

Efectos Vasculares del Tiopental

Carlos Castillo*¹, Rosa Amalia Bobadilla^{§2}, Elvia Mera Jiménez^{§2}, Ignacio Valencia**¹, Enrique F. Castillo^{§2}

RESUMEN

Se evaluaron los efectos del tiopental en anillos de aorta de rata. El anestésico produjo contracción que aumentó al quitar el endotelio y no se inhibió con indometacina (10^{-5} M), prazosina (10^{-6} M) o idazoxan (10^{-6} M) o diltiazem (10^{-6} M) pero disminuyó en un medio sin calcio. Por otra parte, el tiopental relajó anillos aórticos precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M), angiotensina II (10^{-7}), serotonina (3.1×10^{-5} M) o KCl (40 mM), en forma independiente del endotelio. Finalmente, la exposición al tiobarbitúrico (3.1 mg/ml) inhibió reversiblemente la relajación ocasionada por histamina, pero no por el nitroprusiato de sodio o por el A23187. Los resultados permiten concluir que, en la aorta de rata, el tiopental produce: a) contracción modulada inhibitoriamente por el endotelio y dependiente del calcio extracelular que ingresa a través de canales insensibles a diltiazem, y que no es mediada por prostaglandinas o receptores adrenérgicos; b) relajación independiente tanto del endotelio como del agente contráctil empleado; c) inhibición de la relajación dependiente de endotelio ocasionada por histamina, efecto que no parece deberse a alteración de la guanilato ciclasa o de la sintasa de óxido nítrico, puesto que el anestésico no inhibió el efecto del nitroprusiato de sodio o del A23187. Por lo anteriormente expuesto, consideramos posible que los diversos efectos vasculares del tiopental se asocien con su capacidad para disolverse en las membranas celulares del músculo liso y del endotelio de la aorta, alterando componentes funcionales de las mismas.

Palabras clave: Barbitúricos: tiopental; efectos: aorta, endotelio, rata.

SUMMARY

VASCULAR EFFECTS OF THIOPENTAL

Effects of thiopental on rat aortic rings were investigated. The anesthetic produced contraction which was higher when the endothelium was removed. The absence of calcium but not the presence of indomethacin (10^{-5} M), prazosin (10^{-6} M), idazoxan (10^{-6} M) or diltiazem (10^{-6} M) decreased thiopental's contractile effect. On the other hand, thiopental relaxed in an endothelium-independent fashion, aortic rings precontracted with phenylephrine (10^{-6} M), angiotensin (10^{-7} M), serotonin (3.1×10^{-5} M) or KCl (40mM). Finally the exposure to thiopental (3.1 mg/ml) reversibly inhibited relaxation elicited by histamine but not by sodium nitroprusside or A23187. In conclusion, in rat aorta thiopental elicited: a) contraction inhibitory modulated by the endothelium which is not mediated by prostaglandins or adrenoceptors but it is dependent of extracellular calcium moving through channels non sensitive to diltiazem; b) relaxation independent both of the endothelium and the contractile agent employed; and c) inhibition of the endothelium-dependent relaxation elicited by histamine. The latter effects does seem to be result of guanylate cyclase or nitric oxide synthase alterations since thiopental did not inhibit the effect of sodium nitroprusside or A23187. It is possible that the diverse vascular effects of thiopental are associated with its ability to be dissolved into the membrane of aortic smooth muscle and endothelial cells, disturbing their functional components.

Key Words: Barbiturates: thiopental; effects: aorta, endothelium, rat.

¹Sección de estudios de Postgrado e Investigación. ²Departamento de Fisiología y Farmacología de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional (IPN), México D.F. *Médico cirujano. Doctor en Ciencias. Profesor titular. Jefe de la Sección de Estudios de Postgrado e Investigación. [§]Médico cirujano. Maestro en Ciencias. **QFB. Maestro en Ciencias. Profesor Titular. Correspondencia: Carlos Castillo Henkel. Plan de San Luis y Díaz Mirón. Col. Casco de Sto. Tomás. 11340. México.

El tiopental es un anestésico de acción ultracorta frecuentemente utilizando en la clínica por vía endovenosa. Su administración puede acompañarse de trastornos cardiovasculares como hipotensión arterial¹⁻³, asociada fundamentalmente a un efecto cardiodepresor⁴⁻⁶ con la consecuente reducción del gasto cardíaco^{7,8}. El tiopental también ocasiona alteraciones funcionales de los vasos sanguíneos y puede producir lesión severa de los mismos. Así, se ha reportado que la administración accidental intra arterial del tiobarbitúrico a concentraciones del 2.5% (25 mg/ml; concentración habitualmente utilizada en la clínica) o superiores, puede conducir a endarteriitis, vasospasmo y pérdida del tejido endotelial⁹⁻¹³. Por otra parte, concentraciones menores del anestésico (10^{-5} , 10^{-3} M o 2.64 a 264.33 μ g/ml) provocan de manera reversible vasodilatación^{14,15} o vasoconstricción¹⁶, así como interferencia con la relajación dependiente del endotelio¹⁷ mediada tanto por el factor hiperpolizante derivado del endotelio (FHDE)¹⁸ como por el factor relajante derivado de endotelio/óxido nítrico (FRDE/ON)¹⁹. Los mecanismos que subyacen a estos últimos efectos del tiopental no han sido claramente establecidos, siendo el propósito del presente trabajo aportar información adicional a este respecto, empleando anillos de aorta de rata.

