

## Mecanismo receptor adrenérgico del útero humano\*

L. Soto-Baca

Cátedra de Farmacología Experimental. Cátedra de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia (España)

(Recibido el 4 de julio de 1970)

L. SOTO. *Adrenergic Mechanism In the Human Uterus*. R. esp. Fisiol., 27, 1-8, 1971.

Strips of human uterus, obtained during the caesarian operation, were isolated and taken into an organ bath to investigate the presence and behaviour of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptors in the human uterus at term. Noradrenaline, a pure  $\alpha$ -adrenergic agonist, enhanced the spontaneous activity. The effect was partially blocked by tolazoline and azapetine. Isoprenaline inhibited the uterine activity; this inhibition was suppressed by KÖ-592, a  $\beta$ -blocking drug. Adrenaline, an  $\alpha$ - and  $\beta$ -receptor stimulant, increased consistently the spontaneous activity of the uterine strip. Blockade of  $\alpha$ -receptors with tolazoline or azapetine reduced the effect of adrenaline. It is concluded that both,  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptors, are present in the human uterus at term. Stimulation of  $\alpha$ -receptors results in an increase and that of  $\beta$ -receptors in a decrease of the motor activity. There seems to be a functional predominance of the  $\alpha$ -over the  $\beta$ -receptors.

El sistema nervioso vegetativo tiene un papel primordial sobre la motilidad uterina, desencadenándola o bien modificando las respuestas producidas por otros estimulantes. Parece ser que el sistema parasimpático carece de acción sobre la motilidad uterina (10, 11).

El simpático, por el contrario, es el director de la actividad motora del útero (23), y aunque su estímulo va a dar respuestas diferentes según el animal utilizado y aún dentro de la misma especie, dependiendo del estado hormonal del momento (2, 12, 15, 17, 21, 23, 26); puede explicarse esta diversidad de respuestas por la existencia de un doble sistema re-

ceptor adrenérgico, intuido por Dale cuando explicaba la inversión de la respuesta de la adrenalina por los alcaloides del cornezuelo de centeno. Este hecho, posteriormente, fue analizado por AHLQUIST (1, 2).

En una serie de trabajos realizados por nosotros (4, 5, 7) demostramos la acción de los simpaticomiméticos  $\beta$  sobre el útero de rata, y para poder aplicar de una forma racional dichos fármacos en clínica nos propusimos demostrar la existencia de receptores simpáticos adrenérgicos en el útero humano y el efecto que produce el estímulo selectivo de dichos receptores.

### Material y métodos

Se han utilizado tiras de útero humano obtenido de gestantes a término sometidas a operación cesárea. Las tiras empleadas

\* Resumen de la Tesis Doctoral leída el 2 de julio de 1968 en la Universidad de Valencia.

se han seccionado del borde superior de la incisión del segmento uterino inferior e inmediatamente fueron introducidas en líquido nutritivo para que no se dessequen y pierdan vitalidad. También se puede utilizar suero fisiológico. Las tiras uterinas en estas condiciones y mantenidas a 3-4° pueden conservarse hasta 80 horas. Según TERRAGNO y GUTIÉRREZ (25), cuanto mayor tiempo está en frigorífico mayor es el tiempo que tarda en reaccionar.

El líquido nutritivo empleado es solución Ringer modificada por Genell. En todas las experiencias se mantiene constante la capacidad del baño (20 ml) y la temperatura (37-38°). Una vez colocada la tirilla en el baño, su tiempo de recuperación varía de 90 a 100 minutos. Si en este intervalo no ha comenzado a contraerse espontáneamente, se provoca la contracción farmacológicamente, adicionando dosis de occitocina de 5-10 m.U.I./ml; si falla la prueba, se desecha la fibra, ya que indica que su proceso metabólico se ha hecho irreversible.

La disección de las fibras se realiza cortándolas según la dirección longitudinal de las fibrillas. La tirilla tiene que reunir ciertas condiciones, siendo su longitud de 3-4 cm y su espesor y anchura 2-3 mm.

