

## Reactividad farmacológica del útero de hamster

L. Ortega, A. J. Brugger, R. Frigols, L. Soto, H. Bedate y F. J. Morales-Olivas

Departamento de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Valencia

(Recibido el 17 de junio de 1975)

L. ORTEGA, A. J. BRUGGER, R. FRIGOLS, L. SOTO, H. BEDATE and F. J. MORALES-OLIVAS. *Pharmacological Reactivity in Cricetus aureus Uterus*. Rev. esp. Fisiol., 32, 21-28. 1976.

The motility of the isolated *Cricetus auratus* uterus was studied and compared to that of other species.

Oxycyn, epinephrine, norepinephrine, histamine, 5-hydroxy-tryptamine and acetylcholine were used as spasmogen agents.

There was not contractil response with epinephrine or nor-epinephrine. Histamine reduced basal tonus. There was contraction with acetylcholine, oxytocin and 5-hydroxy-tryptamine.

*Cricetus auratus* uterus appeared more sensitive when the contraction was registered by the isometric method.

No taquifilaxy was produced by 5-hydroxy-tryptamine, as opposed to such effect in rat uterus.

The *Cricetus auratus* uterus has, therefore, shown similar reactivity to that of rat, but different from rabbit and guinea-pig.

El hamster dorado (*Cricetus auratus*) se está utilizando ampliamente como animal de experimentación en los laboratorios de investigación, sobre todo en los de los centros oncológicos; recientemente se ha empezado a estudiar la fisiología de la reproducción en este roedor, abarcando aspectos como los niveles de progesterona en el período preovulatorio (2), el control hormonal del ciclo estral (7), la influencia que puedan tener los dispositivos intrauterinos (DIU) en la implantación de los fetos (8), los cambios uterinos durante la capacitación (13) y la respuesta decidual del endometrio (11). También se ha utili-

zado como animal de prueba en ensayos teratogénicos (10). Sin embargo, en la revisión bibliográfica efectuada no aparecen trabajos sobre las respuestas farmacológicas de la motilidad uterina de este animal.

Es interesante el estudio farmacológico de la motilidad del útero de hamster dorado, ya que los úteros de los roedores muestran respuestas distintas frente a los mismos estímulos farmacológicos; así, por ejemplo, el útero de coneja y el de coba-ya se contraen tras el estímulo de los receptores adrenérgicos  $\alpha$  (9, 12, 17, mientras que el de rata, que carece de este tipo

de receptores, no modifica su motilidad tras la administración de estimulantes  $\alpha$  selectivos (14).

El útero de estos tres tipos de animales posee receptores adrenérgicos  $\beta$ , cuyo estímulo produce siempre relajación.

La respuesta a otros fármacos estimulantes de la motilidad uterina ha sido estudiada por BRUGGER *et al.* (4, 5, 6) en ratas en estro, cuantificando los efectos de la oxitocina, vasopresina, ACH, 5-HT y simpaticomiméticos  $\beta$ .

En este trabajo se estudian las respuestas del útero de hamster desde el punto de vista farmacológico, valorando los resultados y comparándolos con los descritos.

### Material y métodos

Las experiencias se realizaron sobre úteros de hamster dorado con un peso aproximado de 180 g a los que se les indujo previamente la fase estral, mediante la inyección intraperitoneal de benzoato de estradiol a la dosis de 5  $\mu$ g/g de peso, 48 horas antes de comenzar la experiencia.

Los animales fueron sacrificados mediante golpe en la cabeza y exsanguinizados a continuación seccionando ambas carótidas y yugulares. El útero extraído a través de una incisión sagital media se depositó en una cápsula de Petri que contenía solución de Ringer hipocálcico a una temperatura de 31° C y allí se procedió a una disección fina para separar la grasa y los restos de meso. A continuación, se separaron ambos cuernos uterinos y se llevaron a un baño de órganos aislados lleno de solución de Ringer hipocálcico a 31° C, aircado mediante carbógeno (95 % de O<sub>2</sub> y 5 % de CO<sub>2</sub>); el recipiente del baño está calibrado para un contenido en 20 ml.

