

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA DEL UTERO COMO ORGANO MUSCULAR (1)

Por ELISEO RAMIREZ y JOSE DE LILLE.

Del Instituto de Biología.

EL estudio de la fisiología del músculo uterino ha motivado un número considerable de investigaciones; sin embargo lejos de que hayan contribuido a precisar los fenómenos, la diversidad de los resultados, muchos de ellos contradictorios, dan un aspecto caótico al problema ya que ni siquiera hay uniformidad en los resultados obtenidos para un mismo animal y por un mismo investigador.

Los progresos de la técnica y el empleo de sustancias cuya acción sobre el sistema nervioso y muscular está bien conocida; el conocimiento reciente de la repercusión que el ciclo ovárico ejerce sobre el útero, etc., nos ponen en condiciones de intentar una explicación coordinada en el complejo y aparentemente desordenado fenómeno.

Para el estudio de la motilidad uterina se ha recurrido a diferentes técnicas que corresponden a dos aspectos principales: primero, el estudio de la motilidad "in situ"; segundo, el estudio de la motilidad en el útero aislado.

Millet observó, practicando laparotomías, que el útero de animales no embarazados presentaba movimientos contráctiles. Boreischa colocó perras y conejas en un baño caliente, les abrió la pared abdominal y observó los movimientos del útero sin que el aire penetrara a la cavidad del vientre. Rossbach y Nikitin abrieron la cavidad abdominal en conejas curarizadas, la llenaron con solución salina y observaron los movimientos del útero a través de un vidrio que obturaba la abertura de la pared. En 1908 Edmunds y Rath abrieron el abdomen en la gata, llenaron la cavidad con solución salina y registraron la contracción del útero por medio de un quimógrafo. Goodall después de laparotomía en conejas amarró los cuernos, cerró el abdomen dejando una pequeña abertura para el paso del hilo y registró las contracciones en quimógrafo. Pronyn y Henderson recurrieron a la misma técnica en gatas acerebradas, pero llenaron la cavidad abdominal con solución salina. Frommel en 1905, después de practicar una inci-

(1).—Un resumen de este trabajo fué presentado a la Academia N. de Medicina.



Fig. 1.—Gráfica que muestra la contracción de un preparado útero vaginal de cuy in vitro, antes y después de la ligadura practicada inmediatamente por encima del cuello.



Fig. 2.—Gráfica de la contracción de un preparado útero vaginal de cuy in vitro; la ligadura se practicó exactamente al nivel del cuello.

sión abdominal de 10 centímetros en la coneja, cubrió el útero con un algodón impregnado en solución salina y registró las contracciones uniendo la vagina a un tubo con un manómetro de éter. Fellner exteriorizó el útero de la coneja, conectó cada cuerno con una palanca e inscribió las contracciones en un quimógrafo. Mareckevald investigó la acción del cornezuelo de centeno en 1884 con un procedimiento semejante al que posteriormente empleó Frommel.

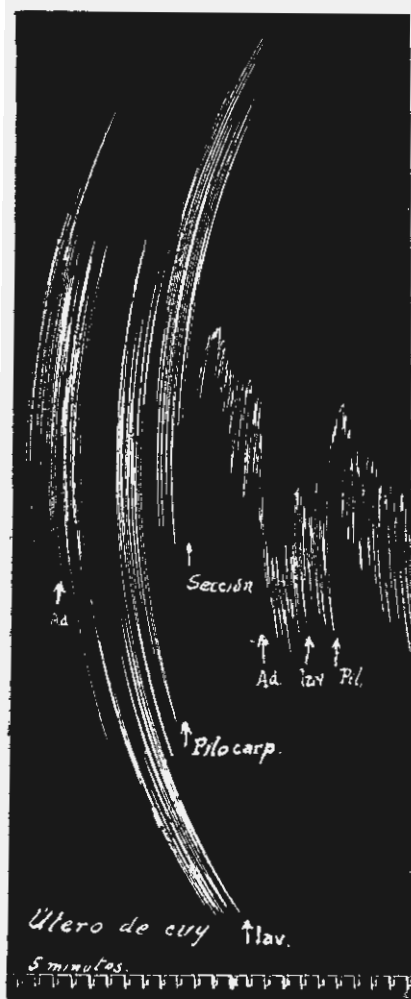


Fig. 3.—Gráfica de la contracción uterina de cuy bajo la acción de la adrenalina y la pilocarpina antes y después de la sección practicada al nivel del cuello.



Fig. 4.—Acción de la adrenalina y de la pilocarpina sobre el útero de la cuy in vitro.

El primero que estudió la motilidad del útero aislado fué Franz, pero la técnica precisa fué dada en 1907 por Kehrer, quien aplicó el procedimiento que Magnus había utilizado para el intestino.

Los trabajos efectuados en el útero aislado han tenido por objeto, principalmente, estudiar la acción de sustancias terapéuticas; en nuestro trabajo titu-

lado "Contribución experimental al esclarecimiento del determinismo del trabajo del parto" hemos hecho un resumen somero de los resultados obtenidos y hemos señalado la bibliografía correspondiente.

El estudio del automatismo del útero "in vitro" se hace colocando el órgano en líquido de Ringer oxigenado por el desprendimiento continuo de oxígeno; uno de los extremos se fija al fondo del vaso que contiene el líquido y el otro se fija a una palanca inscriptora. La pureza de las sustancias con que se prepara el líquido de Ringer, el pH y la temperatura, son condiciones cuya variación modifica los resultados. Para que estos sean uniformes es conveniente seguir la técnica descrita por Pittenger en el "American Journal of Pharmacy", Sept. 1927.

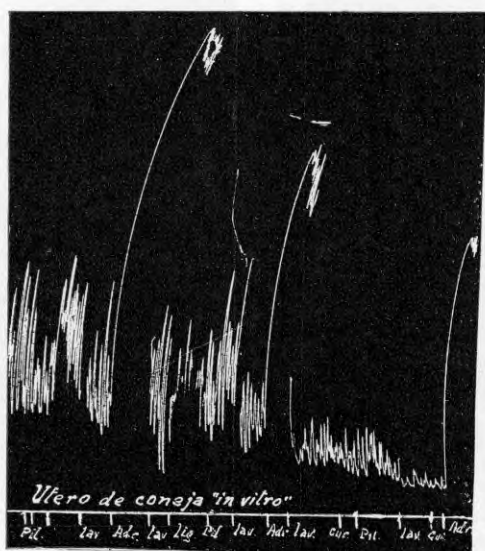


Fig. 5.—Acción de la adrenalina y de la pilocarpina sobre el útero de coneja in vitro.

En condiciones siempre constantes, el automatismo del útero de la coneja y de la cuy presenta amplias variaciones: creemos que es posible señalar algunas condiciones que presiden las variaciones observadas. El automatismo en estos animales sólo es apreciable después de la pubertad: úteros de animales im-púberes no muestran automatismo o sólo existe de muy pequeña amplitud.

Blair, Clark, Knaus y Parkes, Franc, Bonham y Gustavon, Wislocki y Gutt-macher, Bourne y Burn, Durrant y Rosenfeld, señalan que en la rata y la ratona la frecuencia de las contracciones automáticas es mayor en los úteros extirpados de animales durante el dioestro y menor durante el oestro y hasta llegan a señalar que la oestrina ejerce un efecto retardante en la frecuencia de la contrac-

ción uterina espontánea; en cambio Athias señala que la foliculina produce un notable aumento en la amplitud de las contracciones en el útero aislado. Para descubrir el origen de tales divergencias hemos efectuado algunas observaciones con el objeto de precisar la influencia de la innervación en el automatismo.

Es bien sabido que a los lados del cuello uterino se encuentra el plexo ganglionar de Frankenhauser en conexión con el simpático, el parasimpático y los nervios espinales. En la zona pericervical se encuentran los ganglios de Knuffer y en la parte inferior de la pared anterior de la vagina, el plexo ganglionar de Dembo.