Se coloca en el baño y se fija a la palanca inscriptora, teniendo en cuenta que el brazo de potencia sea 1/6-1/7 en relación con el brazo de resistencia. Para nivelar la palanca se coloca una pesa de 2 g en el brazo de potencia. Una vez preparada la palanca, se retira el peso nivelador. Este es el peso que ha de soportar la tirilla durante la experiencia.

Las drogas empleadas han sido estimulantes y bloqueadores alfa y beta, siendo su dosis variada en cada experiencia.

## Resultados

*Acción de la noradrenalina sobre la motilidad uterina.* — Comenzamos la serie experimental investigando la acción que los mediadores químicos de acción pura y

selectiva sobre un tipo de receptores desarrollan en el útero aislado de mujer grávida a término; para ello se adicionan concentraciones de noradrenalina al líquido de perfusión tras haber obtenido la estabilización del preparado. Inmediatamente después se obtiene un aumento de la actividad espontánea de las tiras uterinas suspendidas, incremento que está en proporción con la concentración de noradrenalina en el líquido nutritivo. A concentración de  $3,9 \times 10^{-7}$  M se obtiene un aumento del  $62,12 \pm 7,32$ , mientras que en una concentración de  $7,8 \times 10^{-7}$  M aumenta la actividad en  $113,96 \pm 15,84$ .

La acción estimulante fue constante en todos los experimentos; el aumento de actividad espontánea que se registra tras la administración de noradrenalina va acompañado de incoordinación de movimientos con aparición de ondas contráctiles satélite antes de producirse la relajación de la onda anterior. Así, el aumento de actividad está fundamentalmente justificado por aumento de la frecuencia y tono basal (fig. 1).

*Efecto producido por la noradrenalina, previo bloqueo con fentolamina y azapentina.* — Para descartar una posible acción directa de la noradrenalina sobre la fibra lisa, a la cual se podría atribuir la acción

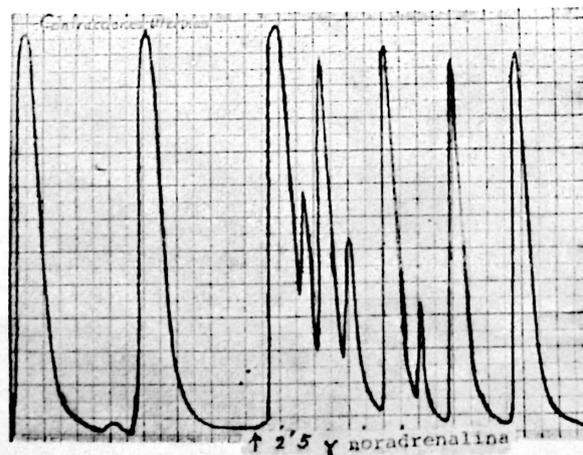


Fig. 1. Efecto producido por la noradrenalina sobre la motilidad uterina.

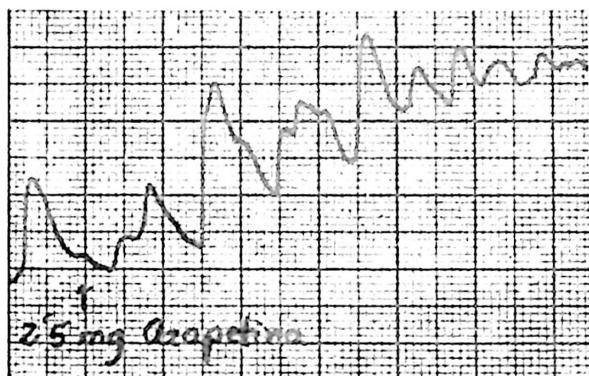


Fig. 2. Estimulo de la actividad uterina provocado al adicionar azapetina  $1,25 \times 10^{-4}$  M.

uterostimulante de aquélla en vez de al estímulo de los receptores adrenérgicos alfa, se ha procedido al bloqueo de dichos receptores con fármacos de acción selectiva como la fentolamina de acción fácilmente reversible y la azapetina, cuya acción bloqueadora es más persistente. Cuando posteriormente añade las concentraciones de noradrenalina arriba expresadas, observa que la acción estimulante de la amina simpaticomimética disminuye proporcionalmente a la concentración del fármaco adrenolítico empleado.