MATERIAL Y METODOS

Después de sacrificar a la rata, se extrae la aorta torácica, la cual se limpia de tejido conectivo y se corta en anillos de aproximadamente 5 mm de longitud. Cada anillo se coloca en una cámara para tejido aislado de 10 ml que se llena con solución Krebs de la siguiente composición (en mM): NaCl: 118; KC1: 4.7; KH_2PO_4 : 1.2; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 1.2; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 2.5; NaHCO_3 : 25.0; dextrosa: 11.7 y edetato disódico y cálcico, 0.026. Para algunos experimentos el Krebs se preparó sin calcio y con EGTA 2mM..

En todos los casos la solución se mantuvo a 37°C, pH 7.4 y burbujeada con una mezcla de 95% de O_2 y 5% de CO_2 . Los anillos se montaron en dos ganchos de nicrom y con ayuda de hilo de seda se fijaron al fondo de la cámara y a un transductor de tensión Grass FTO3 que, acoplado a un polígrafo de la misma marca, permitió registrar los cambios de tensión en la preparación. Bajo una tensión inicial de 4 g y después de un periodo de estabilización de 2 hr, se determinó el efecto del tiopental en los anillos de aorta, de acuerdo con los protocolos que delante se describen. Para poder evitar la posible fatiga de las preparaciones, se dejó un periodo de reposo de 1 h, entre cada una de

las curvas de concentración-respuesta. En los experimentos en los que se utilizaron anillos aórticos sin endotelio, este se eliminó frotando con delicadeza la superficie interna del vaso con un instrumento metálico rugoso. La integridad del endotelio se evaluó farmacológicamente utilizando acetilcolina (10^{-6} M). Los anillos aórticos con el endotelio dañado no se relajaron con acetilcolina.

Protocolos Experimentales

1. Efecto Contráctil del Tiopental: Se realizaron relaciones concentración-respuesta con tiopental (0.01 a 1.0 mg/ml) en anillos aórticos con y sin endotelio en estado basal (no precontractados). Las curvas se repitieron 2 veces en las mismas preparaciones arteriales, encontrándose un descenso en el efecto máximo entre la primera y la segunda curva, pero entre esta y la tercera. Razón por la cual, cuando se emplearon bloqueadores se administraron antes de la tercera curva, dejando a la segunda como control.

2. Efecto relajante del tiopental: Se realizaron curvas concentración-respuesta al tiobarbitúrico (0.01 a 1.0 mg/ml) en anillos aórticos con endotelio precontractados con la concentración efectiva 80 (CE_{80} ; concentración que produce el 80% del efecto contráctil máximo) de la fenilefrina (10^{-6} M; efecto máximo 1.68 ± 0.11 g), angiotensina II (10^{-7} M; efecto máximo 1.90 ± 0.21 g), Serotonina (3.1×10^{-5} M; efecto máximo 1.32 ± 0.17 g) o KC1 (40 mM; efecto máximo 1.62 ± 0.19 g). También se realizaron curvas concentración-respuesta al tiopental en anillos sin endotelio precontractados con la CE_{80} de fenilefrina (10^{-6} M, efecto máximo 2.07 ± 0.14 g).

3. Influencia del tiopental sobre la relajación dependiente del endotelio vascular: los anillos aórticos fueron precontractados con fenilefrina (10^{-6} M) y en la fase de meseta se agregaron concentraciones crecientes de los vasodilatadores en estudio para determinar su concentración inhibitoria 80 (CI_{80} : concentración que revierte el 80% del efecto contractil de la fenilefrina). La CI_{80} de histamina, A23187 y nitroprusiato de sodio fueron 3.1×10^{-5} M, 3.1×10^{-7} M y 3.1×10^{-8} M respectivamente. Los anillos se lavaron 3 veces con solución krebs y 30 minutos después, la mitad de ellos fueron expuestos durante 15 minutos al tiopental (0.31, 1.0 ó 3.1 mg/ml) y la otra mitad se utilizó como control. El tiobarbitúrico se lavó con soluciones Krebs y 15 o 60 min después se precontrajeron nuevamente los anillos con fenilefrina y se volvieron a evaluar los vasodilatadores ya mencionados. Cada anillo sirvió

como su propio control siendo una excepción aquellos expuestos al A23187. En este último caso, el efecto del vasodilatador en anillos expuestos o no expuestos al tiopental, fue analizando en diferentes preparaciones estudiadas simultáneamente, debido a que un menor efecto relajante se apreció en la segunda administración del ionoforo en las preparaciones control (el máximo efecto relajante fue de $72 \pm 12\%$ y $27 \pm 9\%$ en la primera y segunda administraciones respectivamente). A las preparaciones que sirvieron como controles se les administró solución fisiológica o el solvente del tiopental (60 mg/ml de carbonato de sodio), no afectándose en ninguno de los casos el efecto del vasodilatador en estudio.

Farmacos: El clorhidrato de fenilefrina, el cloruro de acetilcolina, el complejo creatinina-sulfato de serotonina, el acetato de angiotensina II humana, el diclorhidrato de histamina, la endometacina, el clorhidrato de prazosina, el clorhidrato de diltiazem, el clorhidrato de N^{ω} -nitro-L-arginina metil ester (L-NAME), y el ácido etilenglicol-bis(β -aminoetileter) N,N,N',N'-tetracético (EGTA) se adquirieron de los laboratorios Sigma. Otros fármacos utilizados fueron

el nitroprusiato de sodio (ICN), el A23187 (RBI), el idazoxan (RBI) y el tiopental sódico (Pentothal sódico, Abbott)...