Uno de los cuernos uterinos se utilizó para el registro isotónico de la contracción a través de una palanca de inscripción frontal con una multiplicación de 6/1 y una carga de 1 g. sobre un quimógrafo

de Jaquet con una velocidad de desplazamiento del papel de 5 mm por minuto. El otro cuerno uterino se preparó para el registro isométrico de las contracciones mediante un transductor de fuerza Ugo Basile tipo 1, con su fuente de alimentación y preamplificador correspondiente, utilizándose un registrador plano Philips modelo PM 8100 como sistema incriptor sometiéndose el preparado a una tensión inicial de 2 g y dejando transcurrir 30 minutos antes de comenzar la administración de los fármacos, para que se estabilizara el preparado y fuera mínima la influencia de la propiedad plástica del músculo liso.

Se han utilizado como agentes agonistas: oxitocina a concentraciones comprendidas entre  $1,98 \times 10^{-10}$  M y  $2,033 \times 10^{-7}$  M; adrenalina a concentraciones entre  $6,25 \times 10^{-8}$  M y  $64 \times 10^{-6}$  M; noradrenalina a las mismas concentraciones que la adrenalina; histamina desde  $1,1 \times 10^{-8}$  M y  $1,36 \times 10^{-6}$  M; serotonina desde  $4,9 \times 10^{-9}$  M a  $0,05 \times 10^{-6}$  M, y acetilcolina desde  $8,60 \times 10^{-9}$  M a  $7,046 \times 10^{-5}$  M.

Se ha seguido la técnica de dosis aditivas de Van Rossum a concentraciones crecientes en progresión geométrica de razón 2.

Las respuestas obtenidas se han valorado en tanto por ciento del efecto máximo hallado en cada experimento, y se han establecido (mediante la relación birrecíproca según Linewaber-Burke) los parámetros de la recta de regresión que reflejan el efecto máximo teórico y la dosis eficaz 50 %. Estos valores se han sometido al test de Shapiro y Wilks, que indica la normalidad de la distribución de los mismos, comparando luego las cifras halladas con las obtenidas por BRUGGER *et al.* en el útero de rata.

Para comparar los resultados se ha utilizado el  $pD_2$  (logaritmo cambiado de signo de la concentración molar que produce un efecto 50 %), que guarda la siguiente relación con la DE 50 %:

$$pD_2 = \frac{1}{DE\ 50\ \%}$$

La DE 50 % siempre se expresa como la concentración molar del fármaco que induce la mitad de la respuesta del efecto máximo ( $E_m$ ) (16).

### Resultados

**Adrenalina y noradrenalina.** El útero de hamster no se ha contraído con ninguno de los dos fármacos, siendo este resultado constante en todas las experiencias realizadas. En estos casos se efectuaron curvas con oxitocina que no difieren en sus parámetros de las que se describen en el apartado E), descartando así la posibilidad de que los úteros utilizados en estos ensayos fueran hiporreactivos (fig. 1).

Estos resultados se han obtenido tanto en el registro isométrico como en el isotónico, permaneciendo la línea basal estable a lo largo de todo el trazado, observándose en algunas ocasiones una discreta relajación.

**Histamina.** Concentraciones crecientes de histamina no producen contracción del útero aislado de hamster, incluso cuando

se utiliza a  $2,71 \times 10^{-4}$  M. Al contrario, se aprecia una disminución del tono muscular que es más evidente cuando el registro se hace en condiciones isométricas.

Igualmente al apartado anterior se ha comprobado la reactividad de cada uno de los úteros a la oxitocina, obteniendo siempre curvas de dosis-respuesta similares a las descritas para la oxitocina.

**Acetilcolina.** Cuando el agente agonista es la acetilcolina, el útero de hamster responde con una contracción que guarda relación con la concentración del mediador (Factor de correlación  $P' = 0,997 \pm 0,002$ ), tanto en las experiencias realizadas en condiciones isométricas como isotónicas (fig. 2).