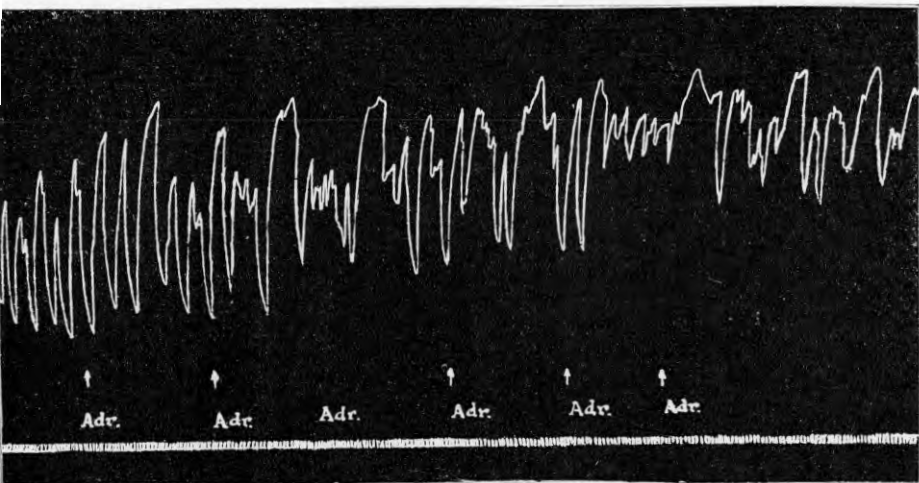


Fig. 6.—Acción de la adrenalina sobre el útero pituitrinizado de coneja embarazada; en cada una de las señales se añadió adrenalina en cantidad suficiente para producir la tetanización de úteros no tratados por la pituitrina.

Los investigadores que han descrito el automatismo uterino "in vitro" no han seguido una técnica uniforme: en unos casos utilizan los dos cuernos unidos; en otros un solo cuerno, y en ciertas ocasiones sólo un fragmento del útero. En condiciones tan semejantes como las señaladas es muy probable que en unos casos se hayan conservado los plexos ganglionares y en otros seguramente han sido eliminados.

Para resolver la acción que los ganglios ejercen en el automatismo hemos obtenido una gráfica extirpando el útero con todo y vagina; después de obtenida la gráfica de la contracción total hemos practicado una ligadura inmediatamente arriba de la porción cervical (útero de cuy). La gráfica 1, demuestra que antes de la ligadura la contracción es muy amplia (la palanca inscriptora sólo aumenta 3 veces la amplitud real); después de la ligadura la amplitud disminuye considerablemente y sobre todo hay una marcada caída en el tono. Las porciones B y C de la gráfica se obtuvieron con el automatismo del útero abajo y arriba de la ligadura, respectivamente. Como se ve, la contracción se debe casi exclu-

sivamente al músculo colocado arriba de la ligadura que en cantidad es casi toda la longitud de los cuernos y sin embargo la amplitud y el tono fueron afectados claramente por la desconexión ganglionar.

Es menester un estudio histológico cuidadoso para precisar el lugar y la naturaleza de las conexiones nerviosas. El resultado obtenido por ligaduras es variable según el sitio preciso en que se hagan, por lo que la interpretación de los resultados debe compararse con los obtenidos por el estudio histológico de la inervación; la figura 2 es una gráfica obtenida con la misma técnica que la anterior, pero la ligadura se colocó directamente comprimiendo el cuello: en vez de una disminución de amplitud en las contracciones, éstas se hicieron muy irregulares; aunque la amplitud del movimiento pendular parece disminuída, existe una marcada irregularidad en las contracciones tónicas y una amplia oscilación entre los límites de relajamiento y de contracción; las tres contracciones hiper-

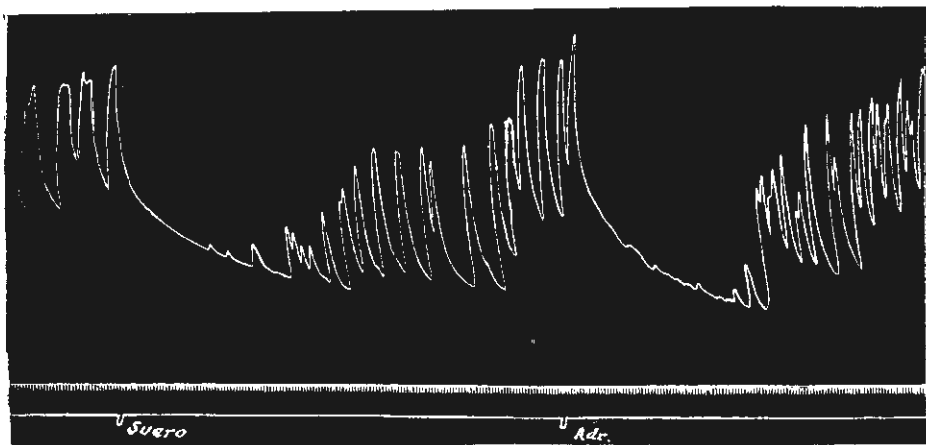


Fig. 7.—Acción de la adrenalina sobre el útero de coneja no embarazada tratado previamente con suero de mujer embarazada.

tónicas fueron producidas por la adición de pilocarpina; las dos bruscas caídas de tono por adrenalina; es decir, las drogas empleadas se condujeron de modo idéntico al obtenido en la curva anterior.

Sukemasa Ogata estudió la influencia de la inervación siguiendo una técnica diferente: seccionó por laparotomía el pedículo neuro vascular de un cuerno dejando intacto el homólogo; después de un tiempo suficiente que varía entre 22 y 82 días, el útero es extirpado y se comparan las contracciones del lado normal con las del operado, en experiencias "in vitro"; en casi todos los casos se observaron movimientos automáticos más intensos y más frecuentes en el lado operado, pero la respuesta a las drogas no fué modificada cualitativamente. La atropina que paraliza el vago, produce como la enervación, aumento en el tono. Es posible que existan ganglios subperitoneales contra la pared como la Torre ha señalado en el útero de la perra y Kilian y Stöhr en el útero humano, lo que impediría realizar la completa desconexión ganglionar.

Para precisar la acción de la inervación sobre el automatismo del útero estudiamos la acción de sustancias vago y simpaticotropas. Los resultados son los siguientes: (Fig. 3); el principio de la gráfica correspondiente a la contracción del preparado uterovaginal de cuy; en la señal Ad. se agregó adrenalina en concentración de 1.6 por un millón; inmediatamente se produce una enérgica caída del tono persistiendo las contracciones con igual frecuencia y pequeña disminución de amplitud. Se lavó la preparación volviendo el músculo a su tono normal; se añadió clorhidrato de pilocarpina a una concentración de 3 por mil; inmediatamente aumentó el tono conservando las contracciones su frecuencia y su amplitud anteriores; en resumen, la adrenalina disminuye el tono, la pilocarpina lo aumenta sin que ninguna de estas sustancias modifique ostensiblemente la amplitud y frecuencia del automatismo a la concentración señalada. La sección inmediatamente arriba del cuello suprime anatómicamente una pequeñísima parte del tejido contráctil; en cambio la amplitud del automatismo se reduce considerablemente. Por consecuencia el sistema ganglionar peri uterino amplifica marcadamente el automatismo intrínseco del miometrio.

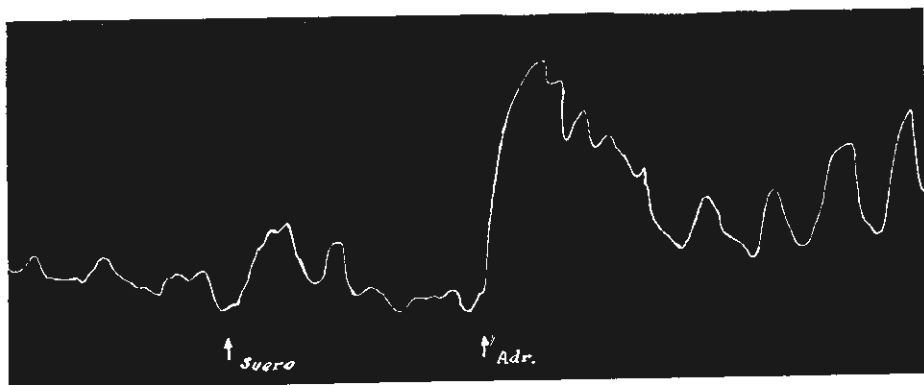


Fig. 8.—Acción de la adrenalina sobre el útero de coneja embarazada tratado previamente por suero de mujer embarazada.