La fenilefrina, la angiotensina II, la serotonina, la acetilcolina, la histamina, el nitroprusiato de sodio, el diltiazem, y el L-NAME fueron preparados y diluidos con agua destilada desionizada. El A23187 fue inicialmente disuelto en dimetilsulfóxido y subsecuentemente diluido con agua destilada desionizada. La indometacina fue disuelta en Na_2CO_3 10^{-3} M y el pH fue corregido al 7.4 con HCl. El tiopental fue disuelto en carbonato de sodio (6 mg/ml, dando una concentración final en el baño de 60 mg/ml). En experimentos control, no se encontraron modificaciones en la respuestas de las preparaciones arteriales atribuibles a los solventes del tiopental, la indometacina o el A23187.

Análisis estadístico. Los resultados se expresan con la media $\pm$ D.E.M. las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba t de Student para datos pareados y no pareados. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

El efecto contractil del tiopental

En la figura 1 se muestran los efectos del tiopental en anillos de aorta de rata con y sin endotelio en estado basal (no precontractados). El tiobarbitúrico provocó una contracción dependiente de la concentración lo cual fue claramente superior en los anillos sin endotelio, (respuestas máximas del 0.38 ± 0.035 g y 0.625 ± 0.045 g respectivamente en anillos con y sin endotelio). Dicho efecto contráctil no se bloqueó con indometacina (10^{-5} M), prazosina (10^{-6} M), idazoxan (10^{-6} M), diltiazem (10^{-6} M), pero si se inhibió en ausencia de calcio. Así en la figura 2 se muestra que la magnitud de la contracción provocada por el tiopental (0.31 mg/ml), expresada como porcentaje del efecto máximo obtenido en el control no se modificó significativamente en presencia de los diversos inhibidores previamente mencionados, sin embargo, se redujo notablemente cuando la preparación arterial se incubó en solución fisiológica sin calcio y con EGTA (2 mM).

El efecto relajante del tiopental

En anillos de aorta con endotelio precontractados con fenilefrina (10^{-6} M), la adición de tiopental produjo una relajación dependiente de la concentración (la reducción máxima del efecto de fenilefrina fue del 87

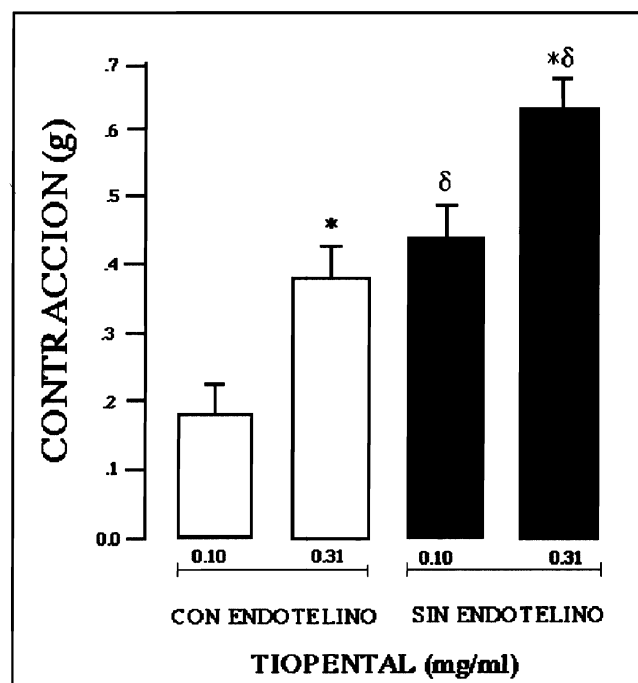


Figura 1. Efecto contráctil del tiopental en anillos de aorta de rata con y sin endotelio. Los resultados se expresan en gramos y cada barra representa la media $\pm$ D.E.M. de al menos 6 experimentos. * $p < 0.005$ comparando con el efecto de la concentración de 0.1 mg/ml; δ $p < 0.05$ comparando con las preparaciones con endotelio.

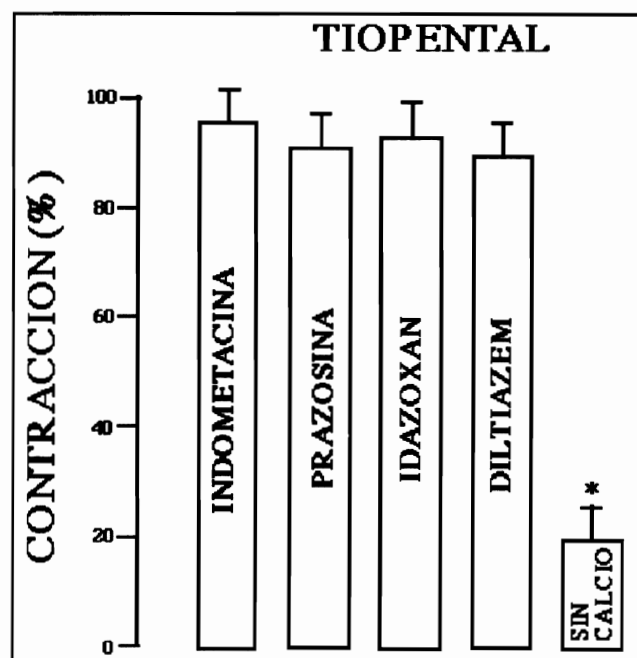


Figura 2. Efecto contráctil del tiopental (0.31 mg/ml) en anillos de aorta de rata en presencia de indometacina (10^{-5} M), prazosina (10^{-6} M), idazoxan (10^{-6} M), diltiazem (10^{-6} M) o cuando las preparaciones arteriales se incuban en un medio sin calcio y con EGTA (2 mM). Los resultados se expresan como porcentaje del control (tiopental en ausencia de inhibidores) cada barra representa la media $\pm$ D.E.M. de al menos 6 experimentos.

