

Efecto de algunos simpaticomiméticos β sobre el tono basal uterino

A. J. Brugger, L. Soto-Baca, F. J. Morales-Olivas y J. Esplugues

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Valencia (España)

(Recibido el 12 de marzo de 1971)

A. J. BRUGGER, L. SOTO-BACA, F. J. MORALES-OLIVAS and J. ESPLUGUES. *Effects of Some β -Sympathomimetic Drugs on Uterine Basal Tonus*. R. esp. Fisiol., 27, 199-204. 1971.

Action of three β -sympathomimetic drugs on the uterine basal tonus is studied *in vivo* with an original and improved method.

Our method permits the simultaneous record of both isometric and isotonic uterine contractions.

Administration of crecent doses of β -sympathomimetics induces a fall of uterine basal tonus in relationship with dose.

Respect to maximum effect isoprenaline (isopreterenol) is the most uterine tonus relaxant, orciprenaline and Th-1165a are potents 70 and 60 % respectively.

The ED 50 % of isoprenaline is little low than Th-1165a but ED 50 % of orciprenaline is about five fold higher.

Decrease of basal tonus is independent of uterine activity low.

Isotonic record shows a length increase of uterine muscle.

Threshold phenomen is showed with three drugs but it is most evident with isoprenaline.

En trabajos anteriores hemos estudiado la acción inhibitoria de los simpaticomiméticos β sobre la contracción uterina (1, 6). Igualmente se ha estudiado el tipo de antagonismo existente entre estos fármacos y diferentes oxitócicos. Aunque en uno de nuestros trabajos (4) se destacaba que los simpaticomiméticos β pueden disminuir el tono basal independientemente del efecto inhibidor de la contracción uterina, no se había abordado de una forma completa y exhaustiva el estudio de dicho efecto.

Para completar estas conclusiones se investiga en este trabajo la acción de la orciprenalina, isoprenalina y Th-1165a so-

bre el tono basal uterino de la rata, con un método original de estudio *in vivo*.

Material y métodos

Se utiliza el método de ENGELHORN (12) modificado por nosotros.

Se emplean ratas Holtzmann con un peso comprendido entre 180 y 220 g. sensibilizadas 24 horas antes de comenzar la experiencia, mediante la administración intraperitoneal de 5 μ g/g de benzoato de estradiol. Se anestesian por la misma vía con una solución de uretano al 10 % a dosis de 1.2 ml/100 g de peso del animal. Una vez anestesiada se sujeta a una tabli-

lla de material inerte, y mediante incisión en el cuello exponemos la yugular y se canula con una sonda fina de plástico semirrígido.

A través de una incisión sagital media en el abdomen, se extraen ambos cuernos uterinos después de haber ligado y seccionado el extremo ovárico de los mismos. A continuación se sonda la vejiga urinaria con una sonda plástica relativamente larga y se procede a vaciarla por presión, dejando la sonda colocada.

Seguidamente se sumerge la tabla que sujeta la rata en un tanque termostático que contiene solución de Ringer-Locke II a $37^{\circ} \pm 0,2^{\circ} \text{C}$. El ángulo óptimo de inmersión está entre 45° y 60° según la longitud relativa del cuerno uterino, pues el nivel de solución isotónica nunca sobrepasa la región alta del tórax; la cánula de la vejiga urinaria pasa por encima del borde del tanque hasta quedar a un nivel inferior al de la propia vejiga, se rellena con suero fisiológico y se drenan así las posteriores secreciones urinarias por el principio del sifón.

Un cuerno uterino se une a un transductor isométrico Ugo Basile sometiéndolo a una tensión inicial de 1 g. Las contracciones isométricas se registran en un registrador Philips 8.100 con una velocidad de desplazamiento de 5 mm/min.

El otro cuerno se une a una palanca isotónica con una carga de 1 g y una multiplicación de 1/6 a 1/7, registrando las contracciones en un quimógrafo del profesor FLEICHS, a una velocidad de 5 mm por minuto, lo que le hace superponible al registro isométrico.