La adrenalina produce una caída del tono en la porción privada de sus ganglios, y una disminución de la amplitud que se recupera al lavar la preparación. La pilocarpina produce una elevación del tono, pero en vez de ser persistente como acontece con el útero provisto de sus ganglios el descenso del tono se inicia casi inmediatamente. Con dosis más fuertes de pilocarpina y adrenalina se produce una tetanización y una parálisis respectivamente, sobre todo cuando se hace la ligadura intracervical como se ve claramente en la figura 2. El útero de coneja se conduce de un modo diferente al de la cuy: la pilocarpina origina un aumento de tono en las contracciones rítmicas, tono que no sobrepasa considerablemente al normal; en cambio, la adrenalina en vez de producir parálisis con relajamiento determina un marcado aumento del tono varias veces superior al máximo normal, como lo muestran claramente las figuras 4 y 5; en las experiencias correspondientes en vez de ligadura se empleó el curare que no modifica ostensiblemente el comportamiento ante las drogas.

Las experiencias mencionadas demuestran la importancia que sobre el automatismo ejerce la excitación directa de los ganglios. Se comprende por lo anterior que cuando el útero conserva no sólo sus plexos ganglionares sino además sus conexiones nerviosas normales, el automatismo y las modificaciones que pueden ejercer productos farmacodinámicos tiene forzosamente que diferir de los resultados obtenidos con fragmentos de útero "in vitro"; es por lo tanto indispensable para el conocimiento de la fisiología del músculo uterino hacer el estudio "in situ".

Okamoto señaló que la atropina produce en el útero de coneja un aumento del tono y que un diezmiligramo de adrenalina en vez de una enérgica contracción origina en el útero atropinizado, una caída del tono y supresión del automatismo. Gohara ha hecho idénticas observaciones. Sukemasa señala que des-

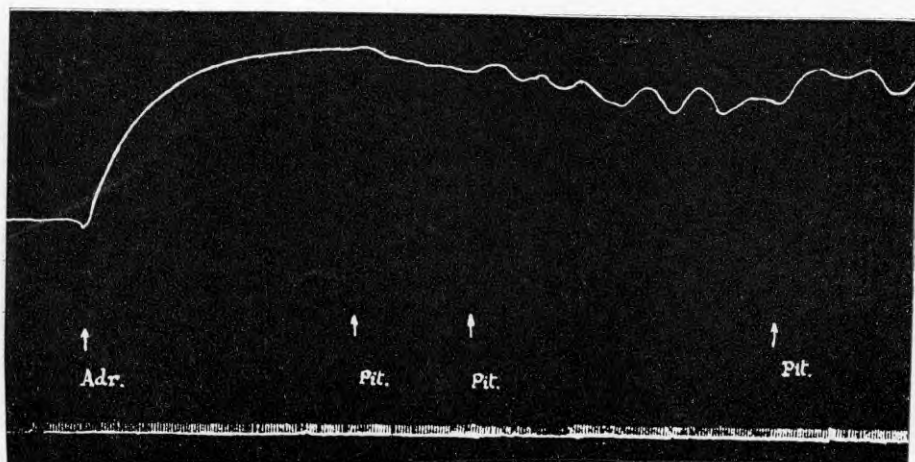


Fig. 9.—Acción de la pituitrina sobre el útero de coneja previamente tetanizado por la adrenalina.

pués de la administración de atropina, la adrenalina produce siempre una inhibición temporal tanto de las fibras longitudinales como de las circulares; también después de la ergotoxina, la adrenalina produce una inhibición en el útero de coneja; Sukemasa opina que tanto la atropina como la ergotoxina tienen una acción inhibitoria sobre las terminaciones motoras del simpático. Bezold y Bloebaum opinan que existe una afinidad entre la atropina y las porciones motoras del simpático. Hedbom y Hildebrand llegan a la misma opinión estudiando el antagonismo atropina-adrenalina en la musculatura de los vasos. Meyer también señala que la atropina obra no solamente sobre las terminaciones parasimpáticas, sino también sobre el sistema simpático motor.

La acción excitante de la adrenalina en la coneja es igual en los animales vírgenes, embarazados o en puerperio; según Hilz en el útero de coneja no

embarazada la adrenalina produce una primitiva acción motora seguida de un efecto inhibitor, mientras que en el útero grávido de coneja sólo se presenta la acción motora.

Broom y Clark describen que la adrenalina a baja concentración (1×10 millones) causa inhibición en la coneja; en cambio a la dilución de 1×4 millones provoca contracción. Nosotros hemos señalado con toda claridad que este fenómeno depende de la diversidad de umbral de excitación entre el músculo y el nervio.

La observación de **Hilz**, comprobada por otros investigadores, que muestra el distinto comportamiento del útero de coneja ante la adrenalina, puede explicarse de dos maneras: en la coneja no embarazada la acción motora es seguida

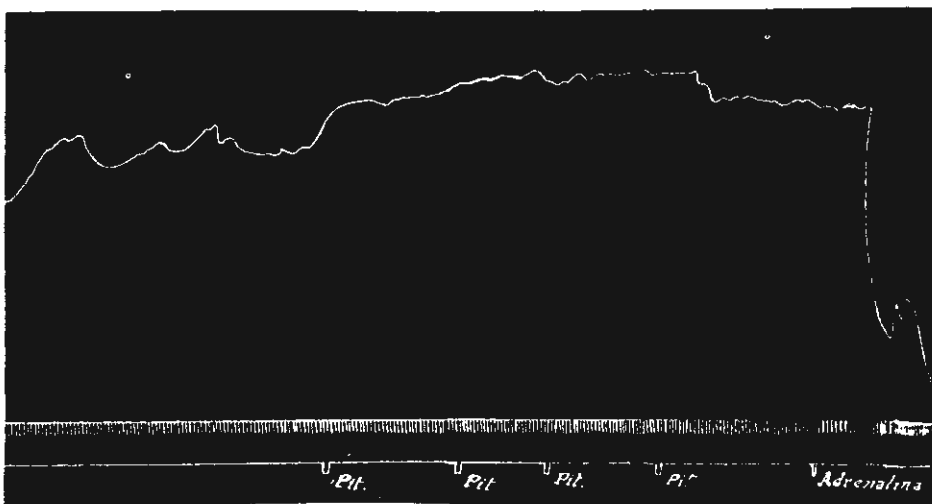


Fig. 10.—Contracción del útero de cuy no embarazada bajo la influencia sucesiva de la pituitrina y de la adrenalina.

de una caída del tono; en la coneja embarazada la acción hipertónica es sostenida. El útero de la coneja embarazada se conduce como si existiera un estado de hipersimpaticotonía revelado por la acción de la adrenalina y que, aunque no demostrado por medios directos, es muy probable en virtud de la hiperadrenaline-mia del embarazo; nosotros hemos demostrado que si se pituitriniza el útero de la coneja no embarazada la respuesta a la adrenalina se equipara a la obtenida sobre el útero grávido (fig. 6); igual efecto se obtiene si en vez de pituitrina se emplea para preparar el útero suero de mujer embarazada (fig. 7). En el útero de coneja embarazada la adrenalina produce, como hemos dicho, tetanización, pero este efecto no se logra si previamente se añade suero de embarazada. La adrenalina tetaniza enérgicamente el útero de coneja no embarazada que recobra un enérgico automatismo con la pituitrina (fig. 9).

El empleo sucesivo o simultáneo de adrenalina-pituitrina modifica el comportamiento del útero ante cada una de las drogas aisladas; es interesante señalar que el suero de mujer en trabajo de parto reproduce en el útero de la coneja y en el de la cuy las contracciones que caracterizan el trabajo del parto. (figs. 10, 11 y 12). Sobre estos hechos hemos apoyado nuestra doctrina humoral del determinismo del parto que resumimos en los siguientes términos:

Durante el desarrollo del embarazo varían aumentando, las concentraciones de adrenalina y pituitrina en la sangre. Cuando la proporción relativa de estas substancias alcanza un determinado valor específico para cada especie animal (que hemos determinado experimentalmente para la coneja y la cuy) se desencadena el trabajo del parto.

