

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



INFLUENCIA DE LAS HORMONAS SEXUALES
EN LA ANAFILAXIA

MARIA CRISTINA SUSANA BELTRAN AGUERREBERE

51

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1976



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

M-50

Resin

1976

14-50B



BY NBSA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INFLUENCIA DE LAS HORMONAS SEXUALES EN LA ANAFILAXIA

MARIA CRISTINA SUSANA BELTRAN AGUERREBERE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1976

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE: PROFESOR MAGDALENA ACOSTA SEGURA
VOCAL: PROFESOR CARMEN REYNA BORDES
SECRETARIO: PROFESOR ERNESTINA BALLESTEROS RUEDA
1er. SUPLENTE: PROFESOR SOCORRO CAO ROMERO MARTINEZ
2o. SUPLENTE: PROFESOR JOSEFINA M. DE SHAGAR

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

- LABORATORIO DE BIOFISICA EXPERIMENTAL DEL INSTITUTO DE IN
VESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM.

SUSTENTANTE: MARIA CRISTINA SUSANA BELTRAN AGUERREBERE

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. MAGDALENA ACOSTA SEGURA

SUPERVISOR TECNICO: DR. FRANCISCO ALONSO DE FLORIDA

Todas las cosas tienen su verdad,
una verdad que no se apresura ni
se resiste a salir

(León Felipe).

A mis padres y hermanos.

A G R A D E C I M I E N T O

Agradezco al Dr. Francisco Alonso de-Florida su -
valiosa dirección en el desarrollo del presente -
trabajo; al Dr. Alberto Gutiérrez López; a la ---
Mtra. Magdalena Acosta Segura y a los compañeros
de Laboratorio por su colaboración en la realiza-
ción de esta tesis.

INDICE

- 1) Introducción.
 - 1.1. Exposición de motivos.
 - 1.2. Trabajos que fundamentan el estudio.
- 2) Antecedentes.
 - 2.1. Efecto de fármacos sobre músculo liso.
 - 2.1.1. Acción sobre la actividad motora.
 - 2.1.2. Acción sobre las propiedades electrofisiológicas.
 - 2.1.3. Acción de adrenalina, noradrenalina e histamina sobre la actividad motora del músculo uterino.
 - 2.2. Influencia de diferentes agentes sobre la actividad motora y propiedades electrofisiológicas del músculo liso.
 - 2.2.1. Concentración de iones: K^+ , Na^+ , Ca^{++} .
 - 2.3. Influencia del estado hormonal sobre la reactividad del músculo uterino.
 - 2.4. Teoría de los receptores.
 - 2.4.1. Receptores adrenérgicos.
 - 2.4.2. Receptores a histamina.
 - 2.5. Influencia de diferentes factores en la reacción anafiláxica.
 - 2.6 Teoría celular de la anafilaxia.
 - 2.7. Reacción de Schultz-Dale.
- 3) Material y Métodos.
 - 3.1. Animales.
 - 3.1.1. Castración.
 - 3.1.2. Tratamiento.
 - 3.1.3. Obtención de preparaciones.
 - 3.2. Soluciones.
 - 3.2.1. Solución salina amortiguada.
 - 3.2.2. Fármacos; molaridades.
 - 3.2.3. Proteínas; concentración.
 - 3.2.4. Estrógenos; concentración.
 - 3.3. Diseño de alergización "in vitro".
 - 3.4. Instrumentos de registro.
 - 3.5. Registro.
 - 3.5.1. Dispositivo.
 - 3.5.2. Calibración.
 - 3.5.3. Tipo de respuesta.

3.6. Diseño de experimentos de alergia experimental.

3.7. Diseño factorial de experimentos farmacológicos.

4) Resultados.

4.1. Efectos farmacológicos.

4.2. Potenciaciones.

4.3. Efectos de contracción anafiláctica.

5) Discusión.

6) Conclusiones.

7) Bibliografía.

INTRODUCCION

1.1 Exposición de motivos

El objeto del estudio fue el de esclarecer los mecanismos de acción de ciertos autacoides sobre la regulación de la actividad motora del útero. La interacción simultánea (potenciación o inhibición) de los fármacos y su acción aislada tienen en ese sentido un interés especial y se intentó su estudio acucioso. Por consiguiente, se analizó la respuesta uterina en sus manifestaciones de tensión, amplitud y frecuencia de las contracciones rítmicas, en diferentes condiciones estrales.

Los trabajos de alergia experimental tuvieron el propósito de complementar los anteriores farmacológicos. Así se determinó si las condiciones estrales podían modificar la fijación de anticuerpos a la membrana del músculo uterino, al utilizar a estos anticuerpos - como un modelo de "receptor".

1.2 Trabajos que fundamentan el estudio

El efecto que algunos agentes farmacológicos, como la adrenalina y la noradrenalina, tienen sobre el tono o las contracciones espontáneas del útero puede ser inhibitorio, excitatorio o bifásico; este último caracterizado porque la estimulación es seguida de una inhibición. Esta acción cualitativa puede variar con las especies; y en ciertos animales, con los diversos estados de la actividad hormonal, como es, por ejemplo, la preñez.

Se han postulado dos tipos de receptores adrenérgicos presentes en el útero, uno de estimulación y otro de inhibición uterina; el primero conduce a la contracción y el segundo a la relajación.

La estimulación está asociada con la interacción de la adrenalina y sustancias similares con los receptores alfa, mientras que la inhibición ocurre cuando estos agentes interaccionan con los receptores beta. El efecto observado depende de la magnitud con - que se activen unos u otros receptores, además de la predominancia de su acción (Miller, J.W. 1967).

Por consiguiente, el estado hormonal puede ser un factor importante para determinar el tipo de respuesta producido por estos agentes. Estos cambios pueden ser explicados sobre la base de la formación (activación) o enmascaramiento de los diferentes tipos de receptores.

Se planteó entonces el estudio del efecto de mezclas de autacoides, administrados simultáneamente, sobre la actividad motora del útero en diferentes condiciones esterales, para poder inferir de ello, las variaciones de las respuestas uterinas en la medida que se activen al mismo tiempo receptores de varias clases. Así mismo, se analizó la respuesta del músculo uterino a la histamina en esas mismas condiciones esterales.

No parece haber en la literatura antecedentes de estudios de los efectos de mezclas de autacoides, aunque pudiera garantizarse que utilizando el diseño factorial, como se hace en el presente - trabajo, se obtendría información interesante acerca de la interacción de receptores.

De modo paralelo a los estudios farmacológicos, este trabajo incluye estudios inmunológicos. En efecto, si el estado esteral - del útero influye en la respuesta de los receptores farmacológi-

cos, y tomamos a los anticuerpos como receptores inmunológicos análogos, es posible suponer que estos últimos también sean influidos por las hormonas en sus efectos biológicos.

Desde hace algún tiempo se conoce que los úteros in vitro tomados de cobayas vírgenes alergizadas activamente contra una proteína, dan respuestas de contracción al antígeno (Dale, H.H. 1913), - contracciones que son de mayor magnitud cuando los animales se estrogenizan (Ozkaragöz, K. 1970). Los efectos hormonales pudieran deberse a uno o más mecanismos entre los tres siguientes:

- a) El animal produce anticuerpos sensibilizantes en mayor cantidad.
- b) La reactividad del tejido es mayor.
- c) Varía la cantidad de anticuerpos que se fijan al tejido.

Como una primera aproximación al estudio de la reactividad - anafiláxica del útero con respecto a su estado estral, se decidió estudiar la reacción en tejidos sensibilizados pasivamente.

ANTECEDENTES

2.1 Efecto de fármacos sobre músculo liso

Los fármacos pueden afectar al músculo liso por un efecto estimulador sobre estructuras alejadas del tejido muscular, y/o por acción local sobre la célula del músculo liso.

La acción del fármaco a distancia comprende, por ejemplo, efectos sobre estructuras concernientes al control nervioso y humoral de las células musculares.