$\pm$ 6.9%). El efecto relajante del tiobarbitúrico no se modificó al remover el endotelio vascular como puede apreciarse en la figura 3. El tiobarbitúrico también fue capaz de revertir la contracción ocasionada por la CE_{80} de la angiotensina II, la serotonina o el KCl, (datos no mostrados).

La relajación dependiente del endotelio vascular inducida por histamina

La histamina produjo una relajación dependiente de la concentración en anillos aórticos con endotelio precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M). En la figura 4 se muestra los resultados obtenidos con la CI_{80} de histamina (3.1×10^{-5} M) en anillos no expuestos o expuestos 15 min antes al tiopental (0.31, 1.0 y 3.1 mg/ml). Se observa que solamente la concentración de 3.1 mg/ml fue capaz de inhibir significativamente la relajación dependiente del endotelio vascular ocasionada por la histamina. Sin embargo, como se aprecia en la misma figura 4 dicha inhibición fue reversible puesto que ya no se observa 60 min después de la exposición al tiopental. En experimentos adicionales se encontró que la indometacina (10^{-5} M) no modificó la reducción del efecto relajante de la histamina ob-

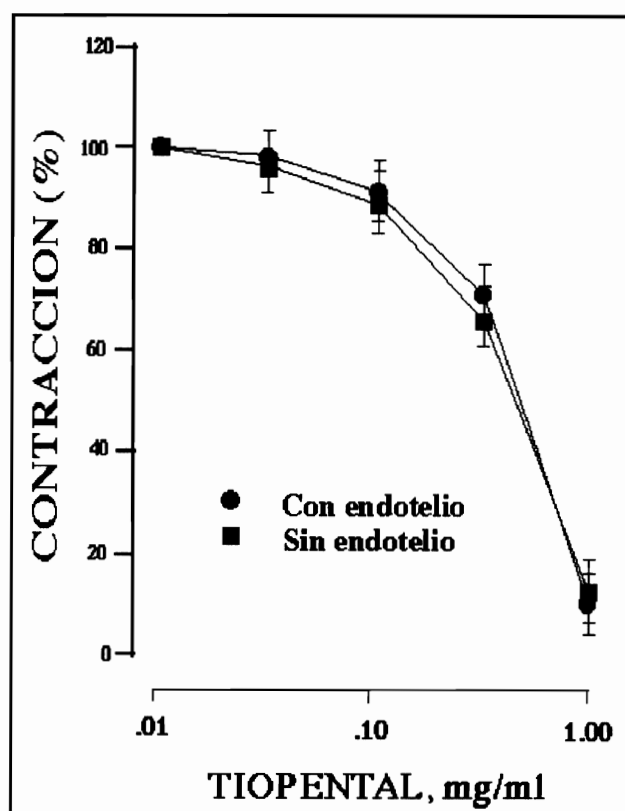


Figura 3. Efecto relajante del tiopental en anillos de aorta de rata con y sin endotelio, precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M). Los resultados se expresan como porcentaje del efecto producido por fenilefrina y cada punto representa la media $\pm$ D.E.M. de al menos 6 experimentos.

servada en las preparaciones arteriales expuestas 15 min antes al tiopental (3.1 mg/ml; datos no mostrados).

La relajación independiente del endotelio vascular producida por el nitroprusiato de sodio

La adición gradual de nitroprusiato de sodio revirtió completamente el efecto contráctil de la fenilefrina (10^{-6} M) en anillos aórticos siendo la CI_{80} del nitrovasodilatador de 3.1×10^{-8} M. En la figura 5 se puede apreciar que la exposición previa al tiopental (15 min antes), hasta 3.1 mg/ml, no modificó significativamente el efecto relajante ocasionado por el nitroprusiato de sodio (3.1×10^{-8} M).

La relajación dependiente del endotelio pero independiente de receptores ocasionada por el A23187

La adición del ionoforo de calcio A23187 en anillos aórticos precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M), produjo un efecto bifásico caracterizado por relajación