Las sustancias utilizadas son: orciprenalina, [sulfato de 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-1, hidroxi-2, isopropil-aminoetano]; isoprenalina o isoproterenol [sulfato de 1-(3,4-dihidroxi-fenil)-1, hidroxi-2, isopropil aminoetano], y Th-1165a [clorhidrato de 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-1, hidroxi-2 (4-hidroxi-fenil)-isopropil-aminoetano], que se administraron disueltas en suero fisiológico por vía yugular, no sobrepasando

nunca el volumen inyectado 0,25 ml, y en dosis crecientes en progresión geométrica de razón 2 para cada una de las sustancias.

Resultados

Se midió el tono basal existente al comienzo de la experiencia valorando en milímetros la altura desde el punto cero hasta el límite inferior de las contracciones, tomando el valor medio como control. Esta misma medida se efectuó después de la administración de cada una de las dosis, calculándose la reducción en tanto por ciento del valor patrón.

Con los valores así obtenidos se estableció la correlación dosis-efecto, previa transformación en recta por el método birrecíproco de Lineweaver-Burke y ajuste por mínimos cuadrados.

La administración en dosis crecientes de cualquiera de los simpaticomiméticos β ensayados produce un descenso del tono basal, proporcional a la dosis empleada; este efecto se observa de forma persistente a lo largo de todas las experiencias realizadas y es independiente de la acción útero-inhibidora de dichos fármacos, pues aparece antes que la inhibición total de las contracciones e incluso en experiencias en las que no existía actividad uterina previa (fig. 1).

Aunque de forma cualitativa el efecto se observa con los tres compuestos ensa-

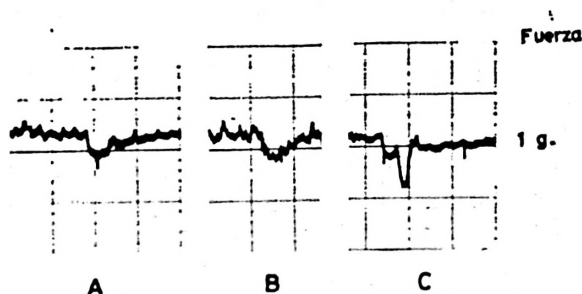


Fig. 1. Descenso del tono independiente de que haya o no contracción.

A: isoprenalina, $0,4 \mu\text{g/kg}$; B: orciprenalina, $10 \mu\text{g/kg}$; C: Th-1165a, $0,5 \mu\text{g/kg}$.

yados, la forma y la valoración cuantitativa del mismo es distinta para cada uno de ellos.

ISOPRENALINA. Es el más potente de los fármacos ensayados. El descenso del tono basal se presenta de forma brusca, existiendo una dosis umbral por debajo de la cual este efecto no se produce y que varía ligeramente de unas experiencias a otras, con un valor medio de $0,25 \mu\text{g/kg}$ y una distribución logonormal. Por otro lado, la curva de dosis respuesta es la más vertical, correspondiendo un mayor incremento del descenso del tono a cada incremento de dosis, con un factor de correlación medio de $0,95 \pm 0,03$ (fig. 2); también la isoprenalina es la más potente, con res-

pecto al efecto máximo alcanzable, puesto que el descenso del tono basal tiende a alcanzar el 100 %, es decir, que prácticamente deja al útero sin tono. La media de la dosis eficaz 50 % es $2,5 \mu\text{g/kg}$ que también presenta una distribución logonormal y que no corresponde exactamente al K_A de la fórmula de Ariens, puesto que existe el fenómeno del umbral. Siendo el valor de K_A igual a $2,05 \mu\text{g/kg}$.

ORCIPRENALINA. Si se considera el efecto máximo conseguido con cada uno de los simpaticomiméticos β , la orciprenalina ocupa el segundo lugar, pues tiende a producir un descenso máximo del tono del $70,90 \pm 5,22 \%$ que define una constante α de actividad intrínseca de $0,71 \pm 0,05$.

