

# INHIBICION DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA EN ORGANO AISLADO POR MEDIO DEL ALUPENT

(INFORME PRELIMINAR)

\* GUILLERMO SÁNCHEZ, M. V. Z.

\*\* NELSON RUEDA, M. V. Z.

## INTRODUCCION

La hipercinética uterina durante el embarazo puede acarrear un aborto o un parto prematuro, o durante el parto por contracciones uterinas pueden presentarse distocias dinámicas, o bien después del parto, las contracciones uterinas pueden dar lugar a engatillamientos placentarios o ya, en fin, las contracciones excesivas ocasionan sufrimiento fetal por trastornos en la circulación placentaria y peligros de ruptura uterina por desproporción feto-pelviana o por fragilidad del útero (1).

La regla importante es que el parto se debe producir con el mínimo de esfuerzo, es decir, sin excesivas contracciones uterinas. En estos casos está indicada la espasmolisis uterina.

Se han buscado drogas que inhiban la contractilidad del útero grávido por estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Entre estas drogas, la orciprenalina (ALUPENT) \* sobresale con singular éxito. En el presente trabajo nos propon-

nemos demostrar su acción espasmolítica sobre las contracciones uterinas, en útero aislado de rata, como una nueva contribución experimental al estudio de la espasmolisis uterina.

## FISIOLOGIA DE LA CONTRACCION UTERINA. DETERMINACION HORMONAL DEL TRABAJO DEL PARTO.

Se conoce mal el desencadenamiento del trabajo del parto, siendo varias las teorías que tratan de explicarlo; en especial las de Csapo y la de Caldeyro Barcia (2).

### a) Teoría de Csapo.

Según este autor, la progesterona ejerce una acción local sobre el miometrio en toda la altura de la placenta. La oxitocina se produce a todo lo largo del em-

\* Profesor Asistente, Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, U. N. Sección de Fisiología y Farmacología.

\*\* Profesor Asistente, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U. N. Sección de Fisiología y Farmacología.

\* Alupent® — C. H. Boehringer Sohn Ingelheim.

barazo teniendo la acción de aumentar la excitabilidad de una fibra bajo influencia estrogénica, pero sin que tenga influencia sobre la fibra bloqueada por la progesterona.

Cuando el útero es todavía pequeño la mayor parte del miometrio se encuentra bloqueado de esta forma (teoría del bloqueo progesterónico); poco a poco la progresiva distensión del útero en el curso del embarazo sustrae una parte cada vez mayor del miometrio a la acción de la progesterona, estando sustraída al término del embarazo la mayor parte del miometrio a esta acción por lo que entra en contracción. Como esta teoría mecánica no es muy satisfactoria Csapo ha invocado también la posibilidad de una modificación del metabolismo de la progesterona al final del embarazo que la convertirá en inactiva.

### b) Teoría de Caldeyro Barcia.

Según este autor lo que desencadena el trabajo del parto es el aumento de la secreción de oxitocina al final del embarazo, negando el papel de la progesterona que en su opinión jamás impide el comienzo del trabajo; por el contrario las determinaciones biológicas de la oxitocina muestran su aumento en el plasma hasta el final del embarazo.

Su teoría es por tanto la siguiente: la actividad uterina espontánea distiende el cuello y el segmento inferior e induce por vía refleja nerviosa la liberación de oxitocina. Esta disminuye el potencial de membrana aproximándola al nivel crítico y aumentando la excitabilidad y la contractilidad de la fibra. De esta forma es como las contracciones uterinas se hacen más frecuentes y más intensas. Durante el embarazo el útero está protegido de la acción de la oxitocina por la oxitocinasa placentaria cuya acción sería local.

La cantidad de oxitocina hipotéticamente secretada en el curso del trabajo normal es de 2 m.u./min. al comienzo del trabajo y de 8 m.u./min. durante el curso del trabajo.

### Papel de los Estrógenos.

Su papel consiste en asegurar el desarrollo del útero, el aumento de su vascularización y la síntesis de las proteínas contráctiles (actomiosina) haciendo a la fibra excitante y conductora.

### ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE LA ESPASMOLISIS UTERINA

La respuesta del miometrio a las drogas adrenérgicas varía con varios factores (3): Hay una variación en la respuesta que se ve con diferentes fases del ciclo del estro y con úteros preñados y no preñados. Esto se debe a que en el miometrio están asociados tanto receptores como  $\beta$ . Los receptores  $\beta$  son sensibles cuando el útero se encuentra bajo condiciones fisiológicas de embarazo.

Las respuestas dependen del receptor estimulado, así:

Receptores  $\alpha$

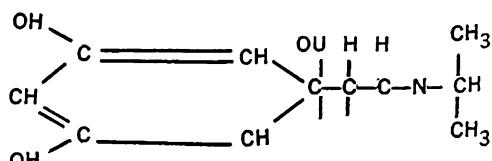
Contracción del miometrio.

Receptores  $\beta$

Relajación del miometrio.

Estos receptores se encuentran en la célula efectora, por tanto la desnervación no inactiva la respuesta a las drogas adrenérgicas.

La orciprenalina (ALUPENT) estimula los receptores adrenérgicos  $\beta$ .



Orciprenalina (ALUPENT)  
1 (3,5— dihidroxifenil)  
—2 isopropil-amino-etanol).

La selectividad sobre los receptores  $\beta$  causa inhibición de los potenciales de acción y consiguiente relajación.

### UTERO DE RATA

El útero de rata ha sido estudiado más que cualquier otro en investigaciones de este tipo.

Marshall ha demostrado que los agentes beta adrenérgicos inhiben las contracciones espontáneas y los potenciales de acción del miometrio preñado y subsiguiente hiperpolarización de las células (4). Diamond y Marshall han reportado que hay una buena correlación entre la activación de los receptores beta y la hiperpolarización.

### MATERIALES Y METODOS

#### Preparación del útero de rata.

Para este experimento se utilizaron ratas con un peso comprendido entre 200 y 300 gramos, en edad reproductora.

Es condición necesaria que la rata se encuentre en estro, para lo cual, 48 horas antes del experimento, fueron sensibilizadas por inyección subcutánea de 100 mcg./kg. de dietil estil bestrol.

#### Utero aislado (Técnica del Jalón).

El animal se sacrifica y se abre el abdomen. Los dos cuernos del útero se extraen y se liberan de grasa para transferirlos a un recipiente (Caja de Petri) que contiene solución Tyrode. Cada cuerno se abre longitudinalmente, de tal manera que la preparación consiste en una tira de músculo, en lugar de un tubo estrecho. Luego se ata un hilo en cada extremo de la tira y la preparación se monta en el tubo de Flettis, accesorio que pertenece al baño de órgano aislado a donde llega la solución Tyrode. Un hilo es ata-

do a una parte fija y el otro a una palanca que va a transmitir las contracciones al transductor (miógrafo isotónico); éste convierte la contracción en una señal eléctrica amplificable y registrable por un aparato registrador multicanal (Fisiógrafo) (5).

La temperatura del baño es usualmente entre 30 y 32°C y la solución nutritiva aircada con oxígeno proveniente de una bomba.

### SUSTANCIAS EMPLEADAS

Espasimogénicas	Concentración
a) Oxitocina.	10 m.u./100 cc.
b) Acetil-colina.	$5 \times 10^{-7}$

Espasmolítico	
Ociprenalina *	$5 \times 10^{-7}$

El agente espasmolítico se utilizó para inhibir las contracciones espontáneas cuando éstas aparecían. De lo contrario, se estimulaban las contracciones por adición al líquido nutriente de uno de los agentes espasmógenos.

La oxitocina se añadía cada 5-8 minutos y en la última administración se dejaba actuar por un minuto antes de la adición de la orciprenalina.

