

CONTRIBUCION A LA FISILOGIA DEL MUSCULO UTERINO

II

LA INYECCION PREVIA DE GRANDES DOSIS DE FOLICULINA INVIERTE LA ACCION DE LA ADRENALINA SOBRE EL UTERO VIRGEN AISLADO DE LA CUY

Por JORGE MENESES HOYOS.

(Colaboración especial para los "Anales del Instituto de Biología").

Investigación realizada en el Laboratorio de Farmacología de la Universidad Nacional Autónoma

ESTA plenamente demostrado en la actualidad que la acción de la adrenalina sobre la motilidad uterina varía considerablemente con la especie y con el estado fisiológico. La respuesta del útero de la cuy es distinta de la del útero de la coneja, por ejemplo. La matriz de la gata embarazada reacciona de modo muy distinto que la matriz (virgen) de la gata no embarazada.

Analicemos los resultados obtenidos experimentalmente en cada especie.

RATA. RATONA.—La adrenalina *relaja siempre* el útero aislado de la rata o de la ratona (embarazada o no embarazada), haciendo caer el tono e inhibiendo el automatismo. (*Itagaki*: 1) (*Gunn*: 2, 3).

CUY.—*No embarazada ni puérpera (Utero virgen).*—La adrenalina *relaja* el útero de la cuy no embarazada. Todos los investigadores están de acuerdo a este respecto. (*Langely*: 4), (*Gunn*: 2, 3), (*Cushny*: 5), (*Itagaki*: 1), (*Adler*: F), (*Sugimoto*: 7), (*Ramírez y De Lille*: 8, 9). *Ningún autor ha obtenido respuesta contraria a la apuntada, maniobrando con útero virgen aislado de la cuy.* En la gráfica de la figura 1 se ve esta acción, que he comprobado repetidas veces.

CUY.—*Embarazada.*—La adrenalina *exagera* la motilidad del útero de la cuy embarazada. A este respecto, sin embargo, la concordancia de los experimentadores no ha sido universal. Primero *Cushny* (5), *Cow*, *Gunn* (2, 3) y *Sugimoto* (7) obtuvieron *inconstantemente* relajación del útero de la cuy embarazada, con adrenalina. Posteriormente *Hellert y Heitz* (10) demostraron concluyentemente lo que ya había sido notado anteriormente por *Kebrer* (11), que la adrenalina exagera la motilidad uterina cuando se opera con útero aislado de una cuy embarazada, especialmente durante las últimas épocas del embarazo. En mis experiencias personales, el útero extirpado de cuyas, de embarazo más o menos

avanzado, respondieron siempre a la adrenalina "in vitro," exagerando su automatismo.

CUY.—*Puérpera*.—La gráfica de la figura 2, tomada con útero de cuy recién parida, muestra cómo reacciona a las adiciones sucesivas de adrenalina, primero por exageración del automatismo y luego por aumento del tono, con vuelta a lo normal después del lavado (en L).

GATA.—*No embarazada (útero virgen)*.—La adrenalina provoca relajación, de acuerdo unánime de todos los autores (Gunn: 3) (Cushby: 5).

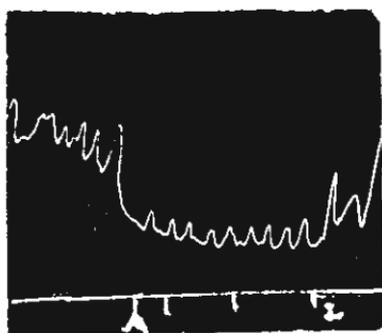


Fig. 1. Gráfica que muestra la acción de la adrenalina sobre el útero virgen aislado de la cuy. En A y las dos señales subsiguientes se agregó una gota de solución de adrenalina al 1:5000 a los 50 c. c. de líquido de Ringer. En L, lavado.