Trabajando con registro isotónico de la contracción se ha obtenido un valor medio del  $pD_2 = 5,36 \pm 0,08$ , con una distribución normal, y que equivale a una concentración eficaz 50 % de  $4,409 \times 10^{-6}$  M. En las curvas realizadas de forma isométrica se ha obtenido un  $pD_2$  de  $5,63 \pm 0,11$ , que igualmente presenta una distribución normal y equivale a una concentración eficaz 50 % de  $2,32 \times 10^{-6}$  M. Aunque se aprecia una diferencia de sensibilidad del preparado a favor del registro isométrico (1,90 veces más sensible), no es significa-

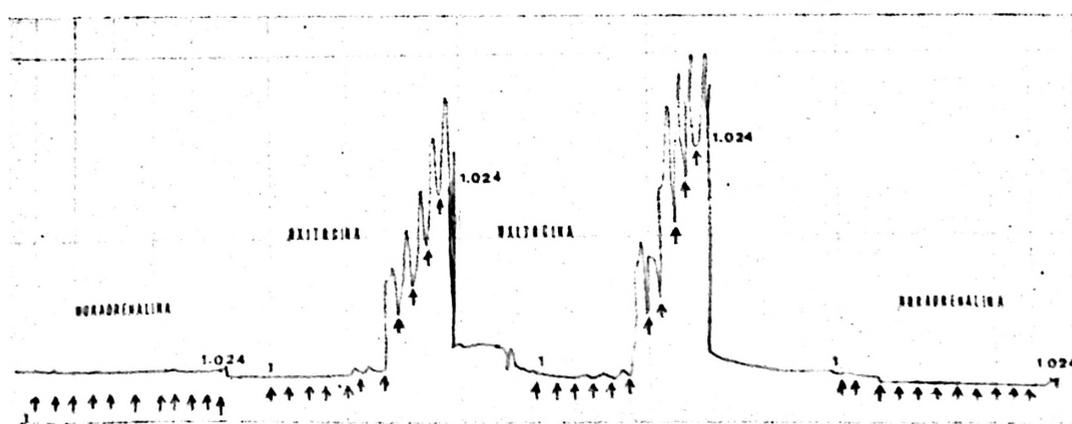


Fig. 1. Acción de la noradrenalina sobre útero de hamster. Las curvas de oxitocina se construyen para comprobar que la reactividad del órgano es normal (registro isotónico).

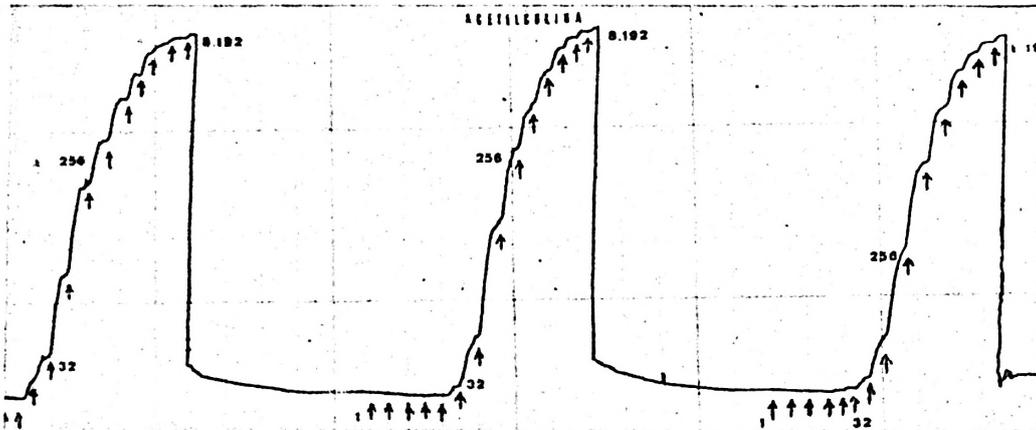


Fig. 2. Contracción del útero de hamster por la adición al baño de concentraciones crecientes de acetilcolina.  
Registro isotónico.

tivo estadísticamente ( $p > 0,2$ ) dentro del número de experiencias realizado.

Hay que señalar que la línea basal se ha mantenido sensiblemente constante a lo largo de todos los registros, sin que se apreciara por tanto ni aumento ni disminución del tono muscular en el tiempo transcurrido.

**Serotonina.** El útero de hamster se contrae tras la adición de serotonina al baño. La magnitud del registro de las contracciones obtenidas tanto en condiciones isotónicas como isométricas, guarda relación con la concentración de serotonina, con un factor de correlación medio de  $0,998 \pm 0,0015$ .