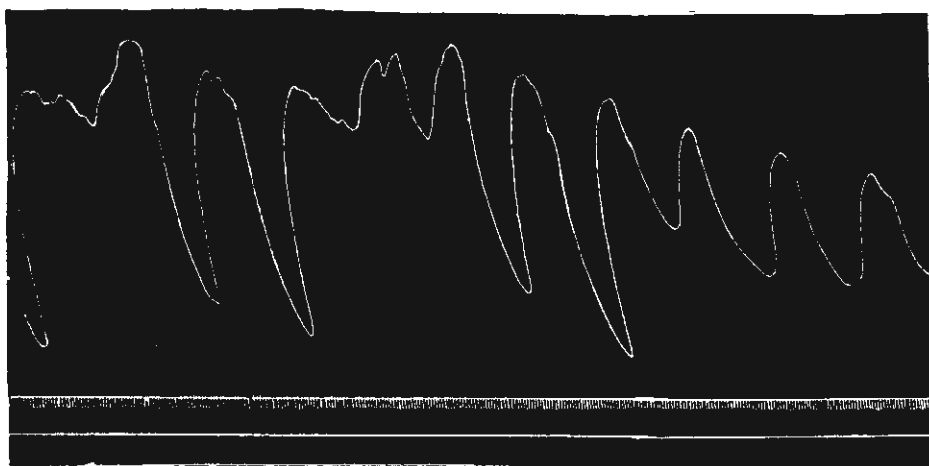


Fig. 11.—Continuación de la gráfica anterior.

La sensibilidad específica que las distintas drogas, principalmente la adrenalina y la pituitrina, producen en el útero, son probablemente la causa de las diferencias en la respuesta a la excitación nerviosa. Dale señala que la excitación del nervio hipogástrico en la gata embarazada tiene una acción motora, mientras que en el animal ingravido produce inhibición. Cushny ha indicado que la excitación del nervio hipogástrico en la coneja embarazada tiene acción inhibidora. Okamoto encuentra que 0.00005% de adrenalina provoca en el útero aislado de la gata embarazada un efecto motor y en el útero no embarazado una acción primaria de inhibición seguida de un aumento de tono.

Dale, Langley, Anderson y Cushy demostraron que en el útero aislado de la cuy no grávida la adrenalina produce una caída del tono mientras que en el útero grávido origina una acción motora. Kehrer comprueba la acción motora

de la adrenalina sobre el útero de cuy recientemente embarazada, pero Adler, Sugimoto y Gum sólo señalan una acción inhibitoria para el útero de cuy embarazada o no, "in vitro" (la diversidad de acción depende de que se conserven o no los plexos ganglionares).

Okamoto encontró que la adrenalina a cualquier dosis produce inhibición en el útero aislado de la rata embarazada o no.

Backman y Lundberg concluyen que la atropina produce una inhibición del simpático lo que origina la inversión de la acción adrenalínica en el útero aislado de la coneja.

En la comadreja la adrenalina produce aumento de las contracciones "in vitro"; el sulfato de atropina disminuye considerablemente la acción de la adrenalina.

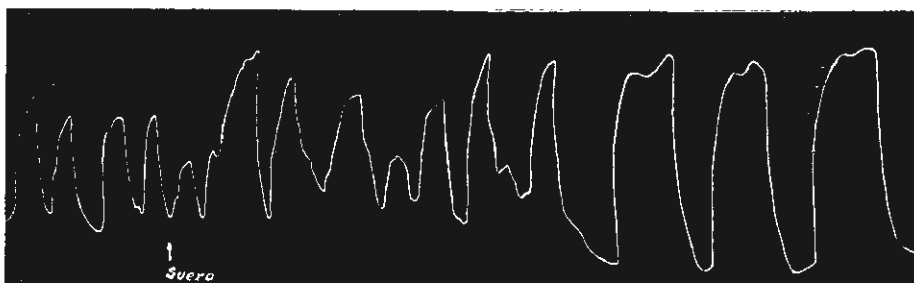


Fig 12.—Acción del suero de mujer en trabajo de parto sobre el útero de coneja embarazada.

En el útero aislado de cuy embarazada, Backman y Lundberg señalan que la adrenalina tiene acción motora que es suprimida por la atropina y por la ergotoxina.

La ergotamina y la ergotoxina producen sobre el útero grávido aislado de la coneja, de la gata, de la cuy y de la rata un aumento de tono y de los movimientos automáticos. Sobre el útero virgen aislado de la gata y de la rata provocan después de un período latente, aumento del automatismo. En cambio el útero virgen de coneja y de cuy "in vitro" se relajan bajo la influencia de estas sustancias. En la gata embarazada la ergotoxina o la ergotamina invierten la acción resultante de la excitación del nervio hipogástrico.

El conocimiento de la acción farmacodinámica de estas sustancias se debe a los numerosos estudios acerca del cornezuelo de centeno efectuados, entre otros, por Barger, Carr, Crawford, Dixon, Edwins, Goodall, Heubner, Heymans, Méndez etc.

La inervación es la causa del diverso comportamiento en los úteros de cuy, rata, coneja y gata: la pilocarpina excitante del vago tiene una acción mucho más enérgica en la cuy que en la coneja; podríamos utilizar una expresión metafórica diciendo que la cuy es hipervagotónica, en sus relaciones neurouterinas, con relación a la coneja, que es hipersimpaticotónica.



Fig. 13.—Esquema que muestra el sitio de la incisión para hacer la exteriorización uterina en la coneja.

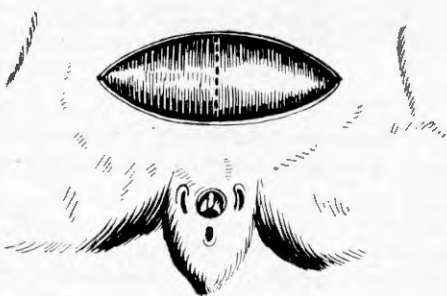


Fig. 14.—Primer plano; en el fondo se ven los músculos abdominales; en puntillos está indicado el sitio de la incisión.

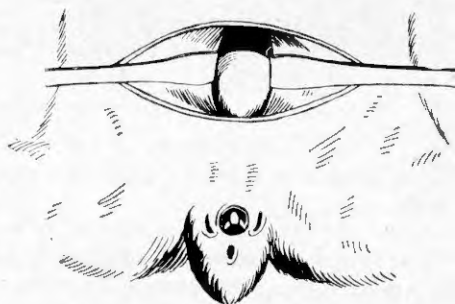


Fig. 15.—Separación de los labios de la herida abdominal; en el fondo se ve la vejiga.

La adrenalina paraliza la fibra muscular lisa, pero en la coneja el umbral de excitación del simpático es muy bajo, de modo que sólo concentraciones muy débiles de adrenalina (1 x 20 millones) muestran la acción directa sobre el músculo; concentraciones superiores producen enérgica contracción del útero de coneja mientras que provocan parálisis a cualquier dosis en el útero de la cuy:



Fig. 16.—Reclinación de la vejiga y ligadura de la vagina; la aguja pasa por detrás de este órgano.



Fig. 17.—Ligadura de la vagina; segundo tiempo.

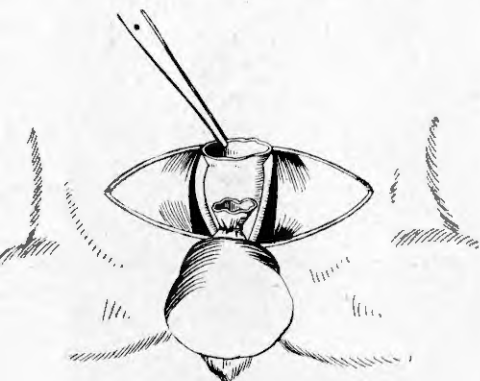


Fig. 18.—Se aboca el cabo proximal de la vagina a la herida abdominal.

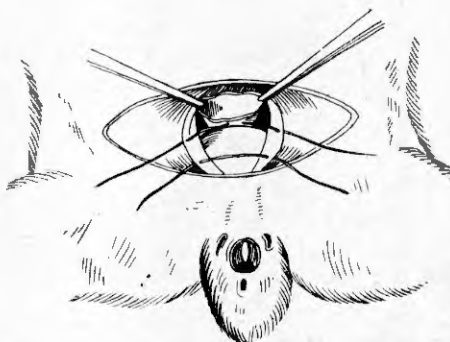


Fig. 19.—Sutura de los planos profundos.

es decir, la coneja es hipersimpaticotónica en sus relaciones neurouterinas, mientras que en la cuy la influencia de la innervación simpática no se manifiesta por la investigación adrenalínica. Se nos ocurre la importancia de estudiar si en otras relaciones la cuy se manifiesta como hipervagotónica y la coneja como hipersimpaticotónica.