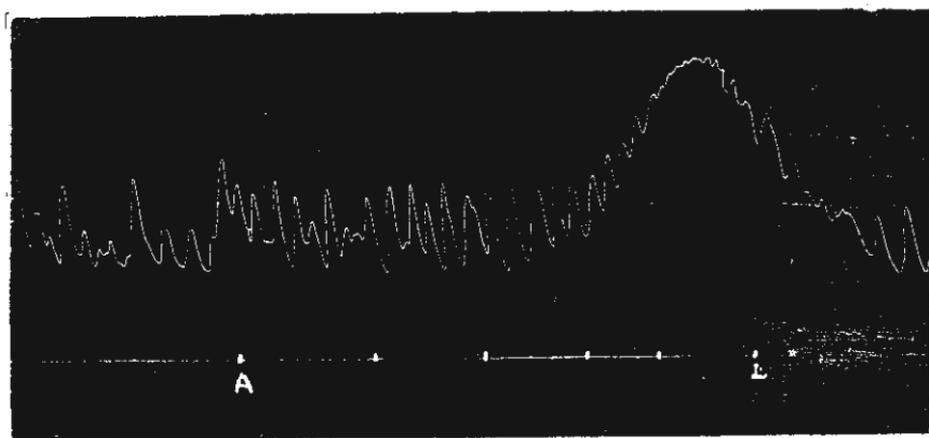


Fig. 2. —Gráfica que muestra la acción de la adrenalina sobre el útero aislado de la cuy puérpera. En cada señal se agregó una gota de solución de adrenalina al 1:5000. En L, lavado.

GATA.—Embarazada.—El útero de la gata embarazada responde a la adrenalina por aumento de la motilidad (Gunn, Cushny). Este efecto es inconstante (Cushny). En algunos animales provoca contracción, seguida de relajación (Cushny).

GATA.—Puerpera.—El efecto de la adrenalina sobre la motilidad uterina durante el embarazo persiste en el puerperio. (5)

CONEJA.—El útero aislado o "in situ," virgen o de la preñez, en la coneja, responde siempre a la adrenalina por contracción (Gaddum: 12), (Gunn: 3), (Cushny: 5), (Ramírez y De Lille, 8, 9). Sólo Broom y Clark indican que a muy bajas concentraciones la adrenalina inhibe el automatismo; pero admiten, como los demás autores, que a concentraciones mayores provoca la contracción uterina.

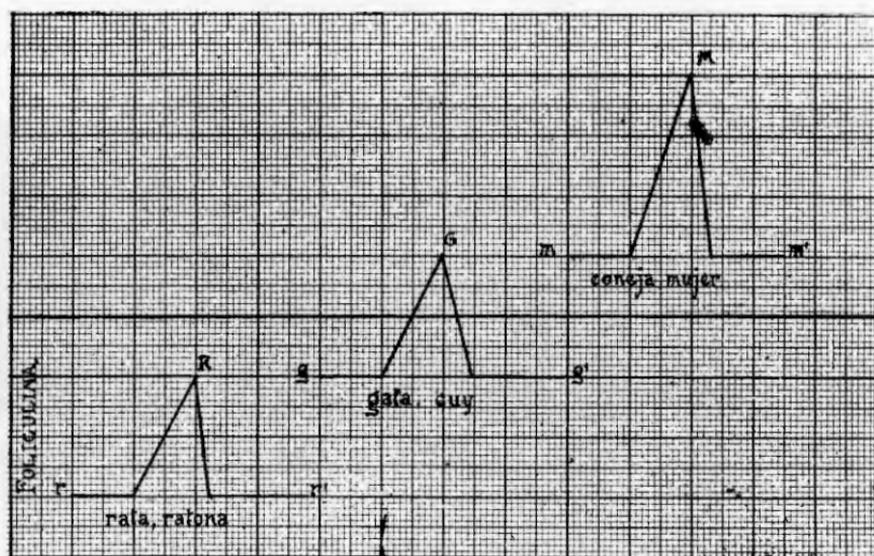


Fig. 3.—Esquema que representa los diversos niveles de secreción de foliculina durante el embarazo y fuera de él, en las distintas especies animales.

Aun aquí se señalan peculiaridades para el embarazo. *Cushny* anota que la contracción que se provoca con la adrenalina persiste sólo en el útero de la coneja embarazada. *Hilz*, citado por el maestro E. Ramírez y el Dr. De Lille (8, 9) sostiene que en el útero no grávido la acción es primero motora y luego inhibidora, mientras que en la matriz preñada sólo se produce el efecto motor.

MUJER.—El útero de la mujer embarazada o no embarazada responde a la adrenalina por contracción siempre. (*Franz*: 13), (*Kebrer* 11), (*Rubsamen y Klingerman*), (*Lieb*), (*Gruber*). (14)

¿A qué se deben todas estas diferencias?