Los  $pD_2$  individuales correspondientes a cada uno de los experimentos presentan una distribución normal con un valor medio de  $6,90 \pm 0,25$ , para el registro isotónico, y de  $6,98 \pm 0,14$  para el isométrico, que corresponden, respectivamente, a unas concentraciones medias eficaces 50 % de  $1,25 \times 10^{-7}$  M y  $1,07 \times 10^{-7}$  M; aunque el preparado isométrico muestra una mayor sensibilidad frente a la serotonina que el preparado isotónico la diferencia entre las dosis eficaces 50 % no son significativas ( $0,2 > p > 0,1$ ).

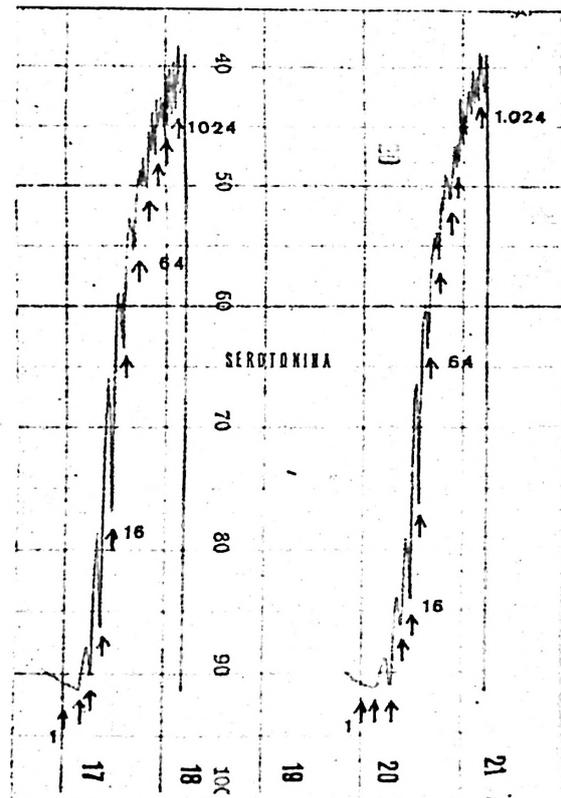


Fig. 3. Contracción del útero de hamster por la adición al baño de órganos de concentraciones crecientes de serotonina.  
Registro isométrico.

A lo largo de la experiencia no se aprecia disminución del efecto máximo ni de la capacidad de respuesta a la serotonina del útero de hamster, sin que aparezcan por tanto fenómenos de taquifilaxia (figura 3 isométrico).

**Oxitocina.** La oxitocina produce una contracción del útero de hamster que guarda relación con la concentración de la hormona neurohipofisaria en el baño, con un factor de correlación medio de  $0,995 \pm 0,002$ . Los valores del  $pD_2$  calculados en el registro isométrico e isotónico muestran una distribución normal con un valor medio de  $8,18 \pm 0,31$  y  $7,71 \pm 0,29$ , respectivamente, que equivalen a una concentración eficaz 50 % de  $6,55 \times 10^{-9}$  M y  $1,928 \times 10^{-8}$  M, que a su vez representan unas concentraciones de 0,42 mU/ml y de 0,54 mU/ml.

Aunque el preparado isométrico es 2,94 veces más sensible que el isotónico, la diferencia que existe entre las dosis media eficaces 50 % no son significativas ( $0,1 > p > 0,05$ ).

La línea basal se mantiene constante aunque no existe modificación del efecto máximo.

### Discusión

Se ha encontrado de forma constante que no existe respuesta contráctil del útero de hamster frente al estímulo con adrenalina y noradrenalina, ello demuestra que este órgano carece de receptores adrenérgicos alfa inductores de la contracción, por lo que es parecido al útero de rata y diferente de los de coneja y cobaya que responden con una contracción ante adrenalina y noradrenalina.

Cuando se utiliza histamina aparece de nuevo una similitud con el útero de rata, puesto que en esta ocasión la amino biógena produce una disminución del tono basal, lo que indica que si existen receptores histaminérgicos serían del tipo  $H_2$

igual que los descritos por BLACK *et al.* (1) para el útero de rata.

