

Cátedra de Farmacología
Facultad de Medicina de Valencia
(Prof. Vicente Belloch Montesinos)

Acción uterina de la buscapina(*)

por

A. Brugger, R. Monfort, H. Bedate y J. Esplugues

(Recibido para publicar el 5 de julio de 1965)

En un estudio sistemático que hemos venido realizando sobre los fármacos con una posible actividad espasmolítica uterina, hemos incluido una serie de anticolinérgicos derivados del amonio cuaternario: En un trabajo anterior (2) nos hemos ocupado del derivado octílico del dimetil-alquil (bencil-etil-ester) amonio; en la presente comunicación pretendemos realizar un estudio farmacológico de la actividad uterina del N-butil-bromuro de hioscina, cuya farmacología general fue descrita en 1951 por H. Wick, destacando de su estudio la acción espasmolítica de la fibra lisa debida más a un bloqueo sobre las células postsinápticas de los ganglios parasimpáticos, que a una acción competitiva con la acetilcolina en las terminaciones colinérgicas.

En la revisión de la bibliografía de los trabajos efectuados con Buscapina, cabe señalar la escasez de publicaciones de investigación experimental sobre la influencia que dicho fármaco tiene sobre la motilidad uterina, siendo ligeramente más abundantes los trabajos clínicos realizados (VILAR y col.).

Material y métodos

Hemos utilizado el método de útero aislado según DE JALÓN y el método de útero *in situ* según ENGELHORN, ya descritos en otros trabajos (2).

Para la técnica de útero aislado hemos utilizado, como agentes espasmógenos, la acetilcolina (1×10^{-8}), serotonina (5×10^{-9}), cloruro de bario ($2,4 \times 10^{-4}$) y oxitocina (10 m.U.I./100 c.c.). La Buscapina se ha empleado a concentraciones comprendidas entre $1,25 \times 10^{-8}$ y 1×10^{-4} .

Para la técnica de útero *in situ* hemos administrado (por vía intravenosa), como agentes espasmógenos, acetilcolina (50-100 microgramos/kg.), prostigmine (5-15 microgramos/kg.), methergín (21-57 microgramos/kg.) y oxitocina (135-150 m. U.I./kg.); también hemos utilizado cloruro de bario ($2,4 \times 10^{-4}$) y acetilcolina

(*) Comunicación presentada a la IX Reunión de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. — Pamplona, 31-V al 2-VI-61.

(2×10^{-6}) diluidos en el líquido de perfusión. La Buscapina se ha utilizado a dosis comprendidas entre 124 y 2.475 microgramos/kg. Las sustancias administradas por vía intravenosa estaban diluidas en 0,25 c.c.

Para estas experiencias hemos utilizado ratas blancas de la raza Holtzman, con un peso comprendido entre 140 y 225 gr. Todas ellas fueron sensibilizadas 24 a 72 horas antes de comenzar el experimento mediante la inyección intraperitoneal de 5 microgramos gr. de benzoato de estradiol, comprobando antes de la preparación quirúrgica del animal el estado del ciclo estral, rechazando las que no se encontraban en estro.

espontánea. En estas condiciones, la Buscapina no produce efecto apreciable.

b) *Contracciones producidas por la acetilcolina.* Utilizando la técnica clásica de DE JALÓN, la Buscapina muestra efectos inhibitorios que guardan relación con la dosis empleada; una concentración de $1,25 \times 10^{-8}$ produce una inhibición del 55 % y una de 5×10^{-7} inhibe totalmente las contracciones (figura 1, tabla I).

c) *Contracciones producidas por la pilocarpina.* La Buscapina antagoniza las contracciones producidas por este colinérgico natural, al igual que las debidas a la acetilcolina, pero con menor potencia. Con una concentración de Buscapina de $2,5 \times 10^{-7}$, sólo se produce una inhi-