Dada la importancia que la innervación presenta sobre el automatismo es de pensarse que en estado normal en el animal vivo, las condiciones fisiológicas han de ser muy otras; las técnicas que hemos citado al principio de este trabajo modifican de tal manera las condiciones normales que es muy aventurado sacar de ellas conclusiones firmes. El procedimiento que hemos seguido consiste en dejar el útero en sus condiciones normales, permitiendo la investigación por el abocamiento de la vagina a la pared abdominal; nuestra técnica es, con pequeñas variaciones, semejante a la empleada por Reynolds y publicada en "The American Journal of Physiology" (marzo de 1930). La describimos a continuación:

Una vez rasurada y aseptizada la pared del vientre se practica una incisión horizontal arriba del pubis que comprende la piel, el tejido celular, la capa muscular y el peritoneo (figs. 13 y 14); se busca la vejiga y se reclina protegiéndola con una compresa (fig. 15); se toma entonces la vagina y se secciona cerca de su extremidad superior, ligándose al cabo distal (figs. 16, 17 y 18); el cabo proximal se lleva a la herida cutánea y se sutura quedando la extremidad inferior del útero abocada directamente al exterior (figs. 19, 20 y 21).

El automatismo del útero de la coneja "in situ" nos demuestra que el automatismo uterino está formado por dos series de contracciones: durante un período de tiempo alrededor de 15 minutos, el útero presenta una serie de contracciones irregulares que se mantienen dentro de ciertos límites de amplitud; por término medio este período comprende 10 contracciones (contracciones pendula-

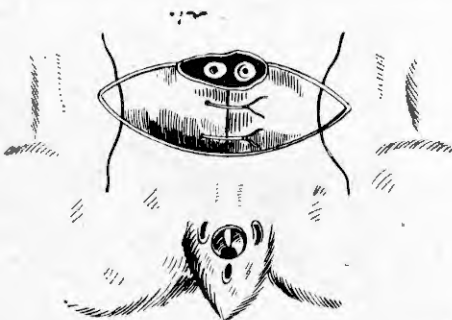


Fig. 20.—Sutura de los planos superficiales.



Fig. 21.—Aspecto que presenta el útero abocado al abdomen.

res); en seguida el tono aumenta bruscamente produciéndose durante 5 minutos contracciones más amplias (contracciones tónicas); de nuevo cae el tono a su valor primitivo y se repite el fenómeno de modo semejante en tiempo y en forma.

Obtuvimos en una coneja las gráficas de su automatismo cotidianamente lo que nos demostró que durante el celo existe un marcado aumento de tono y mayor amplitud en las contracciones; el ciclo oestral fué determinado por medio del test vaginal de Allen. Como sería inútil presentar todas las gráficas obtenidas nos concretamos a transcribir dos que corresponden una, (fig. 22) al intervalo y la otra, (fig. 23) al celo.

Nuestras experiencias confirman las observaciones de Reynolds acerca de que durante el oestro se producen poderosas contracciones en el útero. Teniendo en cuenta el mecanismo de producción del oestro se puede pensar que la actividad uterina depende de la acción ejercida por la foliculina; la demostración directa de estos hechos se debe al autor antes citado; el automatismo del útero "in situ" no existe en animales impúberes lo que se debe a la falta de actividad ovárica; en efecto, si a un animal (coneja o cuy) con automatismo normal se le castra, el útero entra en reposo, pero se despierta de nuevo el automatismo por la inyección de foliculina.

Los productos que normalmente tienen acción sobre el automatismo son ineficaces cuando se emplean en animales castrados, por lo tanto es indispensable cuando se utilizan animales en ese estado despertar el automatismo por la inyección de foliculina siendo entonces posible el estudio de la acción de sustancias uteromiméticas.

El automatismo del útero de cuy "in situ" no presenta los dos períodos de contracción que hemos descrito para el útero de la coneja; las contracciones sin embargo no son de igual amplitud: hay una ligera variación cíclica del tono (fig. 24), interrumpida por contracciones aisladas de mayor amplitud; este fe-

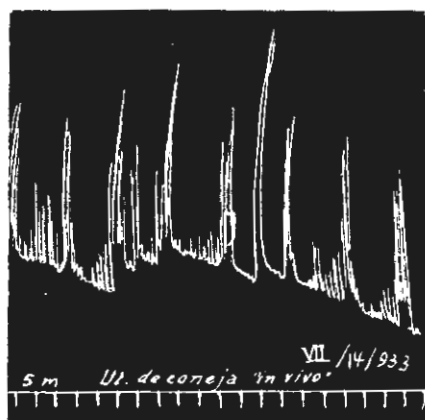


Fig. 22.—Gráfica de la contracción del útero de coneja en vivo durante el intervalo.

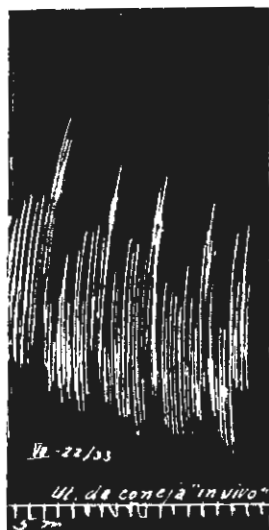


Fig. 23.—Gráfica de la contracción del útero de coneja en vivo durante el celo.

nómeno se presenta igualmente "in vitro" como lo han señalado Stewart y Pittenger al describir que el útero tiene dos movimientos: las pequeñas contracciones rítmicas y las contracciones tónicas.

El primer problema que abordamos fué el de determinar la influencia de la inervación en el automatismo: si depende exclusivamente del músculo puede presumirse que cada uno de los cuernos conserva su autonomía; si por el contrario existe una comunidad de acción, la intervención del sistema nervioso puede sostenerse desde el momento que en la coneja los dos cuernos uterinos desembocan separadamente en la vagina y no tienen fibras musculares comunes.

La figura 25 muestra las gráficas simultáneas obtenidas de los dos cuernos uterinos de una coneja; se aprecia con toda facilidad que existe una concordancia en tiempo entre las contracciones rítmicas y los periodos de aumento del tono; la diferencia de amplitud de las dos gráficas depende de una pequeña diferencia en el tamaño de los bulbos que sirvieron para el registro y que es imposible evitar. La figura 26, corresponde a las gráficas simultáneas tomadas con quimógrafo rápido; la interpretación clara que de ellas se obtiene es que las variaciones periódicas del tono son sincrónicas en ambos cuernos lo que da una estructura comparable a las dos gráficas; pero cada una de las contracciones aisladas guarda independencia al grado de que una contracción en un

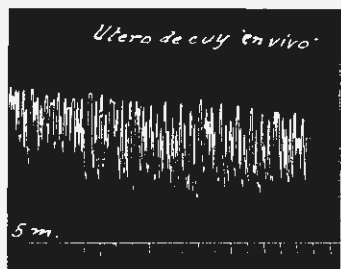


Fig. 24.—Gráfica de la contracción del útero de cuy en vivo.

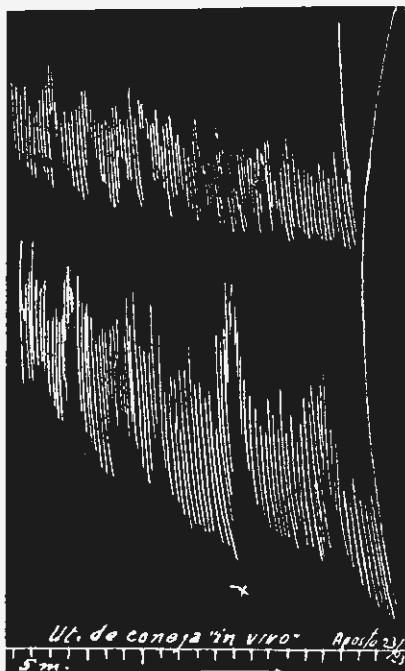


Fig. 25.—Gráfica simultánea de la contracción de los dos cuernos uterinos de coneja en vivo.

cuerno puede coincidir con un relajamiento en el otro, aunque en general los dos cuernos se contraen y se relajan con cierto paralelismo; sin embargo, es frecuente que el principio de la contracción se adelante en un lado con relación al otro; algunas veces una contracción amplia de un cuerno corresponde a dos o más contracciones del otro.

Naturalmente que "in vitro" los cuernos no trazan gráficas igualmente comparables; creemos, por tanto, que el automatismo, autónomo en su origen miogénico para cada cuerno, está gobernado en las variaciones cíclicas del tono, por la innervación.