La Acción local de las drogas sobre el músculo liso puede ser de dos tipos:

1) Acción local indirecta: resulta de la reacción de una droga con algún componente de la célula muscular o tejidos adyacentes, lo que permite la liberación o acumulación de una segunda sustancia, la cual actúa sobre el músculo.

2) Acción directa: resulta de la reacción del fármaco con ciertos componentes específicos (receptores) de la célula muscular.

2.1.1 Acción sobre la actividad motora

Acción local indirecta

Un modo de acción local indirecta frecuente, es cuando el fármaco estimula el ganglio autonómico periférico, liberando un agente transmisor postganglionar. Según sea la naturaleza química del transmisor y el tipo de tejido muscular, se produce estimulación o inhibición de los elementos contráctiles de la célula muscular lisa.

Algunos fármacos como la nicotina, acetilcolina, histamina, actúan probablemente en parte por este mecanismo, en el músculo liso

intestinal. Sin embargo, todos estos agentes afectan al músculo liso directamente al actuar sobre los receptores específicos en la superficie celular.

Un ejemplo típico de acción local indirecta se obtiene por los efectos de sustancias anticolinesterásicas. El efecto farmacológico principal de estos agentes en concentraciones moderadas, es una inactivación de las enzimas responsables de la destrucción de acetilcolina. Los inhibidores de la colinesterasa permiten que la acetilcolina se acumule en la célula efector, y su acción en músculo liso es similar a la de su aplicación externa.

Estas drogas afectan a la célula muscular directamente, si son aplicadas en altas concentraciones al músculo liso aislado.

Acción directa

Mediciones de las cantidades de fármacos necesarias para producir una acción sobre las células, prueban que en ciertos casos, la cantidad de agentes poderosos fijada a la célula es tan reducida que sólo cubre una pequeña fracción de la superficie. La velocidad a la cual estos agentes actúan, indica que ejercen su efecto sobre la membrana celular.

La concepción más simple es que estos agentes ocupan sólo ciertos puntos activos específicos "receptores" sobre la superficie celular, y que la formación del complejo fármaco-receptor inicia la respuesta farmacológica.

Ya que varias sustancias pueden producir diferentes tipos de efectos sobre determinada célula, se ha sugerido que existen -

sitios receptores específicos para cada clase de fármaco, sobre la superficie celular.

La acetilcolina, la epinefrina, la norepinefrina, la 5-hidroxitriptamina y la histamina, son todos agentes que ejercen su acción combinándose reversiblemente con los receptores específicos de la superficie del músculo liso. Su acción de contracción o de relajación, depende de la naturaleza del receptor involucrado.

La respuesta del músculo liso a éstas drogas es gradual, y si se hace una gráfica dosis-respuesta, se obtiene una curva hiperbólica (Thesleff, S. 1960), o bien una sigmoide (Thesleff, S. 1960).

2.1.2. Acción sobre las propiedades electrofisiológicas.

En algunas investigaciones acerca de diferentes tejidos de músculo liso se concluyó, que en preparaciones de mamíferos, el potencial de membrana de la célula es de 30-80 mV (negativo dentro) y que los potenciales de acción son generados por una despolarización.

Parece existir una estrecha relación entre el potencial de membrana, la velocidad de descarga de la espiga y la tensión mecánica desarrollada por el músculo. Los resultados obtenidos indican que el potencial de membrana está inversamente relacionado con la tensión, mientras que la frecuencia de descarga de la espiga está en una relación directa. La conducción en el músculo liso ocurre probablemente a través de fibras nerviosas extrínsecas, de la extensión directa del potencial de célula a célula --

por los sitios de baja resistencia, o de ambos factores.

Se ha observado (Bülbring, E. 1955) despolarización de la membrana celular y un incremento en la frecuencia de descarga espontánea de espigas, debido a la acción de varios fármacos capaces de producir aumento de tensión en músculo liso. Entre los fármacos más importantes que tienen esta propiedad están la acetilcolina y la histamina. De manera contraria (Bülbring, E. 1955), la epinefrina, la cual relaja al músculo liso del tracto intestinal, produce una hiperpolarización de la membrana de la célula muscular y una disminución en la descarga de espigas. Puede, por consiguiente, concluirse que los efectos de fármacos sobre el músculo liso se originan en alteraciones en el potencial de reposo de la célula muscular; es decir, que la tensión se inicia por despolarización de la membrana y que la relajación por una hiperpolarización.

Un incremento en la concentración externa de potasio produce (Evans, D. H. L., et al. 1957), como es de esperarse, una despolarización completa de la célula muscular lisa. El potencial de membrana no se restablece por los fármacos; sin embargo, a pesar de que no existe una diferencia de potencial (entre el exterior y el interior), la acetilcolina, la histamina, la ocitocina, etc., producen contracción del músculo de la misma amplitud que en la solución de Ringer normal. En preparaciones en Ringer-potasio, se observa una respuesta contráctil local a un estímulo mecánico localizado; mientras que en Ringer normal, se observa una respuesta dirigida.

Una explicación factible (Thesleff, S. 1960) a estas últimas observaciones, es que la respuesta contráctil del músculo liso se inicia por un cambio de permeabilidad iónica en la membrana del músculo y no por un cambio en el potencial de membrana. Otra posibilidad es que los fármacos al actuar sobre la su perficie celular causen la liberación de un ion específico o de alguna sustancia química, los cuales activen los elementos con tráctiles (Thesleff, S. 1960).

2.1.3. Acción de adrenalina, noradrenalina e histamina sobre la actividad motora del músculo uterino.

La adrenalina relaja al útero de cobayas vírgenes o bien de animales adultos en estado no estrol (Greeff, K. et al. 1951). Esta relajación se cambia a una respuesta bifásica (contracción seguida de relajación) o de contracción cuando se trata a las cobayas con hormonas gonadotrópicas (Hermansen, K. 1961). Por otro lado, Bülbring y colaboradores (1968) reportaron que la -- adrenalina y la noradrenalina tienen un efecto bifásico en útero de cobaya en todas las condiciones estrolas. Según Mohme -- (1953) el efecto relajante de la adrenalina sobre el músculo li so es debido a su habilidad para formar ácido láctico.

Con relación a la histamina tenemos casos diversos. El -- efecto de este fármaco sobre el útero varía según las especies; por ejemplo, en músculo uterino de cobayas causa contracción -- mientras que en el de rata provoca relajación, lo cual se puede explicar por la presencia de diferentes receptores activos - -- (Blyth, D.I. 1973).

2.2. Influencia de diferentes agentes sobre la actividad motora y propiedades electrofisiológicas del músculo liso.

Se han postulado varias hipótesis para explicar el mecanismo de acción de las diferentes drogas sobre el músculo liso - - (Bülbring, E. et al. 1970). Hasta ahora no ha sido posible separar la respuesta mecánica de la eléctrica, por lo que en cualquier discusión que se haga acerca del efecto de los fármacos - sobre este músculo, en general se encuentra inculcrada la presencia de algunos iones, principalmente Na^+ , K^+ , Ca^{++} .

También se ha considerado que la respuesta de la gran mayoría de los músculos lisos viscerales, incluido el miometrio, va unida a cambios en el potencial de membrana de la célula muscular, y que estos cambios son un paso esencial para disparar el proceso contráctil (Evans, D.H.L., et al. 1958; Marshall, J.M.-1968).

2.2.1. Concentración de iones: K^+ , Na^+ , Ca^{++} , etc.

La contracción muscular, así como el papel de varios iones en ella, ha sido investigada por diferentes autores, cada uno - de los cuales lo enfoca de manera distinta, según sus fines.

En 1957 Evans y colaboradores (1957) dieron a conocer que el músculo liso de mamíferos retiene su habilidad para contraerse por efecto de fármacos, no obstante estar suspendido en Ringer donde los iones Na^+ han sido reemplazados por iones K^+ . Esta observación sugirió que los fármacos pueden afectar los elementos contráctiles del músculo por un mecanismo que no está mediado por la despolarización de la membrana. Propusieron entonces algunos mecanismos para explicar la efectividad continua de

las drogas en el músculo liso despolarizado (Evans, D.H.L., et al. 1958):

1) La activación de los elementos contráctiles puede ser iniciada por una sustancia o ion que es liberada de la membrana celular por el fármaco.