La dosis eficaz 50 % es $10,31 \mu\text{g/kg}$ (tabla I) que presenta, al igual que en el caso de la isoprenalina, una distribución logonormal.

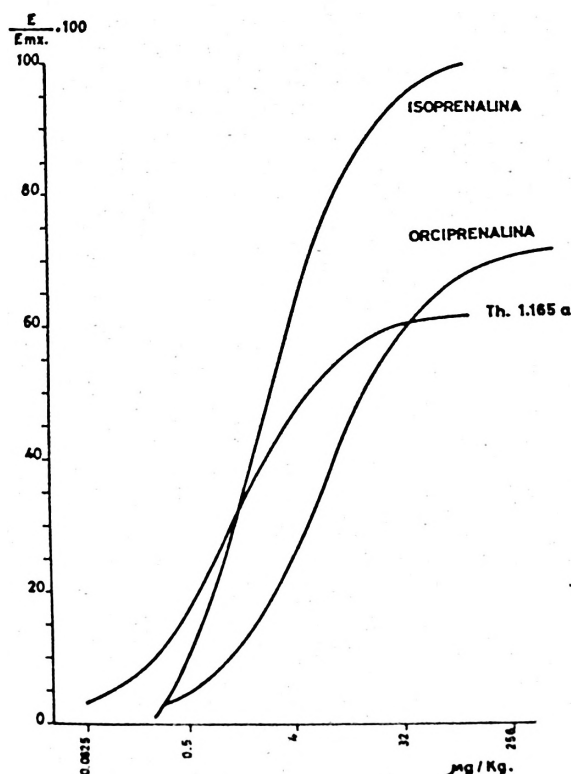


Fig. 2. Curvas medias de relación dosis-respuesta de isoprenalina, orciprenalina y Th-1165a.

En abscisas las dosis en $\mu\text{g/kg}$ y en ordenadas el descenso de tono basal medio en tanto por ciento.

Tabla I. Constantes de disociación K_A expresadas en $\mu\text{g/kg}$ y efecto máximo teórico de los tres simpaticomiméticos β ensayados.

	K_A	E_{MAX} %
Isoprenalina	$2,05 \pm 0,18$	100,00
Orciprenalina	$10,31 \pm 1,09$	70,92
Th-1165a	$2,19 \pm 0,50$	61,46

El fenómeno de la excitación umbral no es tan acusado como en la orciprenalina y, por tanto, es difícil detectar su existencia; incluso se observa disminución del tono basal antes de producirse inhibición de las contracciones isométricas del útero. En la representación gráfica, hemos considerado que no existía umbral de excitación para la orciprenalina (fig. 2).

Th-1165a. Al igual que en los casos anteriores, la administración de dosis progresivas de Th-1165a produce un descenso del tono basal que no es tan manifiesto como en los otros simpaticomiméticos β