Conviene señalar que la adición de estos fármacos bloqueadores alfa, y especialmente la azapetina, pueden ocasionar eventualmente un aumento de la actividad contráctil uterina, que desaparece espontáneamente en el transcurso de unos minutos (fig. 2).

Queda así demostrada la presencia de receptores alfa en el miometrio humano, cuya acción sería estimulante al igual que ocurre en otros territorios.

*Efecto de la noradrenalina tras bloqueo de receptores beta.* — Siguiendo el camino contrario, se administra un bloqueador de los receptores beta para anular un posible estímulo de dichos receptores por combinación con la noradrenalina. En estas condiciones la adición de noradrenalina viene a producir un aumento de la actividad similar al que produce antes del bloqueo

beta, aunque, en algunos casos, se obtiene un aumento ligeramente mayor que no sobrepasa el 5 % del obtenido en condiciones basales (fig. 3).

*Efecto producido por el isoproterenol.* El empleo del isoproterenol adicionado a concentraciones cuatro veces inferiores a las de la noradrenalina, produce constantemente una inhibición de la contractividad del 100 %, que persiste mientras se halla presente esta catecolamina en el líquido del baño. Después de lavada, la tira uterina recobra su motilidad espontánea poco a poco, hasta alcanzar los valores que tenía antes de la administración de este simpaticomimético. Añadiendo un bloqueador de los receptores beta, como es el KÖ-592, el efecto inhibitor de la motilidad uterina del isoproterenol no se produce con concentraciones que lo provocaban antes del empleo del bloqueador, necesitando elevar dichas concentraciones para obtener efecto similar. La elevación de la concentración del isoproterenol para obtener la inhibición de la motilidad uterina es directamente proporcional a la concentración empleada de KÖ-592.

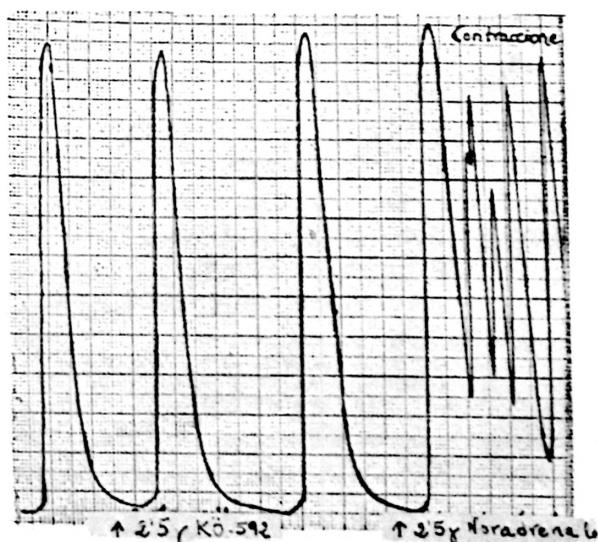


Fig. 3. Persistencia de la acción estimulante de noradrenalina  $1,25 \times 10^{-7}$  en presencia de KÖ-592 de  $1,25 \times 10^{-7}$  M.

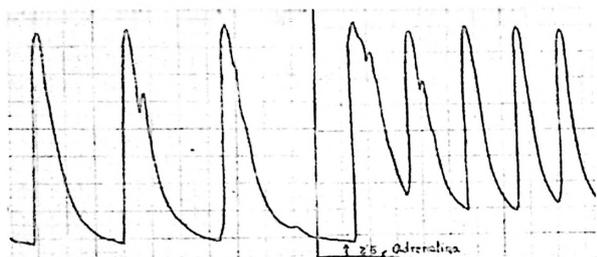


Fig. 4. Aumento de la actividad espontánea tras la administración de adrenalina  $1,25 \times 10^{-7}$  M.