De otro lado el útero de hamster responde muy bien a la acetilcolina, oxitocina y serotonina, siguiendo la fórmula general de la ecuación de masas, con factores de correlación próximos siempre a 0,99, lo que demuestra que la contracción del órgano se debe a una interacción fármaco-receptor específico (fig. 4).

Es de destacar que la 5-HT estimula el útero de hamster a lo largo de toda la experiencia sin que se aprecie agotamiento del efecto, a diferencia de lo que ocurre con el útero de rata en el que aparece taquifilaxia si no se utiliza una concentración de  $7,3 \times 10^{-4}$  M de hexametonio en el líquido de perfusión. Las curvas de dosis-respuesta a la 5-HT no presentan el fenómeno de activación alostérica descrito por PAPADIMITRIOU (15) en el útero de rata, por lo que se puede establecer que la interacción de la 5-HT con un receptor se efectúe en relación 1 a 1.

Las diferencias entre las dosis eficaces 50 % halladas al comparar las experiencias realizadas en condiciones isotónicas y las realizadas en condiciones isométricas, no son significativas para el número de experiencias realizadas, pero indican claramente que el útero de hamster al igual que ocurre con otros órganos constituidos por músculo liso que se usan corrientemente en farmacología (íleon de cobaya, intestino de rata, útero de rata, etc.) es más sensible cuando se registra su contracción según el método isométrico. La máxima diferencia se ha encontrado con la oxitocina que da un  $pD_2$  de  $7,71 \pm 0,29$  en condiciones isotónicas, y de  $8,18 \pm 0,31$  en condiciones isométricas, lo cual indica una sensibilidad 2.95 veces mayor para preparado isométrico.

Al comparar los resultados con los obtenidos en el útero de rata bajo las mismas condiciones experimentales, se observa que el útero de hamster es 15,8 veces menos sensible a la acción de la oxitocina; 1,69 a la de la 5-HT, y de 8,12 a la

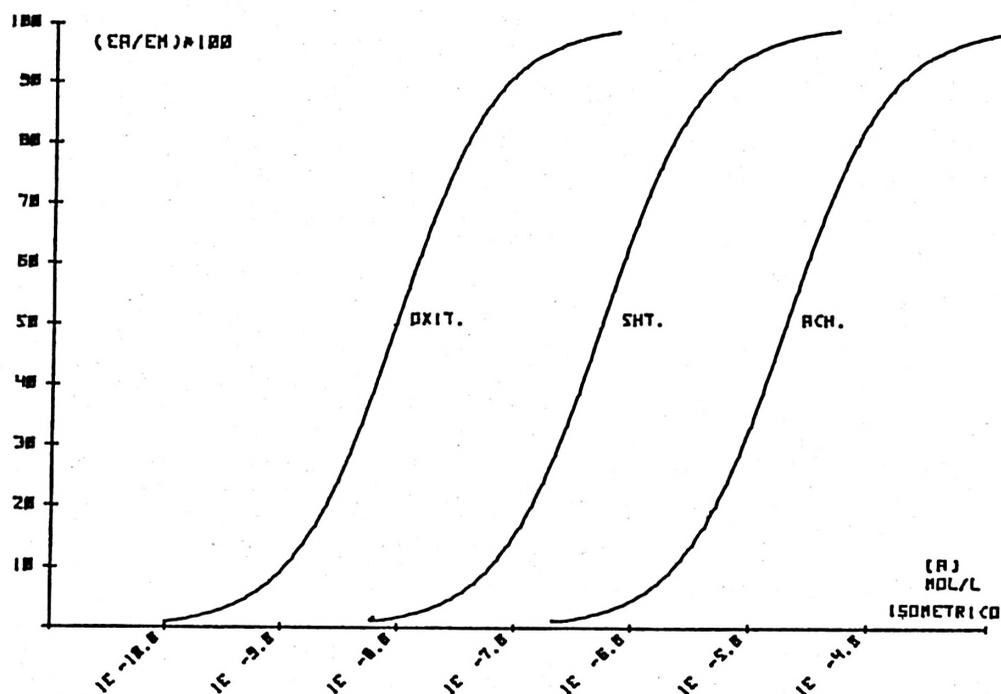


Fig. 4. Curvas de dosis-respuesta de oxitocina, serotonina y acetilcolina en útero de hamster.