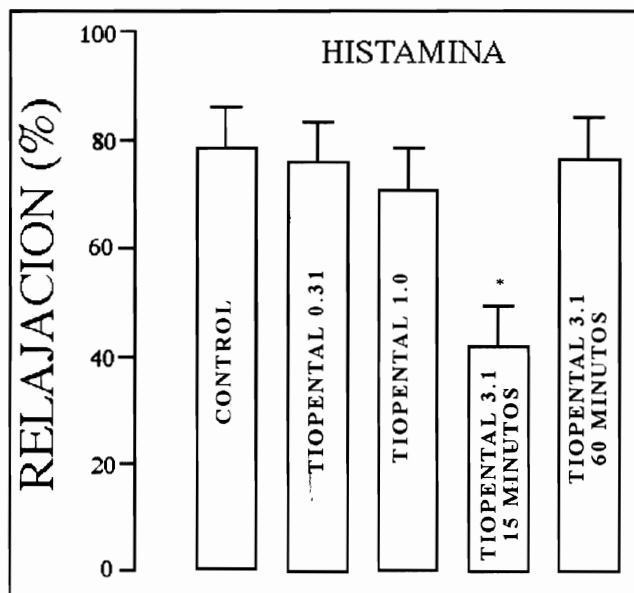


Figura 4. Efecto relajante de la histamina (3.1×10^{-5} M) en anillos de aorta de rata con endotelio precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M), no expuestos o expuestos 15 minutos antes a tiopental (0.31, 1 y 3.1 mg/ml) o expuestos 60 minutos antes a la concentración más alta del barbitúrico (3.1 mg/ml). Los resultados se expresan como inhibición porcentual del efecto contráctil producido por la fenilefrina y cada barra representa la media $\pm$ D.E.M. de al menos 6 experimentos.

(cuando se emplean concentraciones de hasta 10^{-6} M) y contracción (cuando se utilizan concentraciones mayores que 10^{-6} M). El efecto relajante del ionoforo, es dependiente del endotelio y la CI_{50} fue de 3.1×10^{-7} M. El pretratamiento con tiopental (3.1 mg/ml, 15 min antes) no modificó el efecto relajante del A23187 (fig. 6).

Efecto del L-NAME sobre la relajación dependiente del endotelio ocasionada por la histamina

En la figura 7 se comparan los efectos de la histamina (3.1×10^{-5} M) en ausencia o presencia del inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, L-NAME, en anillos aórticos con endotelio precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M). Se aprecia que la relajación inducida por histamina fue casi totalmente abolida ($87 \pm 3.9\%$) por el L-NAME.

DISCUSION

Los resultados del presente trabajo indican que el tiopental puede ocasionar contracción o relajación de la aorta de rata, además de alterar la vasodilatación dependiente del endotelio ocasionada por la histamina en dicha preparación. Con relación al efecto contráctil,

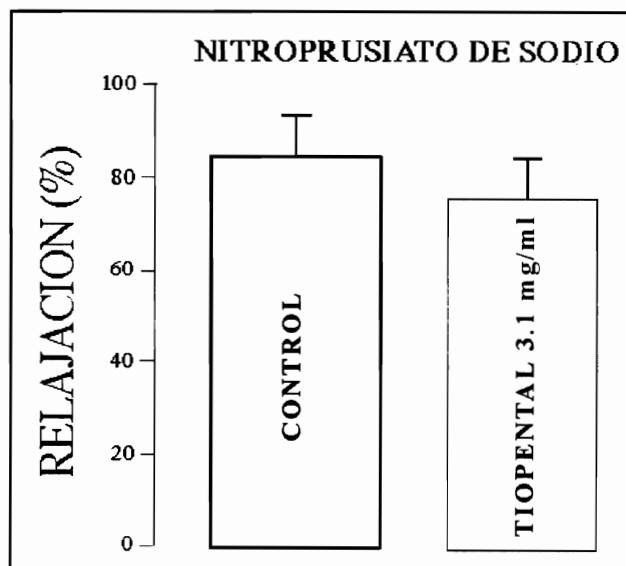


Figura 5. Efecto del nitroprusiato de sodio (3.1×10^{-8} M) en anillos de aorta de rata con endotelio precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M), no expuestos o expuestos 15 minutos antes a tiopental (3.1 mg/ml). Los resultados se expresan como inhibición porcentual del efecto contráctil producido por la fenilefrina y cada barra representa la media $\pm$ D.E.M. de al menos 6 experimentos.

desde hace varias décadas se ha señalado este fenómeno en diversos artículos, en los cuales se indica que el tiopental puede provocar contracción tanto de arterias como de venas^{9-12,16,21,22}. Algunas hipótesis han surgido tratando de explicar este efecto del tiobarbitúrico, destacando entre ellas las que proponen que el anestésico provoca liberación de noradrenalina o de tromboxano^{10,23}, que directamente ejerce acción simpaticomimética^{10,21}, o que daña al endotelio vascular favoreciendo de esta manera la actividad de las sustancias vasoconstrictoras endógenas¹². Nuestros resultados confirman que el tiopental tiene actividad vasoconstrictora, no obstante este efecto, a diferencia de la contracción que en el músculo liso traqueal ocasiona el anestésico²⁴, no es mediado por prostaglandinas, puesto que no se modifica después de pretratamiento de las preparaciones arteriales con indometacina. Por otra parte, nuestros resultados no apoyan la sugerencia de Burn y Hobbs²¹, de que la vasoconstricción ocasionada por el tiopental se relaciona directa o indirectamente con activación de receptores adrenérgicos, puesto que dicho efecto no se bloqueó con prazosina (bloqueador selectivo adrenérgico α_1) ni con idazoxan (bloqueador selectivo adrenérgico α_2). Coincidiendo con Hatano y col.,¹⁶ consideramos que el efecto contráctil del tiopental depende del ingreso de calcio externo al interior de las células.