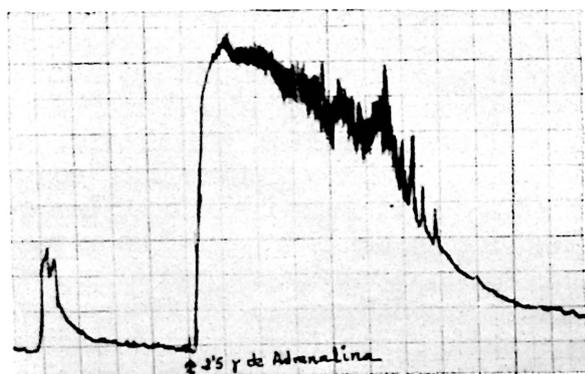


Fig. 5. Acción útero tónica de la adrenalina  $1,25 \times 10^{-7}$  M.

*Acción de la adrenalina sobre la motilidad uterina.* — Posteriormente al uso de los estimulantes puros sobre un solo tipo de receptores, se ha pasado a la comprobación de los efectos que pueden desencadenar la adrenalina, que, como es sabido, tiene una acción mixta tanto sobre receptores alfa como receptores beta. De un modo constante, la adrenalina produce un estímulo de la motilidad uterina, estímulo que guarda relación muy estrecha con la concentración de dicho fármaco. En una primera fase experimental con tiras uterinas sometidas a condiciones normales, presentando actividad espontánea, se observa que la adrenalina produce dos tipos de efecto: 1, no depende de la concentración empleada, sino más bien del tipo de motilidad espontánea que presenta el órgano; y 2, cuando las concentraciones espontáneas son regulares y uniformes, la adición de adrenalina aumenta considera-

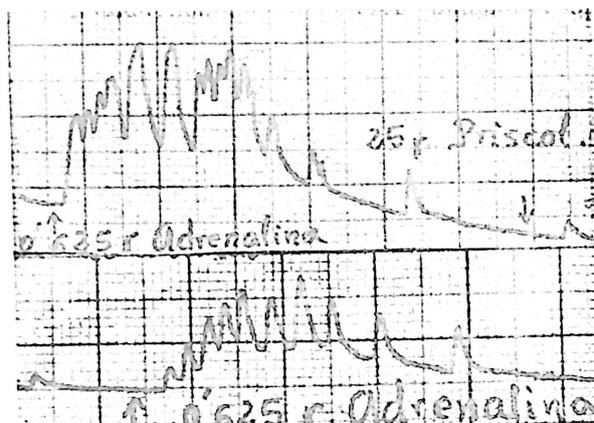


Fig. 6. Disminución de la acción útero estimulante de adrenalina  $3,125 \times 10^{-8}$  M por tolazolina  $1,25 \times 10^{-6}$  M.

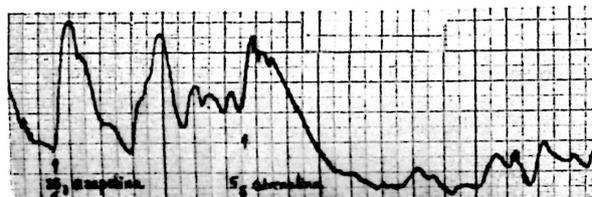


Fig. 7. Acción inhibitoria de la actividad uterina por la adrenalina cuando se han bloqueado los receptores alfa con azapetina. Adrenalina  $2,5 \times 10^{-7}$  M. Azapetina  $1,25 \times 10^{-6}$  M.

blemente la frecuencia de las mismas y discretamente el tono basal (fig. 4); si la motilidad espontánea uterina es irregular, la administración de adrenalina produce una concentración de tipo tónico con dentelladuras que progresivamente va disminuyendo en el transcurso de 10 a 20 minutos (fig. 5). El bloqueo de los receptores alfa con tolazolina o azapetina, disminuye el efecto uteroestimulante de la adrenalina, dependiendo de la concentración empleada del bloqueador (fig. 6), y no solamente llega a anular este efecto estimulante de la adrenalina, sino que lo invierte y lo transforma en acción depresora, con desaparición total de la actividad uterina espontánea. Esta inversión del efecto se alcanza con mayor facilidad cuando el bloqueador de tipo alfa es la azapetina (figura 7).