Se han tomado los parámetros del registro isométrico. Oxitocina,  $pO_2 = 8,18 \pm 0,31$ ; serotonina,  $pO_2 = 6,98 \pm 0,14$ ; acetilcolina,  $pO_2 = 5,63 \pm 0,11$ . La escala en el eje de las abscisas es de tipo logarítmico y donde dice 1 E = 7,8 equivale a  $1 \times 10^{-7,8}$  M.

de la acetilcolina, como queda expresado en la tabla I.

Aunque el útero de hamster sea menos sensible que el de rata frente a las sustancias ensayadas, presenta la gran ventaja de que con la 5-HT no se presenta el fenómeno de alosterismo, y por tanto las curvas de dosis respuesta son menos escarpadas y permiten la determinación de

efectos intermedios, y la interpolación de dichos efectos con mayor facilidad.

### Resumen

Se estudia la motilidad del útero aislado de hamster dorado comparándola con la descrita para diferentes especies animales. Como agentes espasmógenos se emplea oxitocina, adrenalina, noradrenalina, histamina, serotonina y acetilcolina.

No hay respuesta contráctil del útero con adrenalina y noradrenalina. La histamina reduce el tono basal. Aparece contracción cuando se emplea acetilcolina, oxitocina y serotonina.

El útero aislado de hamster parece más sensible cuando se registra la contracción según el método isométrico.

No aparece taquifilaxia frente a 5-HT a diferencia de lo que ocurre en el útero de rata.

Tabla I. Sensibilidad del útero de rata y hamster para acetilcolina, 5-hidroxitriptamina y oxitocina.

Registro isotónico	Ach	5 HT	Oxotocina
$pD_2$ rata	6,27	7,13	8,91
$pD_2$ hamster	5,36	6,90	7,71
Diferencia	0,91	0,23	0,44
Antilog. Dif.	8,12	1,69	15,8

Se concluye que el útero de hamster tiene reactividad farmacológica similar al de rata y diferente del de coneja y cobaya.

### Bibliografía

1. BLACK, J. W., DUNCAN, W. A. H., DURANT, C. J., GANELLIN, C. R. y PARSONS, F. H.: *Nature*, Londres, **236**, 385-390, 1972.
2. BOSLEY, G. G. y LEAVIT, W. W.: *Amer. J. Physiol.*, **222**, 129-133, 1972.
3. BRUGGER, A. J.: *Med. Esp.*, **56**, 449-461, 1966.
4. BRUGGER, A. J. y SALVÁ, J. A.: *Rev. esp. Fisiol.*, **24**, 121-126, 1968.
5. BRUGGER, A. J., SALVÁ, J. A., SOPENA, M. y SOTO, L.: *Rev. esp. Fisiol.*, **24**, 177-182, 1968.
6. BRUGGER, A. J., SOPENA, M. y SALVÁ, J. A.: *Rev. esp. Fisiol.*, **25**, 113-118, 1969.
7. CIACCIO, L. A. y LISK, R. D.: *Amer. J. Physiol.*, **221**, 936-942, 1971.
8. CHANG, C. C., TATUM, H. J. y KINCL, F. A.: *Fertil. Steril.*, **21**, 274-278 1970.
9. GADDUM, J. H.: *J. Physiol*, Londres, **61**, 141-150, 1926.
10. GEBER, W. F.: *Life Sci.*, **879**, 525-531, 1969.
11. HARPER, M. J. K.: *Anat. Rec.*, **167**, 225-230, 1970.
12. HERMANSEN, K.: *Brit. J. Pharmac.*, **16**, 116-128, 1961.
13. LAKSHMAN, A. B.: *Nature*, **229**, 40-50, 1971.
14. LEVY, B. y TOZZI, S.: *J. Pharmacol.*, **142**, 178-184, 1963.
15. PAPADIMITRIOU, A. y WORCEL, M.: *J. Pharmac.*, **4**, 33-47, 1973.
16. SCHILD, H. O.: *J. Physiol.*, **124**, 33-34, 1957.
17. WILLEMS, J. L., SCHAEFDYVER, A. F. DE: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **161**, 269-274, 1966.