2) Los fármacos pueden producir un cambio de permeabilidad en el músculo liso despolarizado. El cambio de permeabilidad puede causar la difusión de algunas sustancias a través de la membrana, que activa la contracción directa o indirectamente.

3) El cambio de permeabilidad puede producir a su vez otro en el potencial de membrana, aun cuando ésta esté despolarizada.

4) Actuación directa de los fármacos sobre los elementos contráctiles. Se tendría que asumir que tanto las moléculas -- grandes (ocitocina), como las complejas (acetilcolina), pueden penetrar a través de la membrana celular.

En 1968 Marshall al estudiar la relación que existe entre el ambiente iónico y la acción de fármacos sobre el miometrio, encontró que el efecto de estimulación de la ocitocina dependía de la presencia de Na^+ , K^+ y Ca^{++} en el medio. Estos hallazgos, confirmados en 1973 por Osa y colaboradores, fueron tomados como una prueba de que la acción de la ocitocina va acompañada de cambios de permeabilidad de la membrana a cada uno de estos tres cationes. La acción inhibitoria de la epinefrina (Marschall, J. M. 1968) parece estar relacionada a un aumento selectivo de la permeabilidad al K^+ , aunque el aumento en el acoplamiento del Ca^{++} es también importante.

El estudio de la acción de catecolaminas (adrenalina, nor-

adrenalina, isoprenalina) y de la influencia de la concentración de Na^+ , K^+ , Ca^{++} , en el miometrio preñado de ratón, permitió a Magaribuchi (1971) hacer una hipótesis tentativa para el mecanismo de acción de estos agentes:

1) La hiperpolarización, responsable de la acción inhibitoria, se debe, ya sea a una aceleración de la bomba de Na^+ o a un cambio en la interacción entre la membrana y el Ca^{++} extracelular e intracelular.

2) La isoprenalina reduce la concentración de Ca^{++} intracelular y por ende elimina la contracción en la solución sin Na^+ ; ésto también conduce a la producción de un potencial de acción en esta misma situación.

Con respecto a la acción de la histamina se ha encontrado que en útero de rata la estimulación de los receptores H_2 va unida a una reducción en el intercambio de Ca^{++} a través de la membrana, lo que implica una disminución del Ca^{++} libre intracelular que estimula la contracción. La histamina propicia el aumento de la unión del Ca^{++} dentro de la célula (Blyth, D.H. 1973).

Se podría seguir citando un gran número de trabajos que ejemplifican la relación estrecha entre la acción de los diferentes fármacos sobre el músculo liso (Peiper, U. 1971) y la concentración iónica. Todos concluyen en la gran importancia que posee el Ca^{++} en el mecanismo de contracción muscular.

Por un lado Hinke (1965) sugirió que la membrana contiene dos fracciones diferentes de Ca^{++} ; una fracción laxamente ligada, que depende en alto grado de la concentración extracelular

de Ca^{++} y que se activa por la despolarización. La otra fracción fuertemente unida, menos influenciada por cambios agudos en la concentración extracelular de Ca^{++} y activada por la noradrenalina. Por el otro, se encontró que existen dos componentes durante la contracción (Mironneau, J. 1973), el primero se presenta cuando la contracción se provoca por pasos despolarizantes cortos, y depende de la concentración externa de Ca^{++} así como de su entrada. El segundo componente se presenta con despolarizaciones más largas y ocurre sin la entrada de Ca^{++} .

2.3 Influencia del estado hormonal sobre la reactividad del músculo uterino.

Ya que el útero forma parte del aparato reproductor, las características del miometrio varían según el estado hormonal.

De manera general se puede afirmar que la contracción muscular guarda la siguiente secuencia:

Iniciación de la espiga

Propagación de la espiga

Acoplamiento excitación-contracción

Contracción

Un punto muy importante de esto, es que la amplitud de la espiga depende de la condición hormonal.

En la mayoría de los músculos uterinos, la espiga generada espontáneamente o bien, la provocada, es seguida por una despolarización (potencial posterior-negativo) a lo largo de toda la gestación.

Sin embargo, la reactividad uterina es diferente según la -

especie de que se trate. Se ha reportado una gran gama de valores de velocidad de conducción, lo que indica que esta velocidad es diferente en las diversas especies y que este cambio se debe a la influencia hormonal (Abe, Y. 1970).

El miometrio de cobayas vírgenes muestra espigas espontáneas de baja frecuencia, por lo que la membrana se repolariza hasta el nivel original después de cada espiga; ahora bien, en el transcurso de la preñez la membrana permanece despolarizada durante las descargas (Abe, Y. 1970).

Al registrar los cuernos uterinos de cobayas con macroelectrodos, se encontró que las contracciones son de carácter fásico durante el diestro y tetánico durante el estro (Chernaeva, L., et al. 1974). La mayor actividad del útero se observó en el estro, como sucede también en ovejas (Naaktgeboren, C., et al. 1974).

Por otro lado, el miometrio de ratón ha sido ampliamente estudiado tanto a lo largo de las etapas de la preñez como en el período de post-parto.

Entre otros resultados Kuriyama (1961) encontró que la progesterona elimina las contracciones. Si el miometrio se trata con progesterona y ocitocina, se presenta primero un efecto aditivo en el aumento de la frecuencia de las contracciones y de la tensión de reposo, y posteriormente es la acción de la progesterona la que domina. La ocitocina causa despolarización y aumenta el número de trenes de descarga así como el número y frecuencia de las espigas en un tren. La progesterona disminuye el nú-

mero de espigas en un tren y bloquea la propagación. Después - que cesa la actividad espontánea, la membrana se hiperpolariza.

Cabe hacer notar, que en casi todos los trabajos, el embarazo, estro, etc. se simulan con la administración de las diferentes hormonas (estrógenos, progesterona, etc.).

2.4 Teoría de los receptores

El concepto de receptor ha sufrido numerosas modificaciones a lo largo del tiempo; su significado biológico ha variado de acuerdo al punto de vista de la disciplina que lo aborda.

La teoría de la transmisión química de los impulsos nerviosos, requiere que exista en la célula efector un área o substancia específicamente designada para reaccionar con este transmisor químico. Según Langley (1905), ocurre una combinación química entre una droga y un componente celular que él llamó "substancia receptiva". Se han propuesto diferentes naturalezas de la "substancia receptiva", como la teoría de las cadenas laterales de Erlich, en la que se afirma que existe una cadena lateral o una porción de una molécula de la substancia celular, por la cual la droga o el transmisor tiene una gran afinidad. Teóricamente esta substancia existe "desocupada".

Una aproximación mejor es que la "substancia receptiva" -- esté involucrada en un proceso enzimático, siendo en sí una enzima o bien parte de ella (Drill, V. A. 1954).

Con todo ésto se puede decir que el receptor es parte de la célula efector, probablemente integrante de un proceso enzimático de transporte de energía (Drill, V.A. 1954). Dicho de -

otra manera, el receptor puede imaginarse cómo una superficie accidentada, cuya topografía química corresponde o complementa a la superficie de la molécula de la droga. Tal correspondencia o complementaridad es la causa de la afinidad entre droga y receptor, la cual es necesaria para que tenga lugar su unión y la subsecuente acción farmacológica (Del Castillo, J. 1968).

Como consecuencia de la afinidad de la droga por su receptor surge el concepto de la ocupación de los receptores, para lo cual Clark (1933) postuló una teoría que explica cuantitativamente los resultados experimentales: "El efecto de una droga sobre un sistema biológico es directamente proporcional a la fracción de los receptores combinados con la droga en un momento dado".