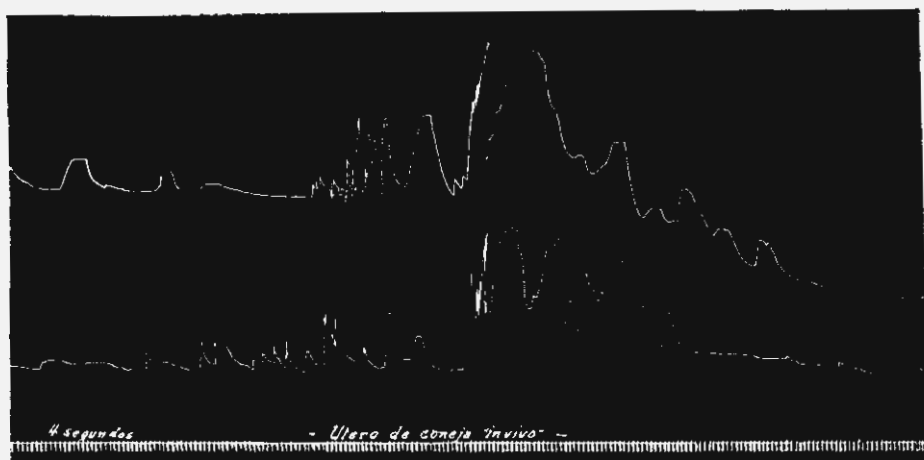


Fig. 26.—La misma contracción registrada con quimógrafo rápido.

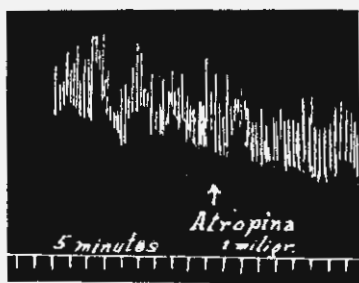


Fig. 27.—Acción de la atropina por inyección endovenosa sobre la contracción del útero de coneja en vivo.

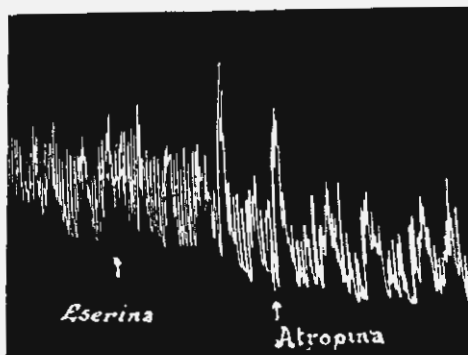


Fig. 28.—Acción de la eserina y de la atropina por inyección intravenosa sobre la contracción del útero de coneja en vivo.

Por lo anteriormente expuesto se imponía hacer el estudio comparativo de la acción farmacodinámica de drogas capaces de obrar sobre el miometrio exclusivamente y sobre el sistema vago-simpático de innervación.

La atropina, paralizadora del vago, ejerce una acción despreciable sobre el automatismo "in vivo"; apenas produce una ligera regularidad en las contracciones; Reynolds señala que el sulfato de atropina no tiene efecto observable sobre el útero contráctil o quieto "in vivo" (fig. 27); su acción se limita a prevenir la respuesta subsecuente a la ministración de pilocarpina, pero en cambio el útero contraído por la pilocarpina se relaja con el sulfato de atropina.

La eserina no modifica las contracciones rítmicas, pero en cambio produce una exageración marcada de las contracciones tónicas que son inhibidas por la atropina; en tal caso el automatismo se hace más irregular (fig. 28).

Desde luego podemos descubrir que el automatismo miogénico es modificable por la inervación: la eserina, excitante del vago, inhibe dicha acción.

La pilocarpina, cuya acción sobre el vago es más energética, produce la contracción del útero, acción que se evita cuando el vago es paralizado por la atro-

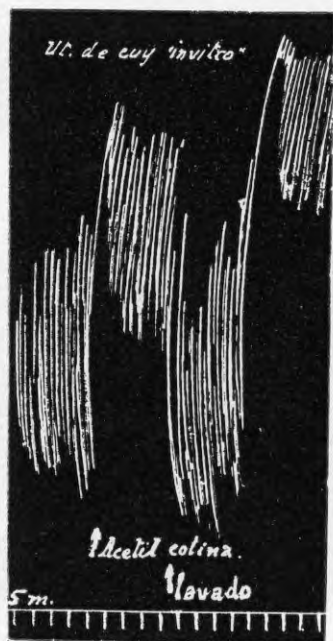


Fig. 29.—Acción de la acetilcolina sobre el útero de cuy "in vitro".

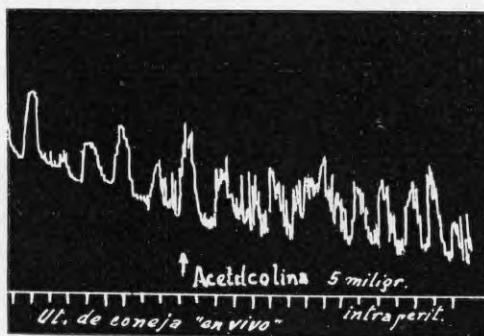


Fig. 30.—Acción de la acetilcolina por inyección intraperitoneal sobre la contracción del útero de coneja en vivo.

pina; parece sin embargo que la acción del parasimpático no se traduce por una influencia muy marcada desde el momento que la atropina sola no influye ostensiblemente sobre el útero tanto "in vivo" como "in vitro".

La acetilcolina, cuya acción estimulante del parasimpático es superior a las dos drogas anteriormente empleadas, (eserina y pilocarpina) produce "in vitro" una energética acción tónica (fig. 29).

Pero es casi seguro que "in vivo" la acción del vago queda parcialmente neutralizada por la inervación simpática ya que la inyección intravenosa de 5 miligramos de acetilcolina sólo produce un aumento del automatismo acompañado de frecuencia en las contracciones y mayor amplitud en las contracciones tónicas sin aumento marcado del tono (fig. 30).

El equilibrio simpático- parasimpático parece establecerse en los ganglios porque la nicotina que obra como estimulante del ganglio mismo produce un aumento del tono más marcado que la acetilcolina cuando se inyecta un miligramo intravenosamente (fig. 31).

El mecanismo regulador no sólo se establece entre los dos sistemas neurovegetativos sino entre el músculo y su inervación.

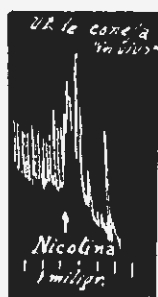


Fig. 31.—Acción de la nicotina por inyección endovenosa sobre la contracción del útero de coneja en vivo.

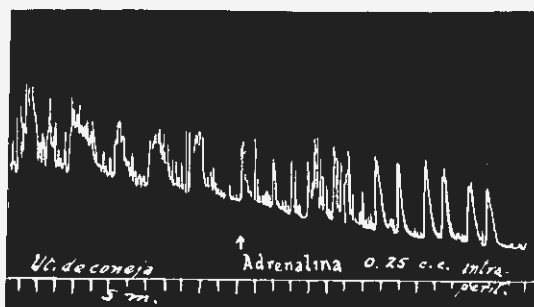


Fig. 32.—Acción de la adrenalina por inyección intraperitoneal sobre la contracción del útero de coneja en vivo.

Desde 1930 demostramos que por la adrenalina se puede disociar el umbral de excitación del músculo y del simpático. En el útero aislado de la coneja, soluciones muy débiles de adrenalina (1×10 millones) producen la parálisis de la fibra muscular lisa. Soluciones más concentradas (1×400.000), llegan al umbral de excitación simpática y producen la contracción permanente del útero de la coneja.

"In vivo" la inervación parasimpática y la rapidez con que los eritrocitos absorben la adrenalina (según lo ha demostrado Viole) provocan una acción diversa a la obtenida "in vitro"; soluciones débiles de adrenalina (1 o 2 décimos de c. c. de solución al milésimo) por inyección intraperitoneal no paralizan el automatismo; apenas si se logra ampliar las pequeñas contracciones a expensas de las grandes contracciones tónicas (fig. 32); es decir, se obtiene "in vivo" una acción opuesta a la obtenida por la acetilcolina (antagónica de la adrenalina).

A mayores concentraciones y por inyección intravenosa en vez de producirse la tetanización, sólo se logra una enérgica contracción tónica completamente fugaz seguida de un corto período de reposo para continuarse con el automatismo normal (fig. 33).