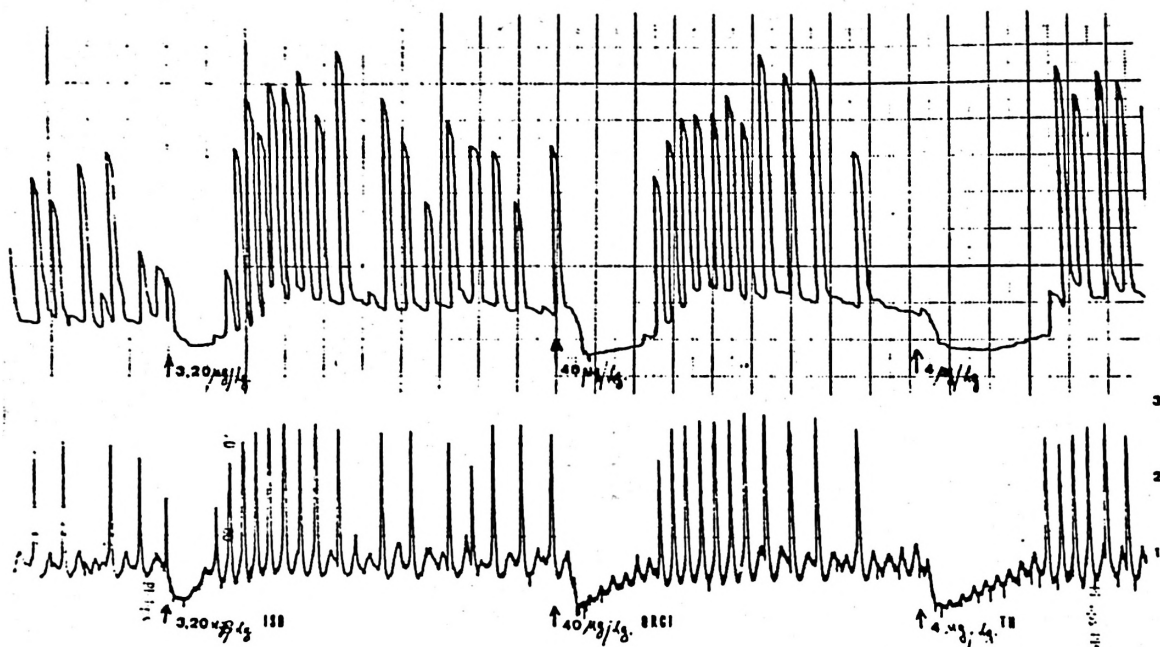


Fig. 3. Registro gráfico de las modificaciones del tono basal que producen algunos simpaticomiméticos β .

En la parte superior registro isotónico, en el que se pueden apreciar el cambio de longitud del útero bajo la acción de los simpaticomiméticos β . En la parte inferior corresponde al registro isométrico en donde se aprecian los cambios de tensión ejercida por el músculo.

descritos anteriormente, guardando igualmente relación con la dosis empleada, según la ley de acción de masas, obteniendo un factor de correlación medio de $0,95 \pm 0,03$, alcanzando un efecto máximo teórico del $61,46 \pm 0,16 \%$, lo que da una constante de actividad intrínseca comparada con la de la isoprenalina de $0,61 \pm 0,07$, que es la más baja de los tres simpaticomiméticos ensayados.

Semejantemente al caso de la orciprenalina, con el Th-1165a no es muy aparente la existencia de un umbral de excitación por lo cual se ha prescindido de él en nuestras representaciones gráficas y, por lo tanto, el K_A coincide con la dosis eficaz 50 % que, expresada en $\mu\text{g/kg}$, es de $2,19 \pm 0,5$. Por tanto, el Th-1165a es tan potente como la isoprenalina, aunque los efectos que se consigan sean sensiblemente inferiores al tener menor actividad intrínseca.

ACCIÓN DE LOS SIMPATICOMIMÉTICOS β SOBRE LA LONGITUD UTERINA. El descenso del tono basal observado en nuestras experiencias corresponde con un alargamiento de la fibra muscular uterina. En la parte superior de la figura 3 se recoge el registro isotónico de la contracción uterina y, en la inferior, el registro simultáneo de la tensión isométrica desarrollada por el útero y, en ambos registros, coinciden el descenso del tono basal del registro isométrico con una elongación de la fibra uterina en el registro isotónico.

Discusión

A lo largo de este trabajo queda de manifiesto que los simpaticomiméticos β utilizados producen un descenso del tono basal.

DYAMOND y MARSHALL (11) describen que el isoproterenol disminuye el tono ba-

sal de tiras aisladas de útero de rata. Nosotros hemos observado que este descenso se produce también *in vivo* y que es un efecto dosis dependiente mediado por un estímulo β , como puede deducirse del hecho de que todos los simpaticomiméticos β utilizados lo produzcan; guardando una proporción de afinidades y actividades intrínsecas similares a las descritas por BRUGGER *et al.* (9) para el efecto hipotensor del isoproterenol y Th-1165a.