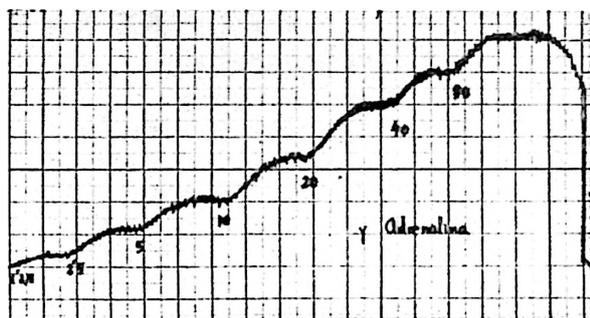


Fig. 8. Curva de efecto estimulante de la adrenalina producida por concentraciones acumulativas de la misma.

A la vista de los resultados obtenidos, se utilizan preparaciones especiales en las que se anulaba la motilidad espontánea uterina mediante el empleo de un líquido nutricio pobre en calcio y una temperatura de  $31^{\circ}$ ; en estas condiciones se experimenta la acción de la adrenalina mediante el método de las concentraciones aditivas para construir las curvas de dosis respuesta y determinar los parámetros de la asociación droga receptor (fig. 8).

En estas condiciones, la adrenalina produce una contracción de la tira uterina que es proporcional a la concentración, desarrollando una curva que al estudiarla ma-

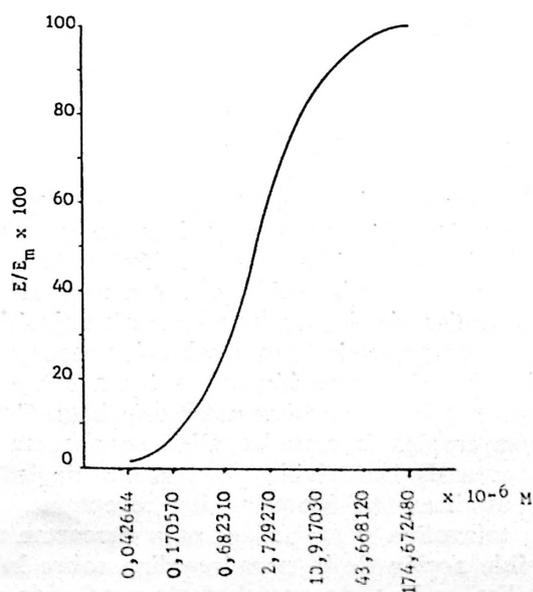


Fig. 9. Curva de relación dosis-respuesta de adrenalina cuya  $K_A$  es igual a  $1,95 \times 10^{-6} M$ .

temáticamente sigue la ley de acción de masas y, por lo tanto, se le puede aplicar la ecuación de Ariens de relación dosis-efecto, en la cual se considera que la constante alfa de actividad intrínseca tiene el valor 1 y aplicando el método de los recíprocos para la transformación de una línea recta se obtiene un factor de correlación entre 0,96 y 0,99 y una pendiente media de 0,358 expresada en  $\mu g/ml$ , o, lo que es lo mismo,  $1,9551 \times 10^{-6} M$ , lo que da un  $pD_2$  de 5,708831 (fig. 9).

El valor de la pendiente de la recta es el de la constante de disociación  $K_A$  de la ecuación de la relación dosis efecto.

### Discusión

Hasta la fecha no se había estudiado de un modo sistemático la influencia que el estímulo selectivo de uno u otro tipo de receptores puede ejercer sobre la motilidad uterina. En general, se ha descrito que la noradrenalina tiene una acción estimulante, mientras que la adrenalina inhibe la motilidad uterina, aunque los resultados obtenidos con esta última, varían de unos autores a otros (3, 16, 20, 23). En estudios tocográficos *in vivo* demuestran que pequeñas dosis de adrenalina provocan sedación uterina, mientras que dosis más elevadas aumentaban la motilidad uterina. Estos efectos dispares se atribuyen a que las soluciones empleadas no estaban perfectamente purificadas, conteniendo mezclada, junto a la adrenalina, cantidades variables de noradrenalina. CIECIROWSKA (9), trabajando *in vitro*, encuentra que la adrenalina produce una disminución de la frecuencia y de la amplitud de las contracciones, resultados que coinciden con las observaciones *in vivo* efectuadas por diversos autores (8, 14, 18, 19, 24, 27), los cuales no encuentran alteraciones en el tono basal y en algunas ocasiones aparecían fenómenos de rebote cuando cesan de administrar la adrenalina.