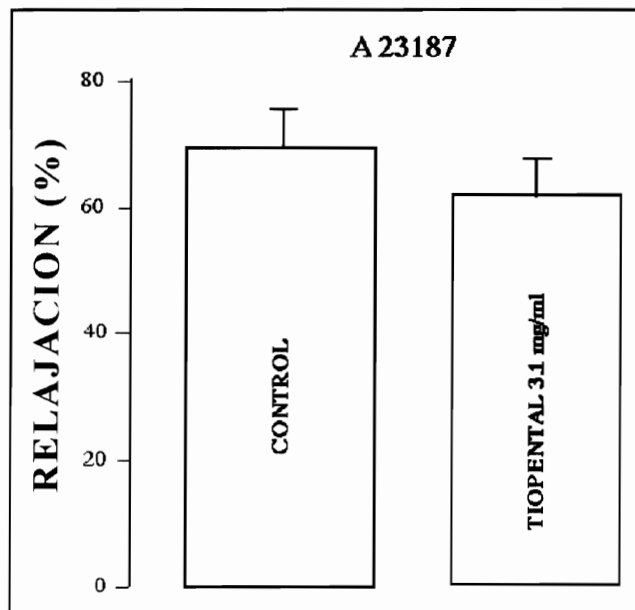


Figura 6. Efecto del A23187 (3.1×10^{-7} M) en anillos de aorta de rata con endotelio precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M), no expuestos o expuestos 15 minutos antes a tiopental (3.1 mg/ml). Los resultados se expresan como inhibición porcentual del efecto contráctil producido por la fenilefrina y cada barra representa la media $\pm$ D.E.M. de al menos 6 experimentos.

las de músculo liso vascular, ya que tal efecto prácticamente desaparece al eliminar al ion calcio del medio de incubación. Sin embargo, dicho proceso no parece efectuarse a través de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje puesto que, a diferencia de los investigadores previamente mencionados, no apreciamos inhibición en presencia de diltiazem. Asimismo, consideramos de especial interés que la contracción se incrementa claramente al remover el endotelio sugiriendo que, como sucede con diversas sustancias vasoconstrictoras²⁵, dicho tejido modula inhibitoriamente la actividad contráctil de tiobarbitúrico. Es factible que el efecto contráctil de este anestésico participe en el espasmo vascular asociado con su administración accidental intraarterial, sobre todo si se considera que el tiopental al dañar el endotelio vascular¹², puede favorecer su propia actividad vasoconstrictora. Por otra parte, el hallazgo de que la remoción del endotelio vascular favorece la actividad vasoconstrictora del tiobarbitúrico puede tener implicaciones clínicas. Así por ejemplo, es posible que en condiciones que cursan con alteración endotelial como la hipertensión o el envejecimiento²⁶⁻²⁸, se haga más evidente el incremento en el tono vascular ocasionado por el tiopental.

La capacidad de los barbitúricos de producir vasodilatación también ha sido objeto de estudio por

diversos investigadores. Park y col¹⁴ sugieren que el tiopental causa liberación de prostaglandinas vasodilatadoras desde la pared vascular, ya que el anestésico produjo contracción en anillos de aorta de rata solamente si estos estaban pretratados con indometacina. Por su parte, Altura y Altura²⁹ encontraron que el tiopental deprime las contracciones inducidas por noradrenalina en aorta y vena porta de rata. Adicionalmente, Taga y col., reportaron que el tiobarbitúrico revierte las contracciones inducidas por endotelina en arterias cerebrales porcinas. En el presente trabajo se indica que el anestésico es capaz de revertir contracciones por fenilefrina (agonista selectivo adrenérgico α_1), serotonina, angiotensina II y KCl (40 mM) y que la magnitud de la reversión no se modifica con indometacina¹⁵. En conjunto, estos resultados sugieren que la acción relajante del tiopental en músculo liso vascular no es selectiva ya que presenta en forma independiente del agente contráctil utilizado. Es factible que, en forma similar a lo que se ha descrito en el caso del músculo cardíaco^{5,6}, el tiopental reduzca la disponibilidad de calcio libre intracelular en el músculo liso vascular, al interferir con su ingreso desde el exterior de la célula o con su liberación desde el retículo sarcoplásmico. Lo anterior invita a suponer que el tiopental puede ejercer un efecto bifásico sobre la disponibilidad de calcio intracelular en el músculo liso vascular, favoreciendo su incremento en ciertas condiciones (proceso relacionado con su efecto contráctil) y su decremento en otras (proceso relacio-

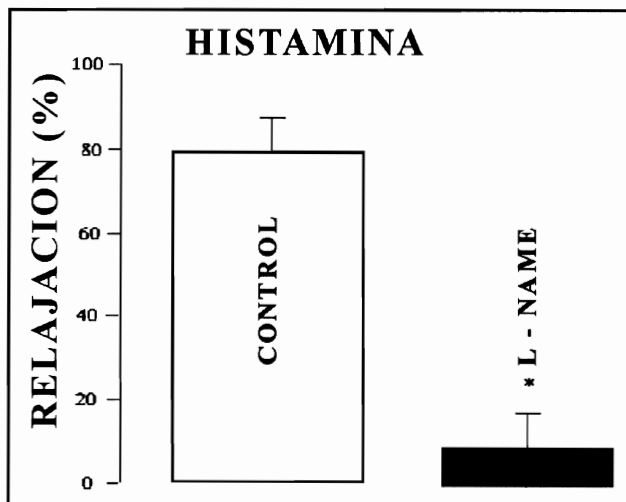


Figura 7. Efecto de la histamina (3.1×10^{-5} M) en anillos de aorta de rata con endotelio precontraídos con fenilefrina (10^{-6} M), no expuestos o expuestos 30 minutos antes a L-NAME (10^{-5} M). Los resultados se expresan como inhibición porcentual del efecto contráctil producido por la fenilefrina y cada barra representa la media $\pm$ D.E.M. de al menos 6 experimentos.

nado con su efecto relajante es posible que la cantidad de calcio intracelular y, consecuentemente, el grado de contracción de vaso sanguíneo, preexistentes, influyan sobre el efecto que produce el tiopental. Seguramente estudios adicionales nos permitirán elucidar este problema.