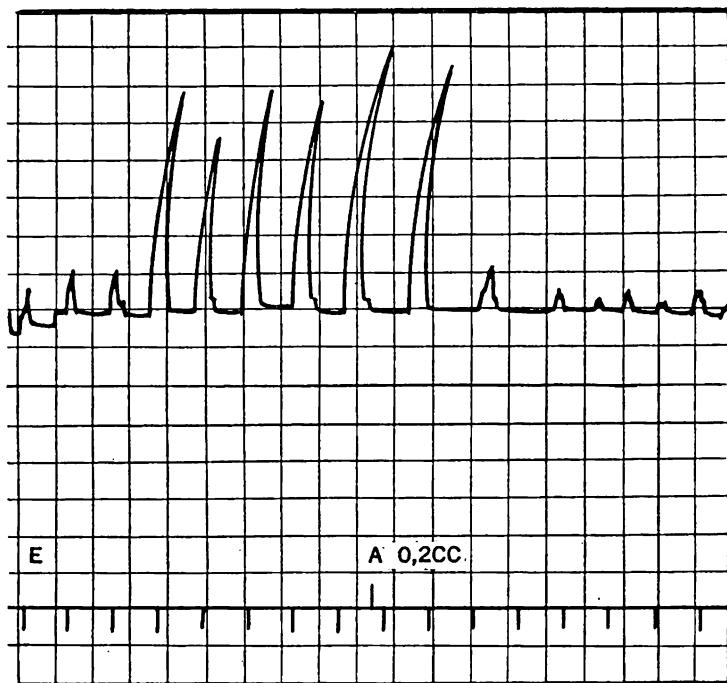
Con la acetil colina, menos estable, se añadía cada cuatro minutos y la orciprenalina 30 segundos después de la última administración.

### RESULTADOS

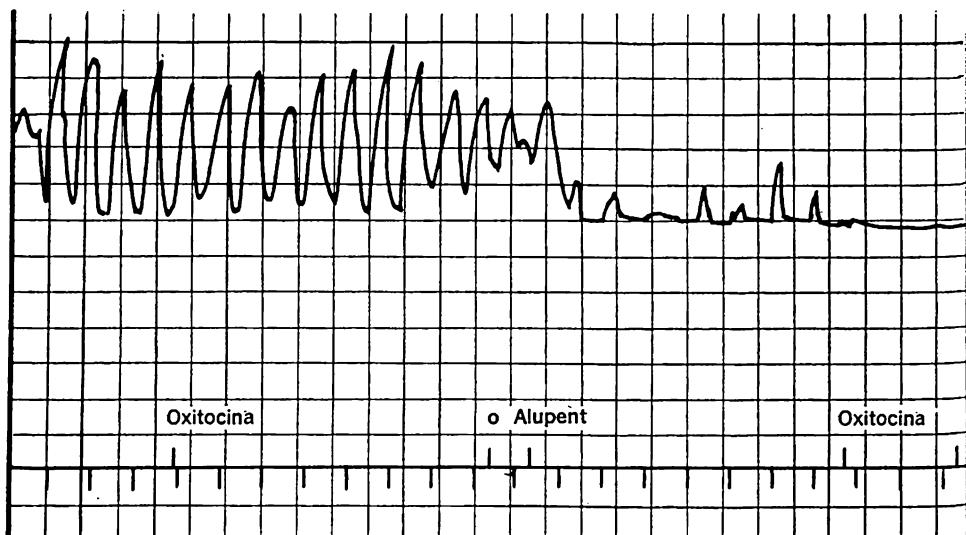
	% de inhibición	
Oxitocina		Acetil Colina
Ociprenalina	90-100%	100%

\* Alupent<sup>R</sup> — C. H. Boehringer Sohn Ingelheim.