¿Reconocen por causa diferencias estructurales o variación de las condiciones funcionales?

Las posibles diferencias de innervación intrauterina podrían cuando más explicarnos las divergencias según la especie; pero es muy poco verosímil que tales diferencias existieran en el músculo uterino durante y fuera del embarazo. Aquí se pudiera acudir a la diferente estructura de la fibra muscular uterina durante el embarazo y fuera de él. Pero ¿por qué la adrenalina tiene acción inhibitoria sobre el útero de la rata embarazada y efecto motor sobre el útero de la coneja no grávida?

Recordemos que la acción de la adrenalina sobre el útero de la cuy es invertida por algunas sustancias: por la ergotamina (12) y, como lo ha demostrado recientemente el maestro *Eliseo Ramírez* (15) por la eriocomina. La ergotamina también anula o aun invierte el efecto motor de la adrenalina sobre el útero de la coneja; (12) efecto que no posee la eriocomina. (15)

Estos hechos y las anteriores consideraciones despertaron en la mente del autor de este trabajo la idea de que la causa de tales diferencias debe ser fisiológica y hormonal.

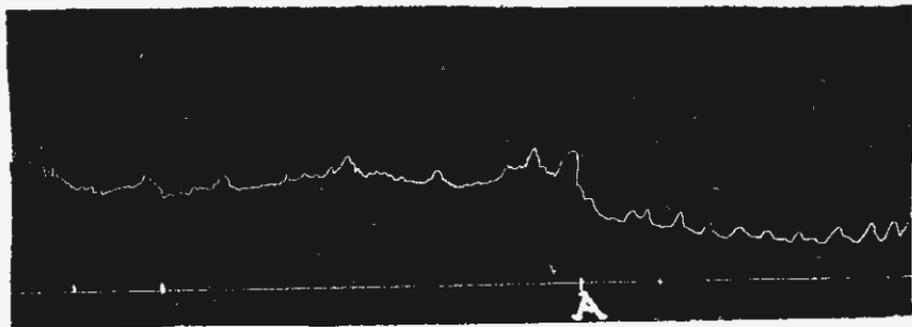


Fig. 4.—Gráfica que muestra la acción de la adrenalina sobre el útero virgen aislado de cuy al que, por adición previa de foliculina "in vitro" en dosis considerables, se ha inhibido el automatismo.

Ninguna de las hormonas se presta mejor a la explicación que la foliculina.

Está demostrado que la mujer embarazada elimina enormes cantidades de foliculina por la orina, que esta cantidad va creciendo constantemente durante el embarazo y persiste en el puerperio (*Siebke*). (16) Está demostrado también que durante la preñez la matriz se impregna de foliculina (17) y la placenta, que le está próxima, es el tejido más rico en foliculina (*Collip*). (18, 19) ¿Cómo explicar, por medio de la estrina, el distinto comportamiento de la matriz según la especie? Tómense los extremos de la serie: la ratona y la mujer. La adrenalina tiene un efecto motor sobre el útero de la última e inhibitor sobre el de la primera, cualesquiera que sean las condiciones fisiológicas en que se las tome. Ahora veamos qué diferencia hay entre las cantidades respectivas de estrina que intervienen en su fisiología. Según *Kauffman*, (20) el número de unidades ratón necesarias para provocar la menstruación en la mujer castrada es de 350,000 (*U. Schering*) y cifras parecidas han encontrado en sus investigaciones en la

mona o en la mujer otros investigadores (*Pratt y Allen*). (21) (*Loewe*). (22) (*Marrian y Parkes*). (23) (*Zuckerman y Parkes*). (24)

Examinése ahora el diagrama de la figura 3, en el que las abscisas son tiempo y las ordenadas cantidades de foliculina. Admitamos que arriba del umbral 'UU' la foliculina sensibiliza a la matriz para responder a la adrenalina por efecto motor y que abajo de esa concentración de foliculina, el útero de la cuy responde a la adrenalina por relajamiento y nos quedará explicado enteramente el por qué del diferente comportamiento, según las especies y el estado fisiológico.