De particular interés consideramos el hallazgo de que el tiopental inhibe la relajación dependiente del endotelio vascular ocasionada por la histamina. Aunque dicha inhibición se asoció con la exposición a una concentración muy alta del tiopental (3.1 mg/ml), ésta fue reversible. Este hecho indica que se presenta una alteración funcional y no un daño severo del endotelio vascular como aquel que tiene lugar cuando se administra accidentalmente por vía intra-arterial el tiopental al 2.5% (25 mg/ml; concentración habitualmente usada en la clínica)¹³. La inhibición de la relajación provocada por la histamina que la exposición al tiopental ocasiona, no parece deberse a alteración en la producción de GMPc, puesto que el efecto del nitroprusiato de sodio, que actúa activando a la guanilato ciclasa soluble, no se modifica después del pretratamiento de las preparaciones arteriales con concentraciones altas del tiobarbitúrico (hasta 3.1 mg/ml); tampoco parece ser atribuible a interferencia con la actividad de la sintasa de óxido nítrico, ya que el tiopental no modificó el efecto dependiente del endotelio del A23187 que a semejanza de la histamina también actúa activando dicha enzima³⁰. La posibilidad existe de que en la relajación producida por histamina participan otros factores vasodilatadores endoteliales además del ON, como la prostaciclina o el denominado factor hiperpolarizante derivado del endotelio (FHDE) y que el tiopental modifique la producción de alguno de estos últimos y no del ON. Nuestros resultados indican que la prostaciclina no parece participar en el efecto de la histamina, ya que éste no se modifica en presencia de indometacina. Con relación al FHDE que es un derivado del ácido araquidónico obtenido vía el sistema del citocromo P450, se sabe que el tiopental puede inhibir su producción, como fue demostrado por Lischke y col. en la arteria carótida de conejo¹⁸. Sin embargo, la contribución del FHDE en la relajación dependiente del endotelio en la aorta parece ser modesta, como lo demuestra la inhibición casi completa del efecto de la histamina por el L-NAME observada en el presente trabajo, que coincide con los resultados reportados previamente por otros investigadores, quienes emplearon acetilcolina para inducir la vasodilatación del endotelio³¹. De esta forma, parece ser que la relajación dependiente del endotelio vascular en la aorta de

rata se asocia primordialmente con la producción de ON. Es posible que el tiopental inhiba la producción de ON por la histamina al interferir con el funcionamiento de los receptores histaminérgicos endoteliales o con la generación o acción de los segundos mensajeros asociados con la activación de los mismos receptores. En apoyo a esta sugerencia se encuentran los resultados de Germman y col.², que muestran que el tiopental disminuye la afinidad de la histamina por sus receptores en arterias cerebrales de conejo, y los trabajos de Deshmukh y col. y Robinson y col. (1989, 1990), que indican que los barbitúricos pueden interactuar con proteínas G e inhibir la síntesis de polifosfoinosítidos y diacilglicerol, segundos mensajeros asociados con diversos receptores³³⁻³⁵.

La elevada afinidad de los barbitúricos por los lípidos les permite disolverse en las membranas biológicas ocasionando perturbación de las mismas por modificar su fluidez. Su presencia en las membranas puede alterar la configuración geométrica y consecuentemente la función de proteínas y lípidos incluidos en ellas. De esta manera, la actividad de diversos componentes de la membrana celular como canales iónicos, enzimas, receptores o proteínas relacionadas con la transducción de señales al interior de la célula pueden verse afectados por los barbitúricos³²⁻³⁵. Consecuentemente, debe considerarse la posibilidad de que los diversos efectos vasculares del tiopental reportados en el presente trabajo, se expliquen por las perturbaciones en la membrana de las células del músculo liso y del endotelio de la aorta de la rata, producidos por este agente anestésico al disolverse en ellas.

REFERENCIAS

1. Elder JD, Nagano SM, Eastwood DW, Harnagel D. Circulatory changes associated with thiopental anesthesia in man. *Anesthesiology*. 1995;16:693-700.
2. Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, Ramsey FM, Martyn JAJ, Teplick, Davison JK. Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth Analg* 1982;61:771-775.
3. Rouby J-J, Andreev A, Legeer P, Arthaud M, Landault C, Viscat E, Maistre G, Eurin J, Gandjbakch Y, Viars P. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology*. 1991;75:32-42.
4. Park WK, Lynch C III. Propofol and thiopental depression of myocardial contractility. A comparative study of mechanical and electrophysiologic effects in isolated guinea pig ventricular muscle. *Anesth Analg* 1992;74:395-405.
5. Komai H, Rusy BF. Effect of thiopental on Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum in intact myocardium... *Anesthesiology*. 1994;81:946-952.
6. Housmans PR, Kudsioglu ST, Bingham J. Mechanism of the negative inotropic effect of thiopental in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1995;82:136-150.