2.4.1. Receptores adrenérgicos.

Los receptores adrenérgicos alfa y beta se han estudiado ampliamente. Los trabajos más recientes realizados con bloqueadores y antagonistas indican que los alfa-adrenorreceptores son igualmente sensibles a adrenalina y noradrenalina; sin embargo, si se bloquea persistentemente, es decir, con sustancias que se combinan con uniones covalentes con el receptor (Nickerson, M. 1967), las contracciones periódicas y el tono del músculo no se alteran; el efecto estimulador de la adrenalina y la noradrenalina se torna inhibitorio, por lo que se sugiere que los receptores adrenérgicos alfa y beta controlan los mecanismos de contracciones automáticas y del tono del músculo (Koroza, G.S., et al. 1974).

Nesheim (1974) comparó la estimulación de los receptores

alfa y beta del músculo circular y longitudinal del útero de conejo estrogenizado y progesteronizado. Al utilizar noradrenalina e isoprenalina (estimuladores alfa, beta-adrenérgicos) encontró diferencias notables entre el músculo estrogenizado y el progesteronizado.

Así determinó que la noradrenalina provoca en todos los casos aumento de frecuencia de las contracciones y de tono. En el caso de las tiras dominadas por estrógenos, la fuerza de las contracciones inducidas excede a la fuerza de las contracciones espontáneas. En las tiras dominadas por progesterona, la fuerza de las contracciones se reduce un poco después de -- agregarle la noradrenalina.

2.4.2. Receptores a histamina.

Estos receptores no han sido tan estudiados como los anteriores. Existen dos tipos H_1 y H_2 , los cuales varían no sólo según la especie, sino también según la célula de que se trate. Su sensibilidad a agentes químicos es diferente, pero uno de los puntos más interesantes es que los H_2 parecen estar involucrados en el sistema de adenilciclasa (Chand, N. et al. 1975) con un subsecuente aumento del AMP cíclico intracelular.

2.5. Influencia de diferentes factores en la reacción anafiláxica.

Se ha examinado el posible papel de la acetilcolina, histamina y 5-hidroxitriptamina en la contracción anafiláxica. Se ha sugerido que la histamina interviene considerablemente en la contracción inducida por ovoalbúmina. Sin embargo, no se

ha encontrado evidencia del papel de la acetilcolina y la 5-hidroxitriptamina en esta contracción (Joiner, P.D. et al. 1974).

Los fármacos adrenérgicos pueden regular la reacción anafiláxica por medio de ciertos mecanismos (Assem, E.S.K. 1974):

- 1) Efecto sobre la liberación de histamina.
- 2) Efecto sobre la formación de la histamina.

Con respecto al primero, el efecto anti-anafiláxico de -- las catecolaminas se debe a los receptores beta-adrenérgicos. Esto se manifiesta por el efecto anti-anafiláxico de la isoprenalina (estimulador beta-adrenérgico) que se antagoniza con -- propanolol. Las catecolaminas beta-adrenérgicas promueven la formación de AMP cíclico, lo cual puede sugerir la posibilidad de que el sistema de ciclasa pueda estar involucrado en el --- efecto anti-anafiláxico de las aminas simpatomiméticas.

Para el segundo mecanismo, se ha encontrado que los estimuladores de los receptores beta-adrenérgicos, como la isoprenalina, inhiben la capacidad de formación de histamina (HFC) - estimulada por el antígeno, lo cual se ha observado por medio del uso de precursores marcados de la histamina. La inhibi--- ción de HFC por estos agentes parece estar mediada por un au-- mento del nivel intracelular de AMP cíclico.

Se mencionó anteriormente como el Ca^{++} posee un gran pa-- pel en la contracción muscular. Como es de esperarse también su presencia es de gran importancia en la contracción anafiláxica. La liberación de histamina en la anafilaxia de pulmón - sensibilizado de cobayo, es inhibida por la ausencia de Ca^{++} y

por una reducción en el pH; además estos dos efectos en la --- reacción anafiláxica son interdependientes (Mongar, J.L. et al. 1958).

En el caso de leucocitos sensibilizados es también necesario el Ca^{++} , así como pH, fuerza iónica, etc. adecuados para una óptima reactividad celular (liberación de histamina) (Lichtenstein, L.M. et al. 1964).

2.6. Teoría celular de la anafilaxia.

La teoría celular de la anafilaxia sostiene que la unión del antígeno con el anticuerpo, este último fijo a los tejidos, produce la activación de ciertas células y como consecuencia una serie de alteraciones fisiológicas. Las modificaciones -- funcionales que se producen en el organismo, conducen a graves desviaciones de la homeostasis que a menudo termina en la muerte (choque anafiláxico) (Mongar, J.L., et al. 1962).

Desde el punto de vista de la excitabilidad celular, seguramente la unión del antígeno con el anticuerpo trae un disturbio en la distribución de la energía del sistema molecular que actúa como estímulo que pone en marcha los procesos celulares, entre los cuales está incluida la reacción anafiláxica.

Se acepta de manera general que los agregados antígeno-anticuerpo actúan directamente, sin ser mediados por ningún otro fenómeno sobre las células cebadas. De la misma manera puede sostenerse que las acciones de esos agregados puedan ser múltiples a la vez que directos en otras muchas células (Alonso de-Florida, F. 1964).

Así como se afirma que el efecto es directo sobre una célula cebada, puede igualmente serlo sobre el epitelio de los capilares o en una fibra muscular. El tipo de actividad que se obtenga en cada caso dependerá de la manera peculiar, individual de responder de cada célula como por ejemplo la contracción en un músculo.

Todo esto sólo explica otro mecanismo de la reacción anafiláctica, mas no excluye la acción de los mediadores.

Al hablar de anticuerpos fijos a los tejidos, se presenta el concepto de receptor. Este concepto ha tenido varias acepciones; entre ellas se encuentra la de "receptor-tóxico" iniciada por Erlich y la de "receptor-señal" que se origina en el concepto de "substancia receptiva" de Langley.

En 1920 Dale postuló una teoría a lo largo de la línea de Langley, en la cual los anticuerpos podían ser considerados como "receptores", tales que su fármaco específico sería el antígeno. Es decir, el anticuerpo, una vez incorporado a la superficie celular, conferiría a ésta una nueva sensibilidad, la sensibilidad a un cierto compuesto específico que es el antígeno (Alonso de-Florida, F. 1975).

2.7. Reacción de Schultz-Dale.

La teoría del "receptor-anticuerpo" se fundamentó en los estudios realizados de manera independiente por Dale y por Schultz (Reacción de Schultz-Dale), quienes observaron que el músculo visceral in vitro de animales hechos alérgicos experimentalmente (animales anafiláxicos) se contrae en respuesta a

la presencia de concentraciones bajas de antígeno específico - en el líquido que lo baña, y que ésto sucede aún cuando se --- haya eliminado toda traza de sangre y suero en el tejido (Dale, H.H. 1913).

Cuando el antígeno se encuentra con su anticuerpo en la - célula específicamente sensibilizada, puede suceder que el e-- fecto inmediato sea un cambio en la dispersión coloidal de la estructura celular (Dale, H.H. 1913); en forma más específica Doerr (1954) postula que la interacción del antígeno con el -- anticuerpo induce una alteración en la membrana celular. Esta idea se confirma al estudiar que la porción Fc de un anticuer-- po homocitotrópico, induce un cambio conformacional en la mem-- brana cuando dicho anticuerpo reacciona con el antígeno (Roitt, I.M. 1973).

MATERIAL Y METODOS

3.1 Animales

Se utilizaron cobayas vírgenes de 250-300 g de peso, que fueron ovariectomizadas (Fig. 1) una semana antes del experimento. Durante esta semana fueron sometidas a diferentes tratamientos con estrógenos:

1) Castradas (♀): Son animales que recibieron una dosis de estradiol de mantenimiento en el momento de la castración.

2) Estrogenizadas (♀): Son animales que recibieron dos dosis de estradiol; la primera en el momento de la castración y la segunda al quinto día, o sea 48 hrs. antes del experimento (Hermansen, K. 1961).