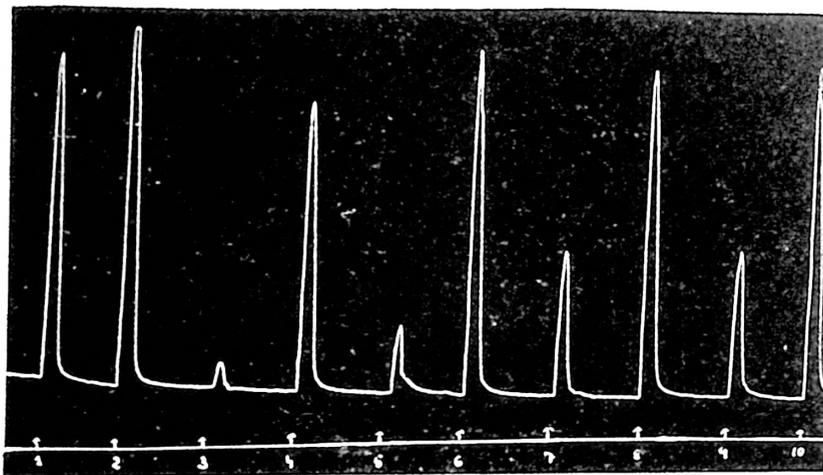


FIG. 1. Acción de la Buscapina frente a las contracciones producidas por la acetilcolina en el útero aislado. Concentración de acetilcolina 1×10^{-6} . En 3 adición de una concentración de Buscapina de $2,5 \times 10^{-7}$. Efecto 93 % de inhibición. En 5 adición de una concentración de Buscapina de $1,25 \times 10^{-7}$. Efecto 72 % de inhibición. En 7 adición de una concentración de Buscapina de 5×10^{-8} . Efecto 60 % de inhibición. En 9 adición de una concentración de Buscapina de $1,25 \times 10^{-6}$. Efecto 52 % de inhibición.

Resultados

1.º ÚTERO AISLADO

a) *Acción de la Buscapina frente a las contracciones espontáneas.* Se ha utilizado Ringer normal a la temperatura de 37° , para obtener una buena motilidad

del 6,4 %, y con otra de 5×10^{-7} , un 85 %.

d) *Contracciones producidas por el cloruro de bario.* En estas condiciones experimentales, la Buscapina carece de poder espasmolítico (figura 2).

e) *Contracciones producidas por la*

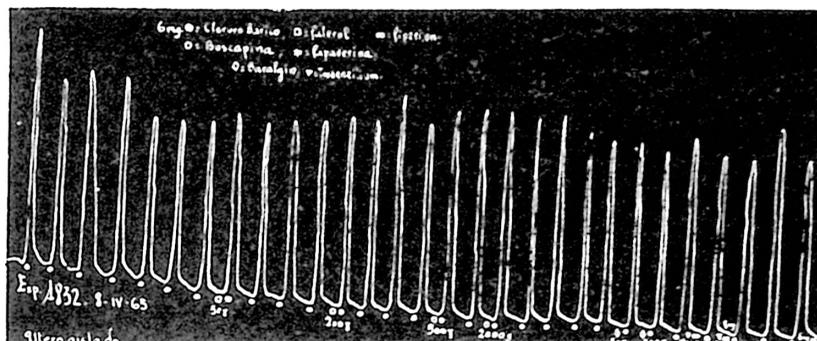


FIG. 2. Acción de la buscapina frente a las contracciones producidas por el cloruro de bario en el útero aislado. Concentración del cloruro de bario $2,4 \times 10^{-2}$. Concentraciones de Buscapina de $2,5 \times 10^{-6}$ a 1×10^{-4} . Efecto 0 % de inhibición.

TABLA I

Efecto de la Buscapina sobre útero aislado de ratas sensibilizadas con inyección intraperitoneal de 5 μ gr/gr. de benzoato de estradiol, 24 a 72 horas antes de comenzar el experimento. Técnica de útero aislado según De Jalón. Los valores corresponden al promedio de 19 experiencias.

	Concentración	$1,25 \times 10^{-6}$	5×10^{-6}	$1,25 \times 10^{-5}$	$2,50 \times 10^{-5}$	5×10^{-5}
Acetilcolina	1×10^{-6}	55 %	64 %	70 %		100 %
Pilocarpina	1×10^{-5}				64 %	85 %
Oxitocina	10 m. U.I./100 c.c.	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Serotonina	5×10^{-6}	0 %	0 %	0 %	0 %	0 % (1)
Cloruro de Bario	$43. \pm 0,8$	0 %	0 %	0 %	0 %	0 % (1)
Contracciones espontáneas		0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

(1) Se emplearon concentraciones de Buscapina hasta de 1×10^{-4} .

oxitocina. No se observa acción inhibitoria con la Buscapina.

f) *Contracciones producidas por la serotonina.* La Buscapina no ejerce efecto sobre este tipo de contracciones, habiéndose usado a concentraciones de 1×10^{-4} .

Todos estos resultados están resumidos en la tabla I.