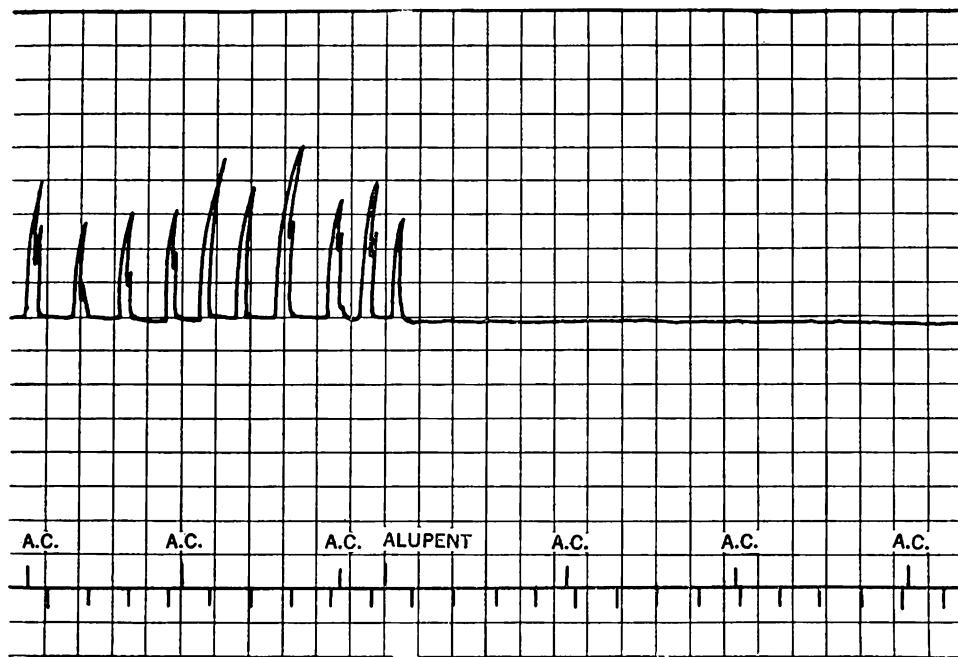
## REGISTROS OBTENIDOS



E: Contracciones espontáneas. A: Adición de Alupent en concentración de  $5 \times 10^{-7}$ . Resultado: El Alupent produce 90-100% de inhibición de las contracciones espontáneas.



Estimulación de la motilidad uterina con oxitocina. El Alupent produce 80-100% de inhibición de las contracciones.



Estimulación de la motilidad uterina con acetyl-colina. El Alupent produce 100% de inhibición de las contracciones.

#### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos hasta ahora en 30 casos experimentales nos permiten concluir que la Orciprenalina (Alupent, C. H. Boehringer Sohn) es de gran eficacia como inhibidor de las contracciones uterinas en órgano aislado, bien sea que éstas se presenten en forma espontánea o que sean estimuladas por agentes espasmogénicos como la acetyl-colina o la oxitocina. Es de especial importancia su efecto inhibidor frente a la oxitocina ya que esta hormona es la responsable de las contracciones uterinas al final del embarazo (2). Por lo cual la orciprenalina tie-

ne gran interés en la clínica obstétrica donde se presentan casos patológicos debidos a hipermotilidad uterina.

Caldeyro Barcia demostró en otro trabajo las propiedades inhibidoras de las contracciones del útero humano grávido, durante el parto, ya fuera a término o prematuro (6), lo cual comprobaba su eficacia demostrada sobre útero aislado. En dicho trabajo se recomendó la administración intravenosa de Alupent a dosis promedio de 20 microgramos por minuto. Para obtener esta dosificación se diluían 10 miligramos de Alupent en 500 cc. de solución glucosada al 5%.

## B I B L I O G R A F I A

1. VELÁSQUEZ LORENZO. Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología Experimental. Vol. II, 11<sup>a</sup> Edición, 1970, 1039, 1040, 1041.
2. Praxis Médica. Fascículo 10527. "Equilibrio hormonal del embarazo".
3. DRILL VÍCTOR A. Farmacología médica, 1<sup>a</sup> Edición en Español. 1969, 507, 519.
4. E. E. DANIEL, D. M. PATON, GRAHAME S. TAYLOR AND BARRIE J. HODGSON. Adrenergic receptors for catecholamine effects on tissue electrolytes. Federation Preceedings. Vol. 29 Nº 4.
5. *Pharmacological Experiments on Insolated Preparations*. "The rat uterus preparation" Pág. 92.
6. CALDEYRO BARCIA, R.; MAGAÑA, J. M.; GUEVARA, RUBIO, G.; POSEIRO, J. J.; DE- LARD VARGAS, G. Uso del Alupent en obstetricia. Montevideo. Uruguay. 1969.
7. Praxis Médica. Fascículo 10575. "Oxitócicos y antiespasmódicos"
8. MOLEON, F. J. "Contribución experimental al estudio de la espasmólisis uterina". Tesis de doctorado. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. España, febrero 13 de 1968.
9. COBO, E.; KAFURY, S. Inhibición de la contractilidad del útero en la amenaza de parto prematuro mediante el uso de Orciprenalina (Alupent)<sup>R</sup>, VIII Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología. Manizales. 1969.
10. ESPLUGES, J.; BRUGGER, A. y BEDATE, H. "Acción espasmolítica uterina de algunos simpaticomiméticos". VIII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.