3) Normales (♀): Son animales que no recibieron ningún tratamiento.

Al término de este período, se sacrificó al animal, se perfundió con Ringer Krebs y se le extrajo el útero y la traquea.

La secuencia de obtención de las preparaciones se presenta en la Fig. 2. Preparaciones de dos anillos traqueales se utilizaron como controles.

3.2 Soluciones

1) Ringer Krebas:	Composición	
	Na ⁺	144.8 mmol/l
	K ⁺	5.1 mmol/l
	Ca ⁺⁺	1.2 mmol/l
	Mg ⁺⁺	1.18 mmol/l

	Cl^-	126.4 mmol/l
	$\text{SO}_4^{=}$	1.18 mmol/l
	HCO_3^-	24.8 mmol/l
	$\text{HPO}_4^{=}$	1.1 mmol/l
2) Histamina:	5.4×10^{-6} M	
3) Adrenalina:	1.8×10^{-5} M preparada con una solución de 200 $\mu\text{g/ml}$ de ácido ascórbico para evitar su oxidación.	
4) Noradrenalina:	5.9×10^{-6} M	
5) Estrógenos:	1 $\mu\text{g/g}$ de peso (Hermansen, K. 1961)	
6) Seroalbúmina bovina (BSA):	10 $\mu\text{g/ml}$	
7) Antiseroalbúmina bovina (BSA):	15 $\mu\text{g/ml}$ Proteína (dil. 1:300) 1.5 $\mu\text{g/ml}$ Proteína (dil. 1:3000)	

3.3 Diseño de alergización "in vitro"

Las tiras uterinas se incubaron en grupos de tres en las dos diferentes concentraciones de anticuerpos, lo mismo que las traqueas control. La incubación se hizo a 4° C durante toda la noche (Hartley, P. 1939).

3.4. Instrumentos de registro.

Como se puede ver en la Fig. 3, el sistema consta de manera global de un captador, un amplificador y un graficador. En este último es donde se observa la respuesta.

3.5. Registro.

Las preparaciones ya incubadas se colocaron en los dispositivos (Fig. 4) de registro. Se les agregó Ringer Krebs, el cual

previamente se equilibró con una mezcla de gas que contiene -- 95% O_2 y 5% de CO_2 , y a una temperatura aproximada de $37^\circ C$. - El volumen de Ringer Krebs en el baño fue de 10 ml.

Se calibró el aparato y a las preparaciones se les dio -- tensión (parte superior de la Fig. 5). Posteriormente se adicionaron los autacoides, individuales o en mezclas, según un -- diseño factorial de experimentos (Tabla 1). Las dosis de fármacos administradas, fueron dosis medias calculadas en experimentos previos. En la parte inferior de la Fig. 5 se presenta el tipo de respuesta esperada.

3.6. Diseño para experimentos de alergia experimental.

La cantidad de antígeno adicionada fue constante en todas las preparaciones.

3.7. Diseño factorial de experimentos.

Un diseño factorial de experimentos es aquel que se plantea de tal forma, que los resultados pueden obtenerse y tabularse cuando mas de un factor se hace variar simultáneamente, dentro de una estructura combinatoria de un conjunto de experimentos (Fisher, R.A. 1951). El sistema factorial puede aplicarse a muy diversos casos, por ejemplo para estudiar experimentalmente los efectos de la variación de los componentes de una mezcla con "n" ingredientes. La mezcla puede ser un producto industrial, un alimento o bien fármacos.

El diseño factorial ofrece las siguientes ventajas:

1) Las pruebas aportan información de los efectos de cada uno de los ingredientes.



2) Provee información, con igual exactitud, de posibles - interacciones de dos o mas factores.

3) Las conclusiones derivadas tienen mayor poder de corroboración que aquellas que se obtienen de la experimentación en la que cada componente se hace variar individualmente y los -- otros se mantienen constantes, pues se da lugar a inferencias aplicables de un universo del discurso más amplio.

Para esclarecer mejor qué es el diseño factorial, se cita el siguiente ejemplo tomado del libro de W.J.Reichmann "Use -- and Abuse of Statistics":

Proceso	Operadores			Total
	1	2	3	
A	10	12	9	31
B	9	10	8	27
C	9	11	7	27
Total	28	33	24	85

Cada proceso es llevado a cabo por cada operador. Los re-- sultados se evalúan con algún parámetro, y se tabulan:

En las hileras, los resultados del proceso.

En las columnas, los resultados del operador.

Por ejemplo, el operador 2 obtuvo consistentemente mejo-- res resultados que los otros. El proceso A es mejor que el B y el C.

Las traqueas se utilizaron tanto para control con autacoi-- des como con antígeno.

Se consideraron los siguientes efectos:

- 1) Variación en tensión.
- 2) Variación de la frecuencia de la actividad contráctil rítmica.
- 3) Variación de la amplitud de las contracciones espontáneas.

TABLA 1. INGREDIENTES ADMINISTRADOS (1) O NO ADMINISTRADOS (0) A LAS PREPARACIONES EN LAS OCHO MEZCLAS POSIBLES, SEGUN UN DISEÑO FACTORIAL DE EXPERIMENTOS.

NOMBRE DE LA MEZCLA	CONTENIDO DE LA MEZCLA		
	HISTAMINA	ADRENALINA	NORADRENALINA
t ₀	0	0	0
t ₁	0	0	1
t ₂	0	1	0
t ₃	0	1	1
t ₄	1	0	0
t ₅	1	0	1
t ₆	1	1	0
t ₇	1	1	1

