

Efectos de la anfetamina y la reserpina sobre la reproducción en la rata

J. Jiménez Vargas, U. Tejera y S. González Barón

RESUMEN

Se estudia la influencia de la anfetamina (1 mg/Kg) y de la reserpina (0,5 mg/Kg) en dosis únicas, y en dosis repetidas, sobre la reproducción de las ratas, determinando número de ratas preñadas y número de fetos por rata preñada. Se estudia también la interacción de ambos fármacos. La anfetamina a dosis repetidas durante cuatro ciclos, aumenta el número de fetos por rata preñada. Con una sola dosis no se encontró modificación significativa.

La reserpina a dosis repetidas, disminuye el número de fetos. Esta disminución es más manifiesta ($F_{0,01} < F_{0,001} < F$) en relación a un grupo de animales a los que se administró reserpina 24 horas antes de anfetamina (dosis repetidas).

La administración de reserpina 24 horas antes de anfetamina disminuye el número de ratas preñadas. Este efecto fue más manifiesto con una sola dosis de cada fármaco ($0,005 > P > 0,003$), que en dosis repetidas. Los resultados sugieren que la anfetamina actúa, en parte, a través de un aumento en el nivel de catecolaminas, y, en parte, por otro mecanismo aún desconocido.

Resultados de investigaciones anteriores, realizadas en este Laboratorio, acerca de la anfetamina sobre la maduración folicular y la ovulación en la rata, indican aumento de las ovulaciones³. Partiendo de esta sugerencia, realizamos otras experiencias, valorando como datos fundamentales el número de fetos y el número de ratas preñadas bajo tratamiento con

anfetamina, suponiendo que podríamos diferenciar cambios en la conducta reproductora y cambios en la ovulación.

Por otra parte, pensamos que estas experiencias podían contribuir al conocimiento del mecanismo de acción de la anfetamina, porque en lo que respecta a su influencia en la descarga del transmi-

sor adrenérgico central serían interesantes nuevas investigaciones². Además, hechos observados por varios autores sugieren la existencia de otro mecanismo de acción que también está pendiente de ulteriores estudios¹⁴. La secreción de factores de liberación de las hormonas hipofisarias, que controlan la secreción de hormonas ováricas, es un proceso complejo que no puede explicarse por un mecanismo simple y unitario, lo que tiene especial interés en relación las acciones farmacológicas. La ovulación depende del mecanismo de las catecolaminas del hipotálamo^{1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12}, lo cual puede explicar la influencia de la anfetamina^{10, 11, 13}. Pero las acciones farmacológicas de anfetamina y reserpina dependen también de algún otro mecanismo mal conocido. Por todo esto, nos pareció lógico plantear un estudio en lotes de ratas bajo tratamiento con anfetamina, con reserpina, y con reserpina seguida de anfetamina, según detallamos a continuación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos utilizado la rata Wister de 4 meses y aproximadamente 200 g. de peso. Los animales se mantienen en condiciones de iluminación controlada, con luz artificial siempre con el mismo horario de luz desde las 6 de la mañana a las 8 de la tarde. Las horas en cada día artificial se cuentan a partir de la hora 0 que es el punto medio del período de oscuridad, y corresponde a la 1 de la madrugada.

En todos los animales (controles y sometidos a tratamiento) realizamos control del ciclo mediante frotis vaginales diarios.

Al finalizar el tratamiento, ponemos las ratas hembras con los machos, durante el número de días correspondiente a dos ciclos para seguridad de fecundación, y se sacrificaban 12 días después. Valora-

mos el efecto por el número de fetos y porcentaje de ratas preñadas.

Los fármacos empleados han sido anfetamina (sulfato de β -fenil-isopropilamina) en suero fisiológico, a la dosis de 1 mg/Kg, y reserpina (serpasol) en suero fisiológico, a la dosis de 0,5 mg/Kg. Ambos en inyección subcutánea.

Las pruebas estadísticas utilizadas han sido: Prueba de la varianza, método de X^2 y prueba de t (Student).

RESULTADOS

En lotes de 12 ratas obtenemos los siguientes datos:

N.º de fetos por rata preñada:

Control	= 8,12 \pm 1,64
Anfetamina	= 9,66 \pm 1,67

Análisis de la varianza:

$$F = 4,88 \quad F_{0,05} < F < F_{0,01}$$

Es decir, la anfetamina aumenta el número de fetos, respecto al control, en cifras significativas. Pero en el estudio comparativo del número de ratas preñadas en cada grupo no encontramos diferencia significativa.