7. Ground RM, Twigley AJ, Carli F, Whitnam JG, Morgan M. The hemodynamic effects of intravenous induction: Comparison of the effects of thiopental and propofol. *Anaesth* 1985;40:735-740.
8. Flickenger H, Frimow W, Cathcart RT, Neelson TFJ. Effects of thiopental induction on cardiac output in man. *Anesth Analg* 1961;40:693-700.
9. Brown SS, Lyons SM, Dundee JW. Intra-arterial barbiturates. *Br J Anesth* 1968;40:13-19.
10. Ellertson DG, Lazarus HM, Auerbach R. Patterns of acute vascular injury after intra-arterial barbiturate injection. *Am J Surgery* 1973;126:813-817.
11. Stone HH, Donnelly CC. The accidental intra-arterial injection of thiopental. *Anesthesiology* 1961;22:995-1006.
12. Waters DJ. Intra-arterial thiopentone. A physico-chemical phenomenon. *Anaesthesia* 1966;21:346-356.
13. MacPherson RD, McLeod LJ, Grove AJ. Intra-arterial thiopentone is directly toxic to vascular endothelium. *Br J Anaesthesia* 1991;67:546-552.
14. Park WK, Lynch C III, Johns RA. Effect of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery. *Anesthesiology* 1992;77:956-963.
15. Taga K, Fukuda S, Nishimura N, Tsukui A, Morioka M, Shimoji K. Effects of thiopental, pentobarbital and ketamine on endothelin-induced constriction of porcine cerebral arteries. *Anesthesiology* 1990;72:939-941.
16. Hatano Y, Nakamura K, Moriyama S, Mori K, Toda N. The contractile responses of isolated dog cerebral and extracerebral arteries to oxybarbiturates and thiobarbiturates. *Anesthesiology* 1989;71:80-86.
17. Gerkens JF. Barbiturate inhibition of endothelium-dependent dilatation of blood- and Krebs-perfused rat tail arteries. *Eur J Pharmacol* 1987;134:293-301.
18. Lischke V, Bussi R, Hecker M. Selective inhibition by barbiturates of the synthesis of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the rabbit carotid artery. *Br J Pharmacol* 1995;115:969-974.
19. Terasako K, Nakamura K, Toda H, Kukuyama M, Hatano Y, Mori K. Barbiturates inhibit both endothelium-dependent and independent relaxation mediated by cyclic GMP. *Anesth Analg* 1994;78:823-830.
20. Uggeri MJ, Proctor GJ, Johns RA. Halothane, enflurane, and isoflurane attenuate both receptor and non-receptor-mediated EDRF production in rat thoracic aorta. *Anesthesiology* 1992;76:1012-1017.
21. Burn JH, Hobbs R. Mechanism of arterial spasm following intra-arterial injection of thiopentone. *Lancet* 1959;1:1112-1115.
22. Kimmonth JB, Shepherd RC. Accidental injection of thiopentone into arteries. *Br Med J* 1959;2:914-917.
23. Zachary LS, Smith DJ, Heggors JP, Robson MC, Boertman JA, Niu X-T, Schileru RE, Sacks RJ. The role of thromboxane in experimental inadvertent intra-arterial drug injections. *J Hand Surg.* 1987;12A:240-245.
24. Lenox WC, Mitzner W, Hirshman CA. Mechanism of thiopental-induced constriction of guinea pig trachea. *Anesthesiology* 1990;72:921-925.
25. Lüscher TF, Tanner FC, Dohi Y. Age, hypertension and hypercholesterolaemia alter endothelium-dependent vascular regulation. *Pharmacol Toxicol.* 1992;70 (Suppl. II):s32-s39.
26. Boegehold MA. Reduced influence of nitric oxide on arteriolar tone in hypertensive Dahl rats. *Hypertension* 1992;19:290-295.
27. Koga T, Takata Y, Kobayashi K, Takishita S, Yamashita Y, Fujishima M. Age and hypertension promote endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the rat. *Hypertension.* 1989;14:542-548.
28. Ibarra M, Meneses A, Ransanz V, Castillo C, Hong E. Changes in endothelium-dependent vascular responses associated with spontaneous hypertension and age in rats. *Arch Med Res.* 1995;26 (Suppl):S177-S183.
29. Altura BT, Altura BM. Barbiturates and aortic and venous smooth-muscle function. *Anesthesiology* 1975;45:432-444.
30. Archer SL, Cowan NJ. Measurement of endothelial cytosolic calcium concentration and nitric oxide production reveals discrete mechanisms of endothelium-dependent pulmonary vasodilatation. *Circ Res* 1991;68 (No. 6):1569-1581.
31. Zygmunt PM, Grundemar L, Högestätt DE. Endothelium-dependent relaxation resistant to N^ω-nitro-L-arginine in the rat hepatic artery and aorta. *Acta Physiol Scand* 1994;152:107-114.
32. Germann P, Laher Y, Poseno T, Bevan JA. Barbiturate attenuation of agonist affinity in cerebral arteries correlates with anesthetic potency and lipid solubility. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:963-969.
33. Deshmukh DS, Kuizon S, Chauhan PS, Brockerhoff H. Effect of barbiturates on polyphosphoinositide byosynthesis and protein kinase C activity in synaptosomes. *Neuropharmacol* 1989;28:1317-1323.
34. Robinson-White AJ, Muldoon SM, Robinson FC. Inhibition of inositol phospholipid hydrolysis in endothelial cells by pentobarbital. *Eur J Pharmacol* 1989;171:291-303.
35. Robinson-White AJ, Muldoon SM, Elson L, Collado-Escobar DM. Evidence that barbiturates inhibit antigen-induced responses through interactions with a GTP-binding protein in rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. *Anesthesiology* 1990;72:996-1004.