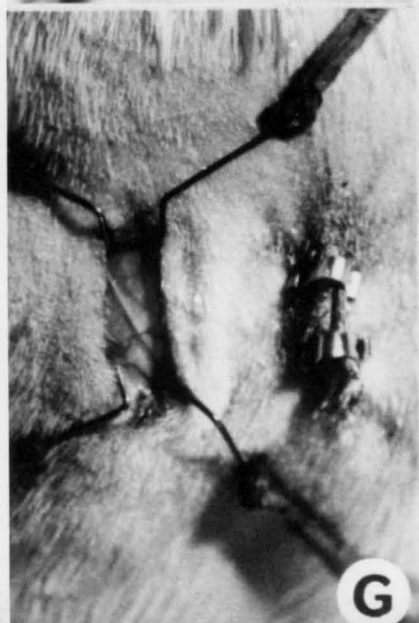
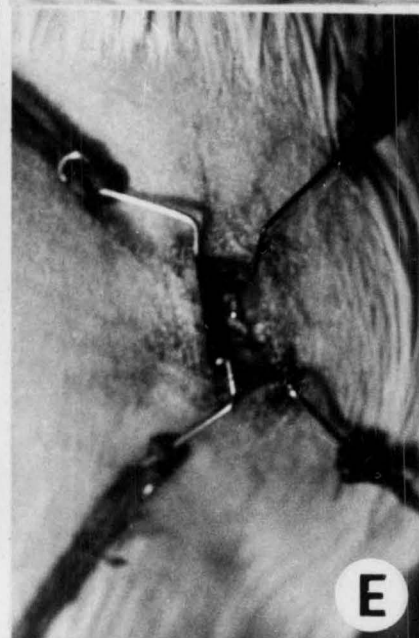
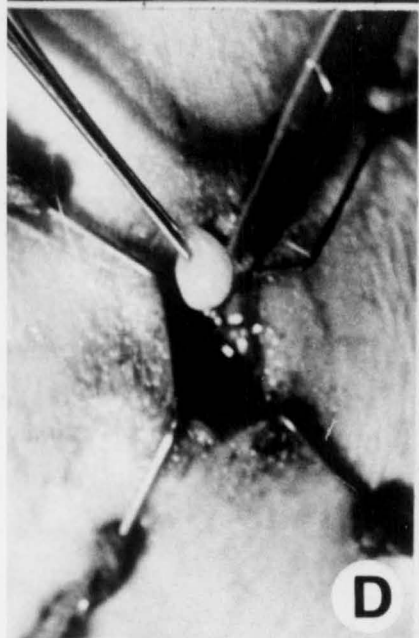
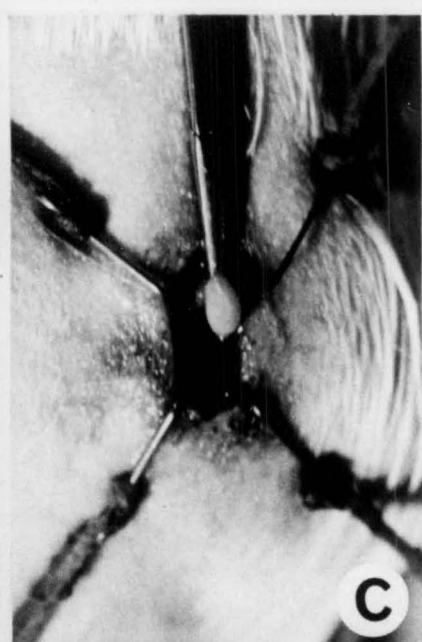
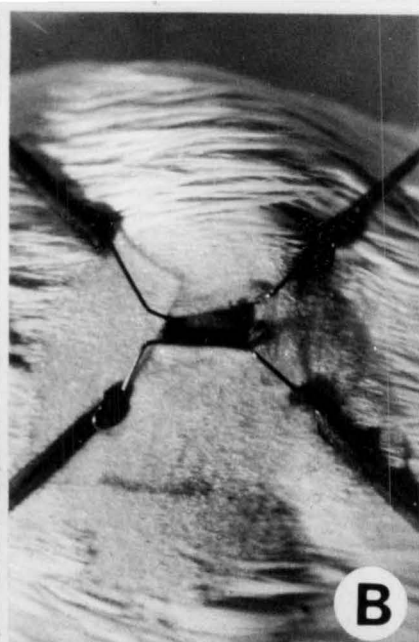
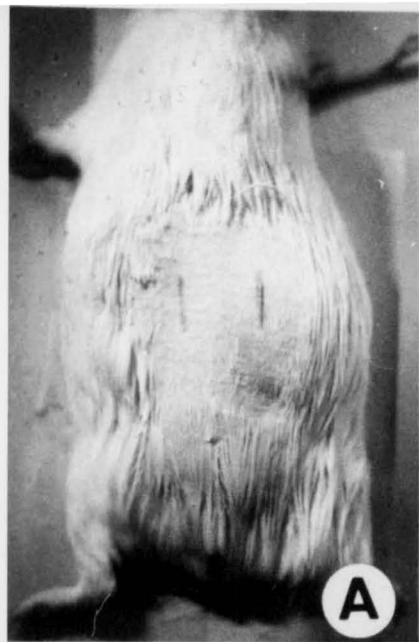


Figura 1. Secuencia de ovariectomización de los animales.