Como queda descrito en el apartado anterior, hemos observado y obtenido de

una manera constante un incremento de la motilidad uterina *in vitro* al emplear como fármaco agonista la adrenalina, incremento que guarda relación con la concentración empleada y que sigue perfectamente la ley de acción de masas, como queda demostrado al emplear los cálculos matemáticos y obtener unos coeficientes de correlación entre 0,96 y 0,99. Por tanto, esta acción uteroestimulante de la adrenalina se debe a una combinación droga receptor y calculando por la ecuación de Ariens las constantes de acción se obtienen los siguientes resultados: actividad intrínseca  $\alpha = 1$ ; afinidad  $= 1/K_A$  expresada como  $pD_5$  es 5,7, cifra que coincide con la hallada por Ariens para la misma adrenalina en el conducto deferente de rata, al utilizar este órgano como reactivo biológico para probar la eficacia de las drogas estimulantes de receptores alfa. Como, por otro lado, cuando se han bloqueado los receptores alfa por el uso de los adrenolíticos correspondientes no se aprecia efecto estimulante para la adrenalina, por lo tanto se puede afirmar que en el útero humano existen receptores alfa responsables del incremento de la motilidad uterina. Esta conclusión se halla reforzada por el incremento de la motilidad que produce de una manera constante la noradrenalina, fármaco de acción selectiva sobre dichos receptores alfa. Por otro lado, también se ha observado que la misma adrenalina puede ejercer acción sedante cuando previamente se bloquearon los receptores alfa, ocurriendo exactamente lo mismo si se emplea isoproterenol, que es excitante selectivo de los receptores beta. Así, se puede concluir que el mecanismo receptor adrenérgico del útero humano es doble, existiendo ambos tipos de receptores alfa y beta, que tendrían, respectivamente, acción uteroestimulante y uteroinhibidora. Siendo la adrenalina un agente agonista sobre ambos tipos de receptores, con unas actividades intrínsecas igual para ambos tipos y unas afinidades de 5,7 y 4,5, respectivamente, lo que representa una actividad alrededor de 20 veces superior res-

pecto a los receptores alfa, las respuestas obtenidas con este fármaco dependerán de la existencia de un número mayor o menor de uno u otro tipo de receptores.

Dado que en nuestras experiencias realizadas con tiras de útero humano, obtenido de gestantes a término sometidas a operación cesárea, se han obtenido siempre respuestas uteroestimulantes para la adrenalina, es de presumir que en el útero humano exista un predominio funcional de receptores alfa. Este predominio funcional de receptores alfa se puede aumentar más cuando se han bloqueado los receptores beta con anterioridad a la administración de adrenalina, impidiendo que ésta antagonice de manera parcial, por sus propios efectos, al combinarse con los receptores beta que también existen en estado funcional en el útero humano en las condiciones experimentales expresadas, como se puede deducir de la acción uteroinhibidora que tiene el isoproterenol y la misma adrenalina cuando por bloqueo de los receptores alfa únicamente se manifiesta la acción beta estimulante de las mismas.

De nuestros experimentos se concluye: 1. En útero humano existen receptores alfa y beta funcionalmente activos. 2. Existe un predominio funcional de los receptores alfa sobre los receptores beta

## Resumen

En experiencias realizadas *in vitro*, con tiras de útero humano obtenidas de gestantes a término sometidas a operación cesárea, se demuestra la existencia de receptores alfa y beta utilizando las aminas simpaticomiméticas que actúan selectivamente sobre los receptores, o las que tienen acción mixta tanto sobre receptores alfa como sobre receptores beta. Cuando se emplea la noradrenalina se observa un aumento de la actividad espontánea de las tiras uterinas. Al bloquear los receptores alfa con tolazolina o azapetina, para descartar una posible acción de la noradrenalina sobre la fibra lisa, se ha visto que el efecto producido por dicha amina simpaticomimética era menor. Con isoproterenol, estimulante selectivo de los re-

ceptores beta que produce inhibición de la actividad motora uterina; seguidamente, se bloquea los receptores beta con KÖ-592 y se comprueba entonces que el isoproterenol carece de efecto sobre la motilidad uterina. Finalmente, si se bloquean los receptores alfa con tolazolina o azapetina, se observa que la adrenalina provoca una disminución de la motilidad uterina.