Es también de señalar que el descenso del tono basal es independiente de la existencia previa de actividad uterina; existiendo, pues, en el útero de rata, una tensión basal que dependería de la propiedad plástica inherente a toda fibra lisa, que no sería el resultado de una recuperación incompleta entre dos contracciones (10).

Además, junto a la disminución de la tensión residual propiamente dicha, existe una elongación real del músculo liso uterino, apreciable en el registro isotónico.

De los fármacos ensayados queda patente que el más activo es la isoprenalina, con una actividad intrínseca equivalente a la unidad y que, por tanto, puede hacer desaparecer por completo el tono muscular residual.

La orciprenalina, con una dosis eficaz unas cinco veces superior, posee una actividad intrínseca de 0,7 que indica que es capaz de reducir el tono basal al 70 % de los valores iniciales y el Th-1165a, con una dosis similar a la de la orciprenalina, posee una actividad intrínseca de 0,6, que es inferior a la de la orciprenalina.

Resumen

Se estudia la acción de tres simpaticomiméticos β sobre el tono basal uterino en ratas, mediante un método original de estudio *in vivo* que permite el registro simultáneo de las contracciones isotónicas e isométricas.

Se observa que la administración en dosis

crecientes de las sustancias estudiadas produce descenso del tono basal, proporcional a la dosis utilizada.

El fármaco que disminuye más el tono basal es la isoprenalina seguido de la orciprenalina y el Th-1165a que producen efectos semejantes. La dosis eficaz 50 % de la isoprenalina es ligeramente inferior a la del Th-1165a y la de la orciprenalina es unas cinco veces más alta.

Se destaca que el descenso del tono basal es independiente de la existencia previa de actividad uterina. Se observa también elongación real del músculo uterino apreciable en el registro isotónico.

Con los tres fármacos aparece un umbral de excitación que es más evidente en el caso de la isoprenalina.

Bibliografía

1. BRUGGER, A.: *R. Esp. Obst. Gin.*, **26**, 137, 1967.
2. BRUGGER, A., ARGUDO, A., MOULEÓN, J., SOTO, L. y UGALDE, F.: *Acta Gin.*, **18**, 509, 1967.
3. BRUGGER, A., ESPLUGUES, J. y BEDATE, H.: *Acta Gin.*, **17**, 3, 1966.
4. BRUGGER, A. y MORALES-OLIVAS, F. J.: *Simp. Internal.* «El feto de riesgo elevado». Barcelona, octubre 1970 (en prensa).
5. BRUGGER, A., MORALES-OLIVAS, F. J., GOMAR-SANCHO, M. C. y ORTS, A.: *XII Reun. Nal. Soc. Esp. C. Fisiol.*, Santiago de Compostela, julio 1970 (en prensa).
6. BRUGGER, A. y SALVÁ, J. A.: *R. esp. Fisiol.*, **24**, 121, 1968.
7. BRUGGER, A., SALVÁ, J. A., SOPENA, M. y SOTO, L.: *R. esp. Fisiol.*, **24**, 177, 1968.
8. BRUGGER, A., SOPENA, M. y SALVÁ, J. A.: *R. esp. Fisiol.*, **25**, 29, 1969.
9. BRUGGER, A., SOPENA, M. y SALVÁ, J. A.: *R. esp. Fisiol.*, **25**, 113, 1969.
10. CALDEYRO-BARCIA, R., SICA-BLANCO, Y., POSEIRO, J. J., GONZÁLEZ-PAMIZZA, V., MÉNDEZ-BAUER, C., FIELITZ, C., ALVAREZ, H., POSSE, S. V. y HENDRICKS, C. R.: *J. Pharmacol.*, **121**, 18, 1957.
11. DIAMOND, J. y MARSHALL, J. M.: *J. Pharmacol.*, **168**, 21, 1969.
12. ENGELHORN, R. y SCHMIDT, L.: *Arzncim.-Forsch.*, **6**, 454, 1956.