Experiencias con dosis repetidas de anfetamina, reserpina, y anfetamina después de reserpina.—Se estudian las variaciones del número de fetos, y del número de ratas preñadas. Empleamos 3 lotes de 12 ratas tomando como control el mismo grupo que en la experiencia anterior. En el primer lote ensayamos anfetamina en inyección subcutánea a la dosis de 1 mg/Kg/día, 16 días en total. A las ratas del segundo lote las inyectamos 0,5 mg/Kg de reserpina subcutánea 24 horas antes de inyectar la dosis de 1 mg/Kg de anfetamina, con un total de 12 dosis de anfetamina y 9 de reserpina. Y a las ratas del tercer lote las inyectamos sólo re-

serpina a la dosis de 0,5 mg/Kg., 9 dosis en total.

Los frotis vaginales, en las ratas del grupo de reserpina más anfetamina durante la segunda parte del tratamiento, es decir, cuando sólo se administraba anfetamina al finalizar la reserpina, indican una irregularidad en el ciclo, faltando la tendencia a la persistencia del estro, que es típico efecto de la anfetamina, según observaciones previas.

Los frotis de las ratas sometidas al tratamiento con reserpina sola, presentan una tendencia continuada a la presencia de leucocitos, lo que caracteriza la primera parte del ciclo, previa a la fase del estro.

Obtenemos los siguientes valores medios del número de fetos:

Anfetamina	= 8,6 ± 1,64
Reserpina + Anfetamina	= 10,5 ± 2,54
Reserpina	= 7 ± 1,81

El estudio estadístico, por análisis de la varianza, nos dio los siguientes resultados.

En el grupo al que se administró reserpina más anfetamina, con relación al control, encontramos aumento del número de fetos no significativo: $F = 4,52$; $F_{0,10} < F < F_{0,05}$.

En el grupo al que se administró anfetamina sola, con relación al de reserpina más anfetamina, encontramos disminución del número de fetos no significativo: $F = F_{0,10}$.

Encontramos disminución del número de fetos en ratas tratadas con reserpina sola (en dosis repetidas), en relación a los otros tres grupos. Esa disminución era significativa: $F = 9,52$; $F_{0,01} < F < F_{0,001}$, en relación al grupo en el que se administró reserpina seguida de anfetamina.

Los porcentajes de ratas preñadas en los mismos cuatro lotes son los siguientes:

Control	= 10 preñadas	= 72,72 %
Anfetamina	= 10 "	= 83,33 %
Reserpina	= 10 "	= 83,33 %
Reserpina + Anfetamina	= 6 "	= 50 %

Estudiamos estadísticamente el valor encontrado en el último grupo en relación con el de los más altos —e iguales entre sí— y la prueba de X^2 nos dio $P = 0,08$, lo que no representa valor significativo.

El número de ratas preñadas disminuye cuando se administra reserpina seguida de anfetamina, si bien no nos dio cifras significativas. Experiencias que tenemos en marcha, siguen confirmando esta disminución.

Experiencias con una sola dosis: Anfetamina, reserpina y asociando reserpina más anfetamina. Para completar los datos anteriores, y siguiendo la misma pauta utilizada en experiencias con dosis repetidas, realizamos otra serie de ensayos en 4 grupos de 24: control; tratadas con anfetamina; con anfetamina después de reserpina; y con reserpina sola (utilizamos sólo 14 ratas en este grupo).

Como en experiencias anteriores, ponemos las ratas en condiciones de fecundación en el momento adecuado de la experiencia, sacrificándolas a los 8 días de la fecha probable de fecundación para determinar el número de ratas preñadas.

Número de ratas preñadas. Los datos obtenidos son los siguientes:

Control	= 62,5 %
Anfetamina	= 54,1 %
Reserpina + Anfetamina	= 54,1 %
Reserpina	= 50 %

Estudiando estadísticamente el número de

ratas preñadas por el método de X^2 , obtenemos el resultado siguiente.

La asociación reserpina más anfetamina, disminuye el número de ratas preñadas respecto al control: $0,005 > P > 0,003$; y disminuye también el número de ratas preñadas en relación con el grupo tratado con anfetamina sola: $0,04 > P > 0,02$ (no significativo).

Número de fetos por ratas preñadas. Los datos obtenidos son los siguientes:

Control	= 7,6 ± 4,22
Anfetamina	= 7,9 ± 4
Reserpina + Anfetamina	= 9 ± 0,89
Reserpina	= 8 ± 3

En relación con el número de fetos no encontramos diferencia significativa en el estudio estadístico.