Con esta hipótesis de trabajo, procedimos a las siguientes experiencias:

Estudiamos la motilidad del útero extirpado de la cuy con la siguiente técnica, descrita detalladamente en un trabajo anterior. (25) Se utilizaron siempre úteros enteros. Ambos cuernos uterinos eran conectados a la palanca inscriptora. Fueron colocados en líquido de Ringer para mamíferos a la tem-

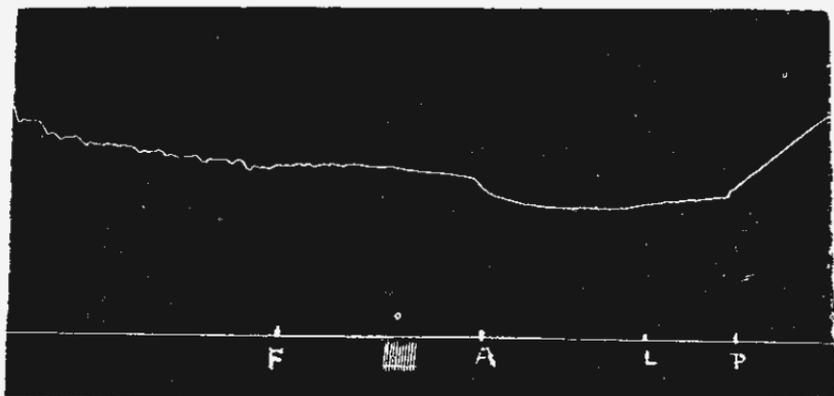


Fig. 5.—Gráfica de útero virgen aislado de cuy dotado de escaso automatismo. La adición en F de 500 U. I. de foliculina suprime completamente este automatismo. La adición en A de una gota de adrenalina provoca ligera caída del tono. El lavado en L, inicia la restitución del tono. La adición en P de pitocina eleva francamente la tonicidad.

peratura de 39 grados C. Se mantuvo siempre la temperatura y la oxigenación constantes. La velocidad del cilindro es tal que 1 cm. corresponde a 2 minutos.

En la gráfica de la figura número 4 y en la número 5 puede apreciarse que, la adición de foliculina "in vitro" al útero aislado de la cuy no tiene efecto ninguno sobre la acción subsecuente de la adrenalina.

Pensando entonces en que la foliculina añadida así "in vitro" no tenía tiempo suficiente para impregnar la matriz como en el embarazo, acudí a otros medios para reproducir experimentalmente las condiciones fisiológicas del embarazo. Inyecté a cuvas no embarazadas ni lactantes dosis muy elevadas de foliculina. Usé la dihidroxiestrina en inyecciones subcutáneas, cada 12 horas, de 1,000 unidades internacionales hasta 3,000 ó 5,000 unidades, según el peso.

En la figura número 6 se puede apreciar la exageración del automatismo con ligero aumento del tono al agregar adrenalina. En cada señal se añadió a 50 c.c. de líquido de Ringer para mamíferos en que estaba colocado el útero, 0.2 de c.c. de solución de adrenalina al 1:5,000.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. La foliculina agregada "in vitro" no tiene acción en el efecto subsecuente de la adrenalina sobre el útero aislado de la cuy.
2. La inyección previa de grandes dosis de foliculina a la cuy no embarazada invierte el comportamiento de su útero aislado frente a la adrenalina.
3. Este hecho tiene gran importancia, pues explica los distintos modos de reaccionar del útero a la adrenalina, según la especie y el estado fisiológico.