Las curvas descritas fueron obtenidas comparando la acción de la adrenalina sobre el útero aislado y sobre el útero "in situ" en la coneja, con la acción que dicha droga ejerce sobre el útero de la cuy. En las dos circunstancias observamos lo siguiente: (fig. 34). En el útero "in vitro" la adrenalina tetaniza el de la coneja y paraliza el de la cuy; "in vivo" la acción tónica para la coneja e hipotónica para la cuy, es, en ambos animales, fugaz, continuándose por un corto período de reposo seguido para la coneja con un automatismo de menor amplitud con relación al que se tenía antes de la acción de la droga; en cambio en la cuy hay un marcado aumento en la amplitud del movimiento pendular.

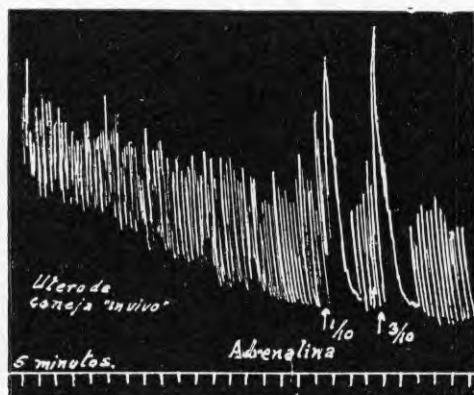


Fig. 33.—Acción de la adrenalina por inyección intraperitoneal sobre la contracción del útero de coneja en vivo.

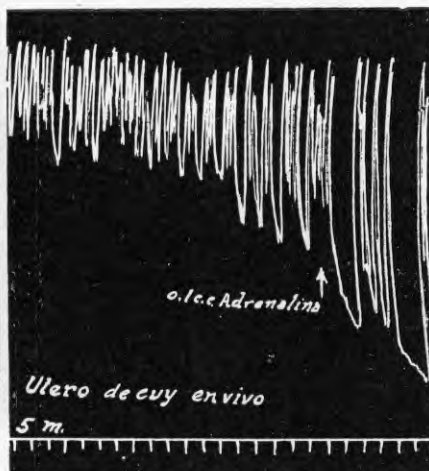


Fig. 34.—Acción de la adrenalina por inyección intracardiaca sobre la contracción del útero de cuy en vivo.

La interpretación de estas diferencias concuerda con lo anteriormente expuesto: la coneja responde por una hipersimpaticotonía transitoria; la cuy, por una parálisis miogénica igualmente transitoria. En la coneja la excitación simpática repercute ligeramente en el automatismo consecutivo; en la cuy el aumento del automatismo puede interpretarse por la acción anfotropa de la adrenalina.

Muy probablemente en la cuy la acción simpática es contrarrestada por la innervación antagónica puesto que "in vitro" la adrenalina produce a cualquier dosis la inhibición del automatismo.

Knaus y Clark han demostrado que tanto "in vitro" como "in vivo", un milésimo de milígramo de adrenalina en líquido de Tyrode o 100 miligramos de adrenalina por inyección intravenosa producen una definida depresión en el automatismo del útero de la rata. Los trabajos de los autores mencionados en la rata, conducen a los mismos resultados que los de Kochmann y Seel en la cuy.

El curare, que suprime la sinapsis fisiológica neuromuscular muestra un completo antagonismo para la nicotina, como se desprende de los trabajos de Fühner.

Estamos seguros de que el perfeccionamiento de la técnica que permite el estudio del automatismo uterino "in vivo" y el método de la ligadura para el aislamiento fisiológico de los plexos ganglionares "in vitro", servirán para aclarar las relaciones neuromusculares del automatismo uterino, como se ha logrado en el estudio del mecanismo del funcionamiento cardíaco; no queremos terminar esta nota preliminar sin hacer hincapié en el hecho importante de que no se puede deducir la acción fisiológica de una sustancia fundándose en la acción farmacodinámica que ejerza "in vitro", procedimiento en que se basa la pretendida acción terapéutica de una gran cantidad de productos útero-miméticos que se consignan en las obras de terapéutica y que constantemente lanzan al mercado los fabricantes de drogas.

BIBLIOGRAFIA.

- Almagia.**—Sulle causa que determinano il travaglio del parto. Arch. Farmc. 1924. XXXVII. Enero.
- Athias.**—Action d'extraits et produits dérivés d'organes a sécretion interne sur l'uterus isolé, particulièrement apres le castration totale. Arch. inter. de pharm. et de thérap. 1921. 25,423.
- Backman et Lundberg.**—L'action de l'atropina sur les effects provoqués par l'adrenaline sur l'uterus. C. R. Soc. de Biol. 1922. LXXXVII. 475.
- Backman und Lundberg.**— Beiträge sur Lehre von der Pharmakodinamik des Atropins und des Adrenalins. Upsala Lakar. Forhand, 1924 XXX. 1.
- Barger, G.**—The chemistry of ergot. Chem. Drug. 1920. 105:475; J. A. Ph. A. 1921, 10:69.
- Barger, G.**—Ergot, its history and chemistry. Pharm. J. 1920:470.
- Barger, G.**—Carr, F. H. and Dale, H. H.—An active alkaloid from ergot. B. M. J. 1906, 2: 1972.
- Barger, C. and Dale, H. H.**—Chemical structure and sympathomimetic action of amines. J. Physiol, 1910.
- Bruha et Simonnet.**—Influence de l'injection prealable d'extract de liquide folliculaire sur la réponse l'uterus a l'hypopyse. C. R. Soc. Biol. 1926. XCV. 674.
- Broking und Trendelenburg.**— Adrenalinneachweis und adrenalingehalt des menschlichen Blutes. Deutsch. Arch. Klin. Med. 1911. 103. 182.
- Crawford, A. C.**—Notes on physiological testing. A. J. P. 1908, 80: 321.
- Crawford, A. C.**—A review of the chemical work done in the active principle of ergot. A. J. P. 1911, 83: 147.

- Cushny, A. R.—Ergot, J. Physiol. 1906, 35: 1.
- Cushny.—On the movements of the uterus. Jour. of Physiol. 1906. 35: 1.
- De Lille José.—La teoría humoral en el determinismo del parto. Tesis, 1930.
- Dixon und Marchall.—The influence on the ovary on pituitary secretion a probable factor in parturition. Journ. of Physiol. 1924. LIX. 276.
- Dixon, W. E. and Haynes.—Ergot. Pharm. J. 1925, 75: 754.
- Edwins, A. J.—Acetylcholine, a new active principle of argot. Biochem. J. 1914, 8: 44.
- Elliott.—The action of adrenaline. Journ. of Physiol. 1905. 32: 401.
- Engelhorn.—Klinische und experimentelle Beobachtungen über nervöse Reflexe von verschiedenen Organen auf der Uterus. Archf. f. Gynäk. 1912. 96.
- Esch.—Ist die Geburt als anaphylaktischer Vorgang aufzufassen? Biologische Untersuchungen. Med. Wochens. 1912. 61.
- Favilli.—Sull'azione degli autolizzati fetali nel meccanismo de parto. Sper. 1903. LXXXVII. Oct.
- Franz.—Studien zur Physiologie des Uterus. Zeits. f. Geburt. und Gynak. 1904. 53: 361.
- Frommel.—Ergot. Zeitschr. f. Geburt. und Gynak. 1882, 8: 205.
- Fühner.—Des Pituitrin und seine wirksamen Bestandteil. Munich. med. Wochen. 1912. 16: 852.
- Fühner.—Ueber den Antagonismus Nicotin-curare. Arch. gesamt. Physiol. 1908. 129: 107.
- Garrum.—The action of Adrenalin and ergotamine on the uterus of the rabbit. Journ. of Physiol. 1926. LXI. 141.
- Gilio.—Experimentelle Extirpation des Plexus hypogastricus und des Sacralastes des Sympathicus. Zentralf. f. Gynak. 1896.
- Gohara.—Ueber den Antagonismus zwischen Adrenalin und Atropin an glatt-muskuligen Organen. Acta Sch. Med. Tokyo. 1920. 3: 363.
- Goodall, A.—A pharmacological estimate of the value of commercial samples of the liquid extract of ergot, with notes on ergot standarization. Edimburg med. J. 1909. 3: 20.