DISCUSIÓN

En todo lo anteriormente expuesto tenemos un conjunto de resultados que se pueden considerar positivos en el mismo sentido. Según otros datos nuestros aún no publicados, la anfetamina a dosis repetidas prolonga la duración del estro, y probablemente aumenta el número de ovulaciones. Este último hecho posiblemente se traduce, en las condiciones adecuadas, en aumento del número de fetos. Sin embargo este paralelismo no es apreciable en todos los casos debido a otros factores —por ejemplo, las condiciones del endometrio o la motilidad tubárica—, capaces de reducir el número de óvulos fecundados que llegan a la implantación y en consecuencia el porcentaje de fetos.

El aumento del número de fetos por la anfetamina es dudosamente significativo, y suponemos que no hay correspondencia entre número de óvulos liberados y número de fetos. Pero no se puede afirmar una conclusión sin un nuevo estudio estadístico que permita analizar la influencia de esos otros factores.

La disminución del número de ratas preñadas por reserpina más anfetamina es un resultado significativo con una dosis, menos evidente con varias dosis. Si tenemos en cuenta que la anfetamina sola apenas influye en el número de ratas preñadas, y que la reserpina sola tampoco influye prácticamente nada en este sentido, encontramos más notable la disminución por la asociación de reserpina más anfetamina. Este hecho podría atribuirse a una influencia de los dos fármacos en la conducta reproductora del animal, que evidenciaría también una acción de la anfetamina independiente del mecanismo de las catecolaminas. Algunos autores han observado potenciación de la anfetamina por la reserpina, sobre todo en relación con la actividad locomotora de las ratas¹³, y si bien son observaciones de discutible interpretación, sugieren que la anfetamina tiene efectos que no dependen del mecanismo de las catecolaminas.

En resumen, una parte de nuestros resultados viene a confirmar una relación entre anfetamina y reserpina, favorable a la explicación de los efectos por su acción sobre las catecolaminas, pero otra parte de los datos, por indicar una influencia de los dos fármacos en el mismo sentido sobre el mismo efecto, sugieren que la anfetamina actúa también por un mecanismo diferente de las catecolaminas.

SUMMARY

Effects of Amphetamine and Reserpine on the Reproduction in the Rat

The influence of amphetamine (1 mg/Kg.) and reserpine (0,5 mg/Kg.) in both single and repeated doses, on the reproduction of rats are studied by determination of both pregnant rats and number of fetus per pregnant rat. Mutual interaction between both drugs has been studied as well. Amphetamine increases the number of fetus for pregnant rat, when administered on repeated doses during four cycles. No significative modification on single dose was found. Reserpine decreases the number of fetus on repeated doses. This decrease is most evident ($F_{0.01} < F < F_{0.001}$ if

compared with a group of animals to which reserpine had been administered 24 hours before amphetamine (repeated doses).

Administration of reserpine 24 hours before amphetamine causes a decrease in number of pregnant rats. This effect is most evident with a single doses of each drug ($0,005 > P > 0,003$) that repeated doses.

These results suggest that amphetamine acts partly through an increase in the level of catecholamines, and partly through another mechanism still unknown.

BIBLIOGRAFÍA

1. BARRACLOUGH, C. A. y C. H. SAWYER, *Endocrinology*, 61: 341, 1957.
2. CARLSSON, A., B. FALCK y N. A. HILLARP, *Acta Physiol. scand.*, 56 (suppl). 196: 1, 1962.
3. CARRASCOSA, M.^a A., J. CROFTON y V. TEJERA, *Rev. Med. Univ. Navarra*, 14: 7, 1970.
4. COPPOLA, J. A., R. G. LEONARDI y W. LIPPMAN, *Endocrinology*, 78: 22, 1966.
5. KORDON, C., *Neuroendocrinology*, 4: 129, 1969.
6. LICHTENSTEIGER, W. *Pharmacol. Exptl. Therap.*, 165: 204, 1969.
7. LICHTENSTEIGER, W. y col. *Brain Res.*, 16: 199, 1969.
8. LIPPMAN, W. y col. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 156: 258, 1967.
9. MAANEN, J. H. van y P. G. SMELIK. *Neuroendocrinology*, 3: 177, 1968.
10. MEYERSON, B. J. *Psychopharmacologia*, 6: 210, 1964.
11. MEYERSON, B. J. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 24: 363, 1966.
12. MEYERSON, B. J. y C. H. SAWYER, *Endocrinology*, 83: 170, 1968.
13. MOORE, W. W. *Am. J. Physiol.*, 200: 1293, 1961.
14. STOLK, J. M. y R. H. RECH, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 163: 75, 1968.

