verdadero revelador de este ión, no nos permitió evidenciar ningún resultado.

Histamina. — La hemos usado a distintas concentraciones sin obtener ninguna respuesta.

Veratrina y Aconitina. — No ejercen efectos.

Iones bóricos. — Efecto nulo.

RESUMEN

De acuerdo con los resultados mencionados, debemos destacar que

mediante nuestra técnica, hemos comprobado una gran regularidad en las respuestas positivas a la adrenalina, del músculo liso cutáneo de la línea media superior del cuerpo del perro.

Por otra parte, ni la acetilcolina ni otras drogas que ejercen efectos sobre estructuras inervadas por nervios colinérgicos (pilocarpina, eserina, iones potasio, etc.) poseen acción apreciable sobre el mismo.

Asimismo, otros fármacos cuya acción sobre los músculos lisos se verifica con independencia de la naturaleza de su inervación autónoma, como la veratrina, histamina, ión bario, etc., carecieron en absoluto de efecto motor sobre las fibras lisas de la piel.

Estos experimentos "in vitro" corroborarían el origen adrenérgico de la inervación del mencionado músculo, —alta sensibilidad a la adrenalina, cuyo efecto es potenciado por la cocaína y bloqueado por la yohimbina o ergotamina—, aunque no puede excluirse, al menos en un reducido número de animales, la existencia de algunas pocas fibras colinérgicas.

También debemos destacar que existe una estrecha correlación entre las áreas cutáneas donde se presenta la pilo-erección emocional o por inyección de adrenalina y aquellas cuyo músculo liso es estimulado por esta sustancia "in vitro".

Esta propiedad, de acuerdo con nuestros estudios histológicos, está vinculada indudablemente a la gran abundancia de haces musculares en la gruesa piel de la parte superior del cuerpo, contrastando con la pobreza de los mismos elementos en las restantes regiones.

CONCLUSIONES

1) Se describe una técnica que permite el estudio farmacológico del músculo liso de la piel aislada.

2) En estas condiciones, los músculos pilo-erectores de la línea media superior del perro, son poderosamente contraídos por la adrenalina, cuyo efecto es reforzado por cocaína y bloqueado por ergotamina y yohimbina.

Acetilcolina produce ligera contracción en un reducido número de animales. Otras drogas carecieron de efectos motores apreciables, con excepción de pilocarpina que en ciertos casos parece tener un efecto depresor.

3) Las restantes regiones tegumentarias estudiadas en este animal, salvo el escroto que presenta algunas particularidades especiales, no ofrecieron respuestas a ninguno de los fármacos ensayados.

Trabajo del Instituto de Terapéutica y Medicina Experimental.