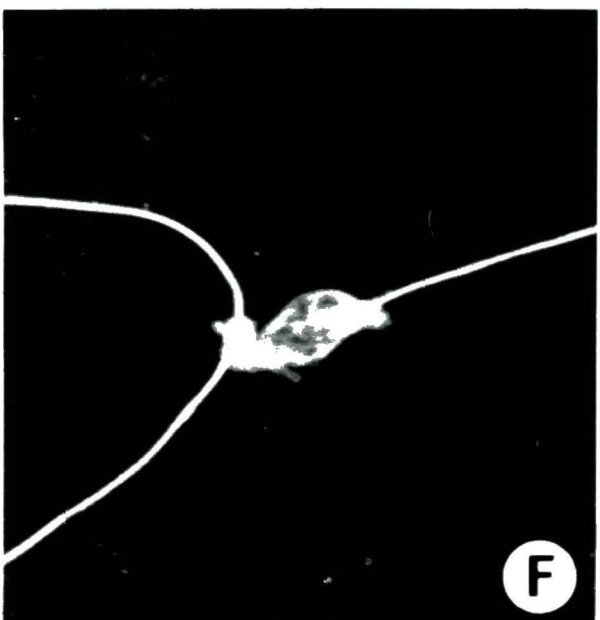
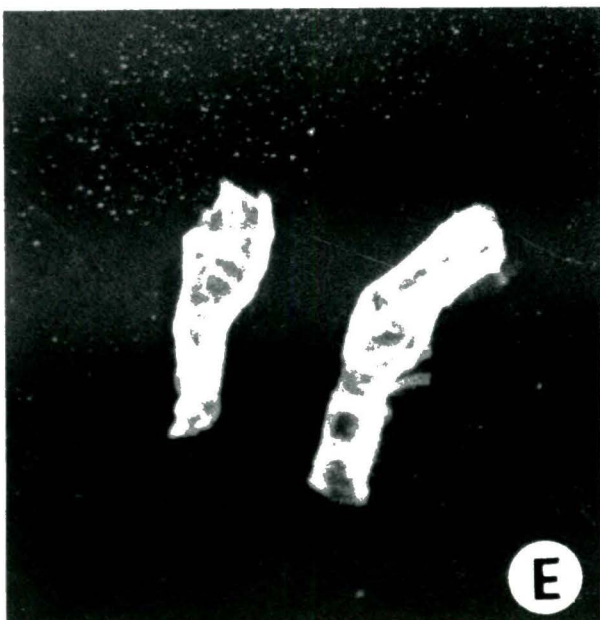
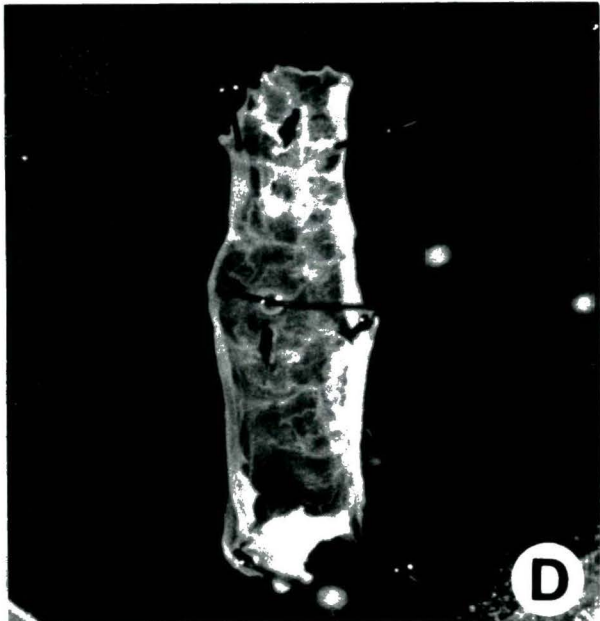
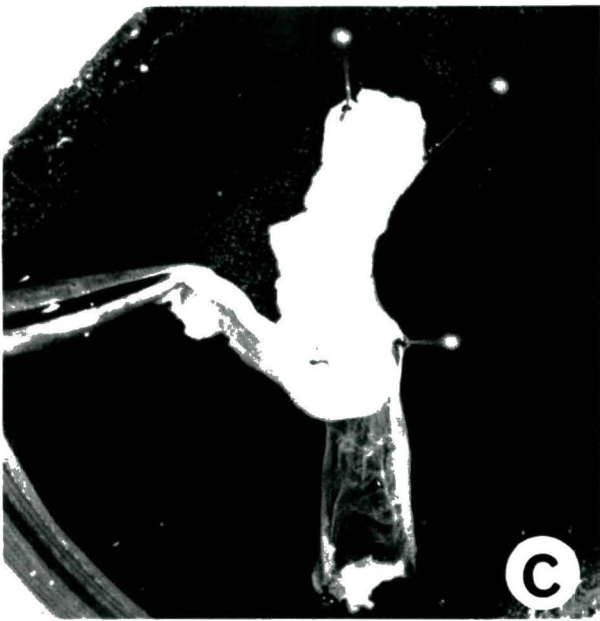
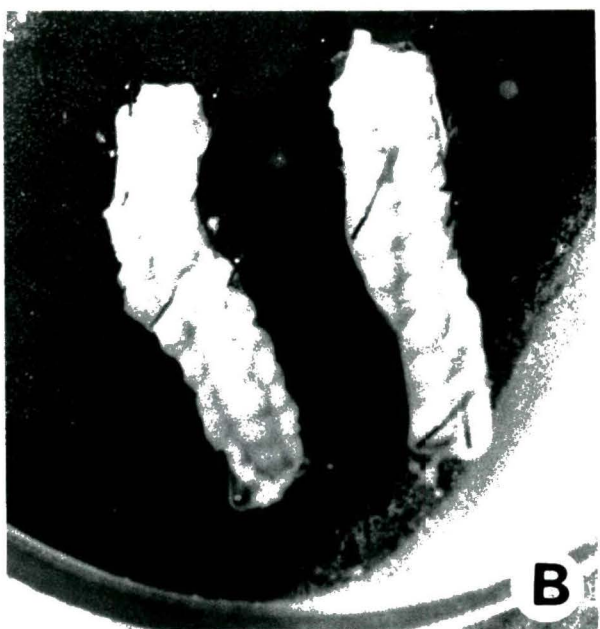
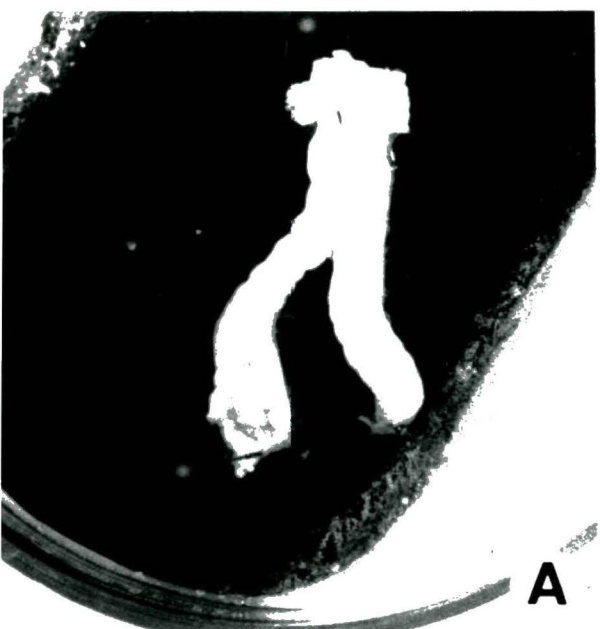
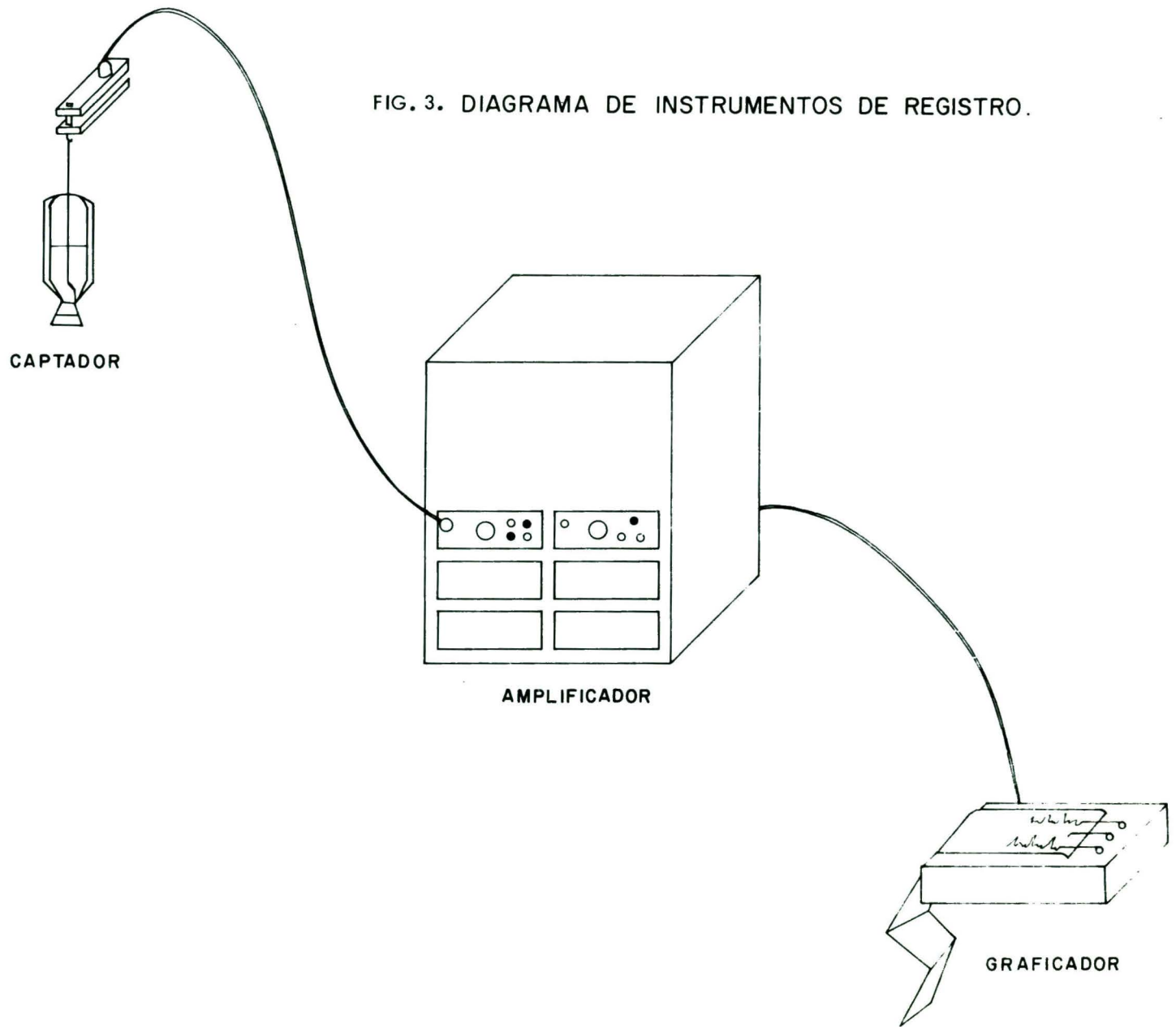


Figura 2. A a E: Secuencia de obtención de preparaciones de útero. F: Ejemplo del montaje de la tira uterina para su registro.

FIG. 3. DIAGRAMA DE INSTRUMENTOS DE REGISTRO.