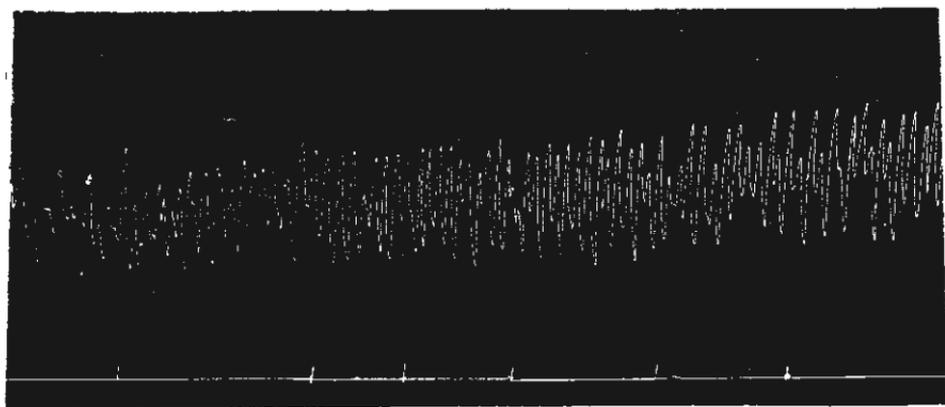


Fig. 6. Gráfica que muestra la acción de la adrenalina sobre el útero de una cuy que fué preparada previamente con 3,000 unidades internacionales de foliculina en inyección subcutánea. En la primera señal se agregó una gota de la solución de adrenalina al 1:5000. En las señales siguientes, respectivamente: 1 gota, 0.1 c. c. 0.2, 0.2 y 0.2 c. c.

SUMMARY

1. Oestrin "in vitro" has no effect upon the reaction of the isolated virgin uterus of guinea pig to adrenaline.
2. The excised virgin uterus of a guinea pig who has been previously injected with great doses of oestrin, reacts to adrenaline by increasing its motility. Oestrin is able to change the reactivity of the virgin uterus of guinea pig into that of the pregnant uterus.
3. This fact is of great importance, as it explains the different behaviour of isolated uterus vis a vis adrenaline according to the zoological species and during pregnancy.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ITAGGAKI.—*Quart. Journ. Exp. Physiol.* 9. 1917. Cit. p. HOGBEN.—*Comparative Physiology of Internal Secretions.* Cambridge, 1927.
- (2) GUNN, J. & J.—*J. of Pharm. & Exp. Therap.* 1914.
- (3) GUNN J.—*Proc. of the Roy. Soc.* 1914. 87:551. *An introduction to Pharmacology and Therapeutics.* Oxford, 1933.
- (4) LANGLEY.—*J. of Physiol.* 27:1901.
- (5) CUSHNY.—*J. of Physiol.* 35:1. 1906.
- (6) ADLER.—Cit. p. BACKMAN U. LUNDBERG.—*Upsala Lakar Forhand.* 1924. XXX. 1.
- (7) SUGIMOTO.—*Arch. f. Exp. Path. und Pharm.* 1913. 24:27. Cit. p. RAMIREZ Y DE LILLE. (9)
- (8) RAMIREZ, E. Y DE LILLE, J.—*Gaceta Médica de México.* t. LXI. n. 10, junio 1930.
- (9) RAMIREZ Y DE LILLE.—*Anales del Instituto de Biología.* t. IV. Nos. 3 y 4. 1933.
- (10) HELLERT & HEITZ.—*J. of Physiol.* 74:134.
- (11) KEHRER.—*Arch. f. Gynak.* 1907. 81:160.
- (12) GADDUM, J. H.—*J. of Physiol.* 61:141.
- (13) FRANZ.—*Zeitschr. f. Geburts. und Gynak.* 1904. 35:361. (Cit. p. Gruber).
- (14) GRUBER.—*Endocrinology.* v. 9. n. 5. p. 407.
- (15) RAMIREZ, E.—*Contribución al estudio de la Farmacodinamia del zoapatle (Eriocoma tomentosa).* México, 1934.
- (16) SIEBKE.—*Zentralblatt f. Gynak.* 53:2450, 1929; 54:1601, 1618, 1734. 1930.
- (17) PARKES & BELLERBY.—*J. of Physiol.* 62:385.
- (18) COLLIP, J. B.—*Internat. Clin.* 4:51. 1932. *Abstr. Endocrinology.* 1933. v. 17. n. 4. p. 460.
- (19) COLLIP, J. B., J. S. L. BROWN & D. L. THOMSON.—*Proc. 14th. Internat. Congress of Physiol. Endocr.* v. 17. n. 4. p. 461.
- (20) KAUFFMAN.—*Klinische Wochenschr.* 40:6. 1933.
- (21) PRATT & ALLEN.—*J. A. M. A.* 86:1965. 1926.
- (22) LOEWE.—*Klin. Wochenschr.* 6:59. 1927.
- (23) MARRYAN & PARKES.—*J. of Physiol.* 69:372. 1930.
- (24) ZUCKERMAN & PARKES.—*Proc. of the Physiol. Soc.* May. 1930.
- (25) MENESES HOYOS, J.—*Acción de la foliculina sobre el útero de la cuy in vitro.* *Anales del Instituto de Biología.* T. VI. Nº 1. México, 1935.