- Grübler.**—A note on the effect of adrenalin upon stirps of excised pregnant human uterus. *Endocr.* 1925. IX. 407.
- Guggisberg.**—Ueber die Wirkung der inneren sekrete auf die Tätigkeit des Uterus. *Zeitsch. f. Geburt u. Gynäk.* 1924. LXXV.
- Guggisberg.**—Die Wehen. (*Biologie und Pathologie des Weibes.* Halban u. Seitz). 1925. VI. 1054.
- Handorn.**—Die Isolierung der Trophoblastzellen und ihr Einfluss auf den überlebenden Uterus. *Monats. f. Geburt. u. Gynäk.* 1924. LXVII. 50.
- Hartman.**—The differential effects of adrenalin on splanchnic and peripheral arteries. *Amer. Jour. of Physiol.* 1915. 38: 438.
- Hirschfeld und Modrakowsky.**—Ueber den Einfluss der bei der Hamolyse frei werdenden Substanzen auf überlebende Froschgefasse. *Münch. med. Wochens.* 1911. 28: 1494.
- Hochwart, Frölich und von Frankel.**—Sur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins auf das sympathische und autonome Nervensystem. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1910. 93: 347.
- Heymans, A. and Regniers, P.**—Sur l'action vasculaire et sympathique de l'ergotamine et de l'ergotinine. *Arch. int. Pharmacodyn, ther.* 1927. 33: 236.
- Kehrer, E.**—Ergot. *Arch. f. Gynäk.* 1907. 81.
- Kehrer.**—Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der überlebenden und lebenden inneren Genitalien. *Arch. f. Gynäk.* 1907. 81: 160.
- Kepinow.**—Ueber den Synergismus von Hypophysis extrakt und Adrenalin. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.* 1912. LXVII.
- Kochmann und Seel.**—Ueber die Abhängenkeit der adrenalin-wirkung auf der isolierten meerschweinchenuterus von zyklushormon. *Zeitsch. f. gesamt. Exp. med.* 1929. 68: 238.
- Knaus.**—Bemerkungen zur Temesvary'schen arbeit über den Einfluss des Thymus extractes u. s. w. *Zentralb. f. Gynäk.* 1926. L. 1307.
- Kraemer, H.**—Cheap drugs, or some of the factores influencing the quality of vegetable drugs. *A. J. P.* 1902. 74: 311.
- Kraft, F.**—Ueber das mutterkorn. *Arch. pharm.* 1906. 244: 336.
- Knupffer.**—Ueber die Ursache das Geburtseintrittes auf Grundlage vergleichend-anatomische Untersuch. *Inaugur. Dis. Dorpat.* 1891.

- Kurdiuowsky.**—Der Geburtsakt an isolierten Uterus beobachtet u. s. w. Arch. f. Gynäk. 1904. 73: 76.
- Kurdiuowsky.**—Physiologische und pharmakologische Experimente an der isolierten Gebärmutter. Inaug. Diss. St. Petersburg. 1904.
- Kurdiuowsky.**—Physiologische Versuche an der Gebärmutter. Arch. f. Gynäk. 1905. LXXVL. 182.
- Langley and Anderson.**—Histological and physiological observations upon the effect of section of the sacral nerves. Jour. of Physiol. 1895. XIX.
- Marshall.**—The condition governing parturition. Biolog. Rev. 1922. II. 129.
- Mauriceau.**—Traité des maladies des Femmes grossés. Paris, 1740.
- Mc Swiney and Brown.**—Reversal of the action of adrenalin, Jour. of Physiol. 1926. LVII. 52.
- Méndez, R.**—Antagonism of adrenaline by ergotamine. Jour. Phar. Exp. ther. 1928. 32: 451.
- Neu.**—Untersuchungen über die Bedeutung des Suprerenis für die Geburtshilfe. Arch. f. Gynäk. 1908. 85: 617.
- Neu.**—Weitere experimentelle Beiträge zur Biologie des Blutes in der Gestationsperiode des Weibes. Munich. Med. Wochen. 1911. 38: 1810.
- Neu.**—Zur Kritik der Frage: Adrenalingehalt des Blutes innerhalb der Gestationszeit. Arch. f. Gynaek. 1917. 107: 35.
- Neu.**—Zur Pharmakologie und Klinischen Dignatät der Uterustonika unter besonderer Berücksichtigung des Hypophysenextraktes. Munich. Med. Woch. 1911. II. 565.
- O'Connor.**—Ueber den Adrenalingehalt des Blutes. Arch. f. Exp. Path. Pharmac. 1912. 67. 195.
- O'Connor.**—Ueber Adrenalinsbestimmung im Blut. Munich med. Woch. 1911. 27: 1439.
- Ogata Sukemasa.**—The activity of the isolated uterus. Journ. of Pharm. and Exp. Therap. 1922. XVIII. 185.
- Okamoto.**—Versuche am ausgeschnittenen Uterus. Acta. Sch. med. Kyoto. 1918. 2: 307.
- Pankow.**—Ueber Wirkungen des Pituitrin. Pflüger's. Arch. 1912. CXLVII. 89.

- Pilcher, J. D. and Sollman, T.**—Studies in the vasomotor centre. VII. The action of ergot and its constituents, ergotoxin, and histamin. *Jour. Pharm. Exp. Ther.* 1914. 6: 385.
- Ramírez Elíseo y De Lille José.**—Contribución experimental al esclarecimiento del determinismo del trabajo del parto. *Gac. Méd. de Méx.* 1930. LXI. 641.
- Reynolds S. and Warfield M. Firor.**—Uterine motility in hypophysectomized and in pregnant rabbits. *Am. Jour. of Physiol.* 1933. 104: 331.
- Reynolds, S.**—A method for recording uterine activity in chronic experiments on unanesthetized animals. *Am. Journ. of Physiol.* 1930. 92: 420.
- Reynolds S.**—Action of Pilocarpine on uterine fistulae in the unanesthetized rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1933. XXX. 1167.
- Reynolds, S.**—Responses of the Non-gravid uterus of the unanesthetized rabbit to pituitrin and pitocin. *Am. Journ. of Physiol.* 1930. 92: 430.
- Reynolds, S.**—Humoral factor affecting uterine motility. *Endocrinology.* 1930. 16: 193.
- Roegrig.**—Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Uterusbewegung. *Arch. f. Path. Anat. u. Physiol.* 1879. 76: 1.
- Rübsamen und Kligermann.**—Pharmakologische Untersuchungen über der ueberlebenden menschlichen Uterus. *Zeitschr. f. Gebur. u. Gynak.* 1911. 72.
- Santi.**—Vergleichendes Studium über die Wirkung des Hypophysenextraktes von trächtigen und nichtträchtigen Tieren auf die glatte Muskelfaser. *Arch. f. Gynak.* 1914. 102: 432.
- Scholtz.**—Beiträge zur Physiologie der Schwangerschaft. Berlin, 1910.
- Schauta.**—Lehrbuch der gesamten Gynäkologie. 2 aufl. Wien. 1906.
- Schneider.**—Ueber den Nachweis und Gehalt von gefaessverengernden Substanzen im Serum von Schwangeren, Kleissenden, Woechnerinnen und von Nabelschnurblutern. *Arch. f. Gynäk.,* 1912. 96: 171.
- Simonet et Fauret.**—Action de l'ergothine sur l'uterus du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.* 1926. CLXXII. 493.
- De Snov.**—Die Bedeutung der Plazenta, insbesondere des Trophoblastes, für die Schwangerschaftsdauer und des Geburtseintritts. *Monats. f. Geburt. u. Gynäk.* 1932. LVLL. 1.
- Stewart y Pittenger.**—The application of some muscular tissues adapted to Physiologie Standardization. *Med. Bull.* Sep. 1913.

- Sugimoto.**—Pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meerschweinchenuterus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913. 24: 27.
- Temesvary.**—Der Einfluss des Thymusextraktes der Uterustätigkeit und dessen praktische anwendungen in der Geburtshilfe. Zentralf. f. Gynäk. 1926. L. 322.
- Trendelenburg.**—Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blute. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1910. 63: 161.
- Trendelenburg.**—Zur Bestimmung des Adrenalingehaltes im Blut. Munich. Med. Wochnen. 1911. 36: 1919.
- Tinolt.**—Umkehr der Adrenalinwirkung auf den überlebenden Uterus durch Ionenverschiebung. Arch. f. Gynak. 1912. 115: 612.
- Van Dyke and A. Kraft.**—The role of the hypophyse in the initation of labor. Jour. of Physiol. 1927. LXXXII. 84.
- Vignes.**—Physiologie obstetricale normale et pathologique. Paris. 1923.