2.º ÚTERO IN SITU

a) *Contracciones espontáneas.* La Buscapina, a dosis de 124 a 2.470 microgramos/kg. no interfiere la motilidad es-

pontánea del útero *in situ*, observándose en algunas ocasiones un ligero aumento del tono basal.

b) *Contracciones producidas por la oxitocina.* La Buscapina aumenta ligeramente la acción oxitócica de la hormona hipofisaria (figura 3), no observándose ningún efecto inhibitorio, aun a la dosis de 2,47 mgr/kg. del anticolinérgico.

c) *Contracciones producidas por el methergín.* La Buscapina produce una inhibición de las contracciones y un descenso del tono basal, que guarda relación con la dosis empleada. De 250 a 300 microgramos/kg. se observa un descenso

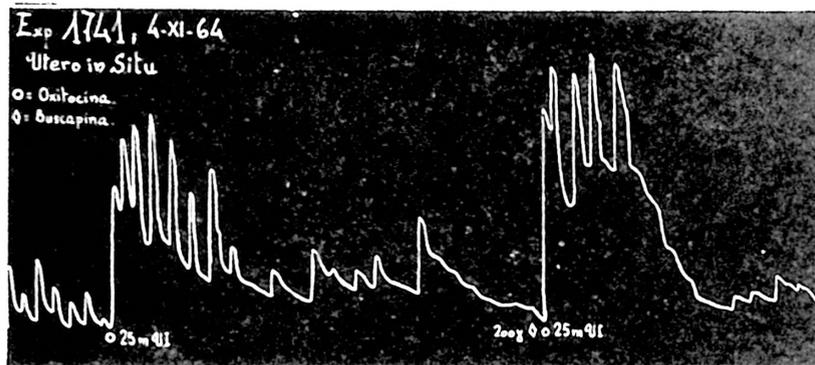


FIG. 3. Acción de la Buscapina frente a las contracciones producidas por la oxitocina en el útero «in situ». Dosis de oxitocina 161,20 m.U./kg. Dosis de Buscapina 1.200,32 microgramos/kg. Efecto: aumento de las contracciones en un 20 %.

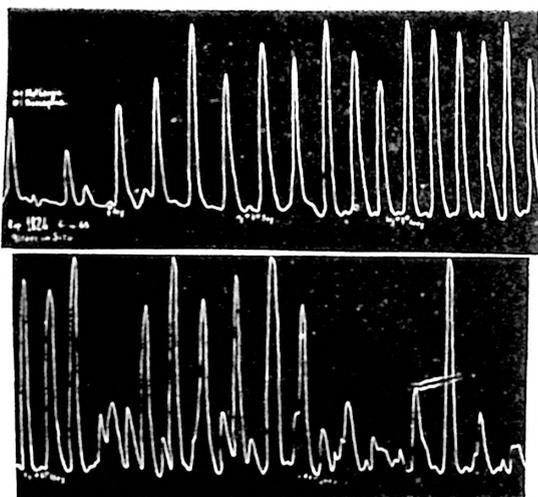


FIG. 4. Acción de la Buscapina frente a las contracciones producidas por el methergin en el útero «in situ».

Dosis de methergin: 35,71 microgramos/kg.

Dosis de Buscapina: 178,57 microgramos/kg.

Efecto: ligero descenso del tono basal.

Dosis de Buscapina: 357,14 microgramos/kg.

Efecto: ligero descenso del tono basal.

Dosis de Buscapina: 535,71 microgramos/kg.

Efecto: disminución de la amplitud de las contracciones. Dosis de Buscapina: 714,25 microgramos/kg. Efecto: disminución más marcada y duradera que la anterior.

del tono basal, no afectándose la amplitud de las contracciones; dosis de 500 a 600 microgramos/kg. reducen considerablemente la amplitud de las contracciones, que no llegan a anularse aún empleando dosis de Buscapina de 1.150 microgramos/kg. (figura 4.)

d) *Contracciones producidas por la acetilcolina y la prostigmine.* Cuando la acetilcolina y prostigmine se administran por vía intravenosa a las dosis de 50 a 100 microgramos/kg. y 5 a 15 microgramos/kg., respectivamente, no presentan una acción clara sobre la motilidad uterina, observándose, en algunas ocasiones, aumento de la frecuencia de las contracciones o una muy discreta elevación del tono basal o de la amplitud de las contracciones. La administración de Buscapina no modifica bajo ningún aspecto el tipo de contracciones observado, pudiéndose superponer estos resultados a los obtenidos frente a las espontáneas.

e) *Contracciones producidas por la adición de cloruro de bario al $2,4 \times 10^{-4}$ en el líquido de perfusión.* La perfusión con este líquido produce un aumento del tono basal y de la amplitud de las

TABLA II

Efecto de la Buscapina sobre el útero in situ de rata (Técnica de Engelhorn) sensibilizadas con inyección de 5 µgr/gr. de benzoato de estradiol, 24 a 72 horas antes de comenzar el experimento. Buscapina de 124 a 2470 µgr/kg.