### Bibliografía

1. AHLQUIST, R. P.: *Amer. Jour. Phys.*, **153**, 586, 1948.
2. AHLQUIST, R. P.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **139**, 38, 1962.
3. BROWNE, P. J., MC CLURE RROW, J. C.: *Postgraduate Obstetrics and Gynaecology*. Ed. 3, Butterwoths, Washington. 1964.
4. BRUGGER, A.: *R. esp. Fisiol.*, **23**, 13-18, 1967.
5. BRUGGER, A.: *R. esp. Obst y Ginec.*, **17**, 137-58, 1967.
6. BRUGGER, A., ARGUDO, A., MONLEÓN, J., SOTO, L., UGALDE, F.: *Actas X Reunión Soc. esp. C. Fisiol.*, p. 173. 1967.
7. BRUGGER, A., SALVÁ, J. A., SOPENA, M., SOTO, L.: *R. esp. Fisiol.*, **24**, 177, 1968.
8. CALDEIRO BARCIA, R.: *XXI Int. Cong. Physiol Sci.*, 1959 (Buenos Aires).
9. CIECIROWSKA, A., TELKO, N.: *Gynaecologia*, **152**, 39, 1961.
10. COUPLAND, R. E.: *J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp.*, **69**, 1041, 1962.
11. COUPLAND, R. E., HOLMES, R. L.: *Quart. J. Micr. Sci.*, **98**, 327, 1957.
12. CHEN, G., EMSOR, C., RUSSELL, D., BOHNER, B.: *J. Pharmacol.*, **127**, 241, 1959.
13. FRIEDMAN, S., KAUFMAN, S.: *J. Biol. Chem.*, **240**, 552, 1965.
14. GARRET, W.: *J. Obs. Gyn. Brit. Emp.*, **61**, 586, 1954.
15. HERMANSEN, K.: *Brit. J. Pharmacol.*, **16**, 116, 1961.
16. KAISER, J. M., HANS, J. J.: *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **59**, 75, 1950.
17. MILLER, J. W., KISLEY, A., MURRAY, W. J.: *J. Pharmacol.*, **120**, 426, 1957.
18. POSE, S. V., CIBILS, L. A., ZUSPAN, F. F.: *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **84**, 297, 1962.
19. REYNOLDS, S. R. M., HARRIS, J. S., KAISER, J. M.: *Clinical Measurement of Uterine Forces in Pregnancy and Labor*. Springfield III. Charles C. Thomas, 1954.
20. REYNOLDS, S. R. M., MACKEE, J. A.: *Amer. J. Physiol.*, **203**, 955, 1962.
21. RUDZICK, A. D., MILLER, J. W.: *J. Pharmacol.*, **138**, 82, 1962.
22. SHAABAN, A. H., YOUSSEF, A. F.: *Gaz. Egipt. Soc. Gynaec. Obstet.*, **9**, 107, 1959.
23. SHABANAH, E. M., TOTH, A., MAUGHAN, G. B.: *Amer. J. Obst. and Gynec.*, **92**, 796, 1965.
24. STROUPE, P. E.: *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **84**, 595, 1962.
25. TERRAGNO, N. D., GUTIÉRREZ, D. A.: *Act. Gynec.*, **15**, 321, 1964.
26. TSAI, T. H., FLEMING, W. W.: *J. Pharmacol.*, **143**, 268, 1964.
27. ZUSPAN, F. P., CIBILS, L. A., POSE, S. V.: *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **84**, 841, 1962.