	BUSCAPINA. 124 a 2475 µgr/kg.
Contracciones espontáneas	Ligero aumento del tono basal o carece de efecto.
Oxitocina 135 a 150 m. U.I./kg.	Ligero aumento de las contracciones producidas por oxitocina.
Methergin 21.74-57.14 µgr/kg.	Inhibición de las contracciones y descenso del tono basal en relación con las dosis empleadas.
Acetilcolina 50 a 100 µgr/kg.	Ligero aumento de las contracciones o efecto nulo.
Prostigmine 5 a 15 µgr/kg.	Efecto igual que frente a las contracciones espontáneas.
Perfusión con Cloruro de Bario al 24×10^{-4}	La Buscapina no produce efecto.
Perfusión con Acetilcolina 2×10^{-6}	Descenso del tono e inhibición de las contracciones en relación con la dosis empleada.

contracciones, que no se modifica por la administración de Buscapina, aun a dosis elevadas (2.345 microgramos/kg.).

f) *Contracciones producidas por la adición de acetilcolina al 2×10^{-6} en el líquido de perfusión.* De esta forma, se obtiene un aumento del tono basal y de la amplitud de las contracciones muy marcado que, en ocasiones, puede llegar al tétanos uterino. En estas condiciones, la Buscapina produce un descenso del tono basal y una inhibición de las contracciones, que guarda relación con la dosis empleada; con 125 microgramos/kg. se obtiene un descenso del tono basal y una disminución de la amplitud de las contracciones, pero cuando el útero se ha tetanizado, la misma dosis produce un descenso del tono basal con reaparición de las contracciones rítmicas. Dosis de 500 microgramos/kg. producen gran relajación del útero, con desaparición total de las contracciones; dosis superiores prolongan la duración del efecto.

Discusión

a) *Útero aislado.*

Llama mucho la atención que la Buscapina, capaz de anular a pequeñas concentraciones la respuesta motora uterina a la acetilcolina y la pilocarpina, no interfiera la motilidad espontánea ni las contracciones producidas por la oxitocina, la serotonina y el cloruro de bario, lo cual parece indicar que la Buscapina debe su acción espasmolítica exclusivamente a una actividad anticolinérgica.

b) *Útero in situ.*

Cabe destacar que ni la acetilcolina ni la prostigmine determinan una acción clara sobre la motilidad uterina. Únicamente ésta última aumenta la frecuencia de las contracciones en algunos experimentos, sin que dicho efecto guarde relación con la dosis empleada.

La Buscapina antagoniza las contracciones producidas por la adición de acetilcolina al líquido de perfusión y las debidas a la administración intravenosa

del methergín, careciendo de efecto inhibidor frente a las contracciones espontáneas y las desarrolladas por la oxitocina intravenosa a las que, en ocasiones, potencia, o el cloruro de bario añadido al líquido de perfusión.

A la vista de estos resultados, podemos señalar que la acción oxitócica del methergín no se deberá exclusivamente a un efecto directo de dicho fármaco sobre la musculatura uterina.

Es de gran interés destacar que no existe interferencia entre la Buscapina y la oxitocina, pudiéndose administrar la primera durante la labor del parto, para suprimir componentes colinérgicos sobreañadidos, sin disminuir la potencia de las contracciones.

Resumen

La buscapina tiene acción espasmolítica uterina únicamente de tipo anticolinérgico. Carece de efecto papaverínico.

No anula la acción de la oxitocina, por lo que se puede administrar durante el parto. Antagoniza la acción oxitócica del methergín, lo cual parece indicar la existencia de un

componente colinérgico en el mecanismo de acción de dicho alcaloide semisintético del cornezuelo.

Summary

Uterine action of buscapine

Buscapine has a spasmolytic uterine action only of anticholinergic type. It lacks of papaverinic affect.

It does not anule the action of oxytocine, so it can be administered during the delivery. It antagonizes the oxytocic action of methergin, which seems to indicate the existence of a cholinergic component in the mechanism of action of the above semisynthetic alkaloid of ergot.

Bibliografía

- (1) ENGELHORN, R. y SCHMIDT, L. : *Arzneim. Forsch.*, **6**, 454, 1956.
- (2) ESPLUGUES, J., BRUGGER, A. y MARCO, V. : *R. esp. Fisiol.*, **20**, 155, 1964.
- (3) DE JALÓN BAYO y DE JALÓN : *Farmacoterap. Actual*, **3**, 313, 1945.
- (4) WICK, H. : *Arch. Exp. Path. u. Pharm.*, **213**, 485, 1951.
- (5) WICK, H. : *Acta Neuroveg.*, **16**, 230, 1957.