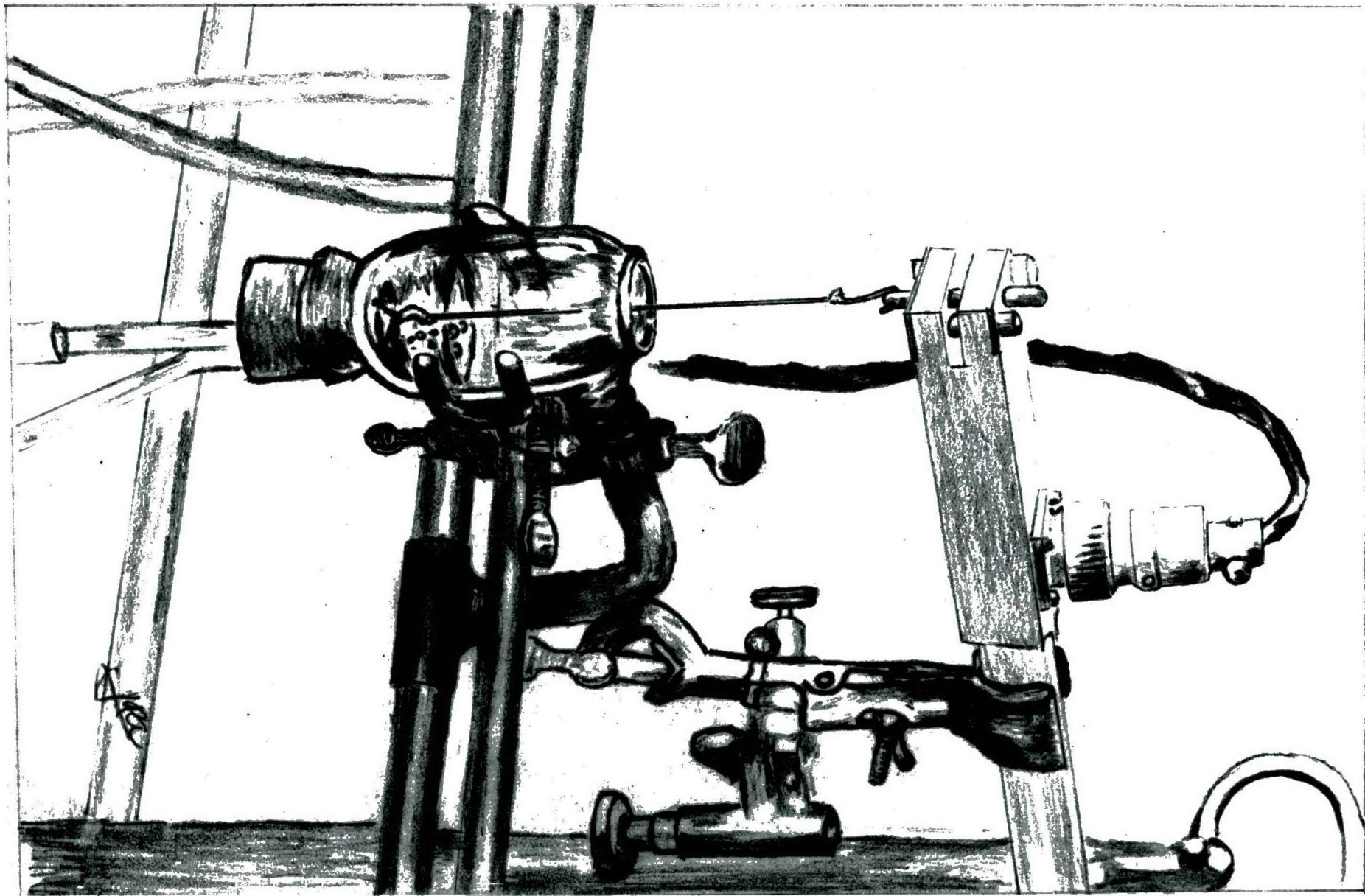
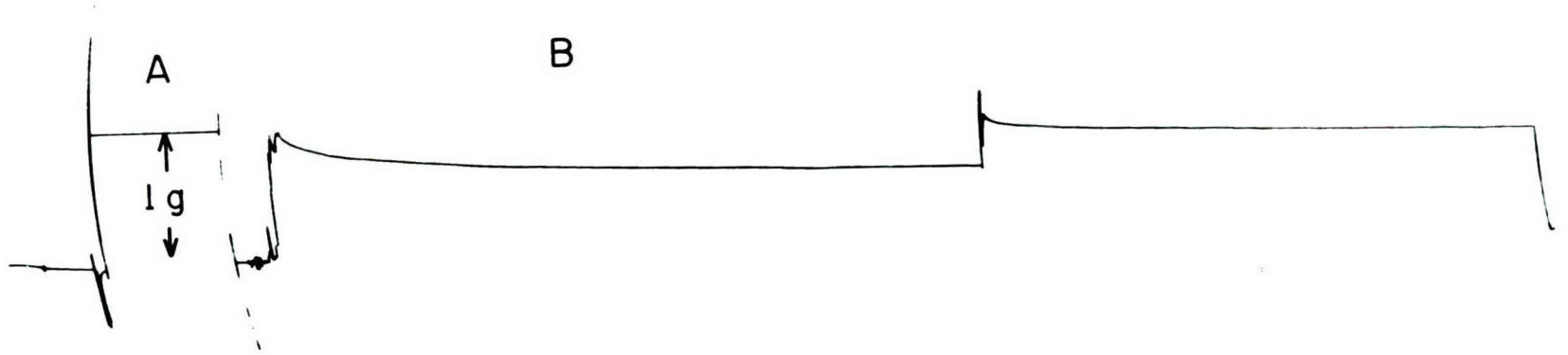
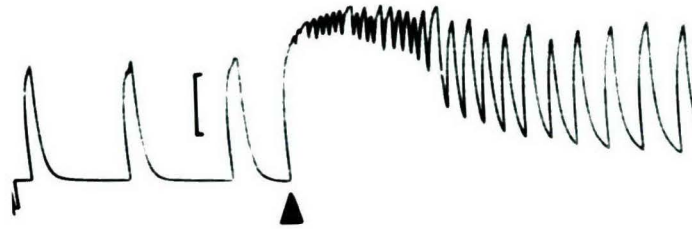


Figura 4. Dispositivo de Registro.

A CALIBRACION DEL APARATO
B TENSION AL MUSCULO



RESPUESTA TIPO



1 min

Figura 5. Parte superior: A Calibración del aparato, la línea vertical significa la calibración (1 g). B Aplicación de tensión al músculo.

Parte inferior: Tipo de respuesta que se obtiene. El triángulo oscuro (▲) indica el momento de la administración de la dosis; la línea vertical - al lado izquierdo significa la calibración (1 g). La velocidad de registro se indica en la parte inferior al lado derecho.

RESULTADOS

A fin de evitar la repetición de algunas palabras, se les denominó de la siguiente forma:

Histamina (H)

Adrenalina (A)

Noradrenalina (N)

Utero procedente de un animal normal (O)

Utero procedente de un animal castrado (C)

Utero procedente de un animal estrogenizado (E)

Tensión (T)

Frecuencia de la actividad contráctil rítmica (F)

Amplitud de las contracciones espontáneas (L)

4.1 Efectos farmacológicos

Los datos obtenidos fueron primeramente arreglados en una - tabla de incidencia de respuestas de aumento, respuestas nulas - y respuestas de disminución en (T), (L) y (F), por efecto de la administración de los diferentes autacoides, según diversas condiciones estrales. La Tabla 2 ejemplifica este arreglo.

Se hizo un análisis estadístico de estos resultados mediante la prueba de χ^2 (Tabla 4).

Con este análisis de los datos, se encontró lo siguiente:

- 1) (H) induce (T) en la circunstancia (O), en la circunstancia - (C) y en la circunstancia (E).
- 2) (H) induce (F) en la circunstancia (E).
- 3) (N) induce (L) en la circunstancia (E).
- 4) (A) induce (L) en la circunstancia (O) y en la circunstancia (C).

- 5) (A) induce (F) en la circunstancia (O) y en la circunstancia (C).

Estos resultados se presentan esquematizados en la parte derecha de la Fig. 7.

La Fig. 8 nos muestra las respuestas tipo causadas por la administración de (H), (A) y (N).

4.2 Potenciaciones

Se hicieron pruebas estadísticas de grados para analizar la interacción de los fármacos, según un diseño factorial de experimentos (ver Material y Métodos). Se compararon los resultados en (T), (L) y (F) de (O), (C) y (E):

- a) H vs. H-A
- b) A vs. H-A
- c) H vs. H-N
- d) N vs. H-N
- e) A vs. A-N
- f) N vs. A-N
- g) A vs. N
- h) A vs. H
- i) N vs. H

Este análisis estadístico se ejemplifica en la Tabla 3.

En base a esto, se obtuvo lo siguiente:

- 1) A y N potencian sus efectos T en la circunstancia O y en la circunstancia C.
- 2) A y H potencian sus efectos L en la circunstancia E.
- 3) A y H potencian sus efectos F en la circunstancia O y en la circunstancia C.

- 5) N y H potencian sus efectos F en la circunstancia O y en la -
circunstancia C.
- 6) N y H potencian sus efectos L en la circunstancia O, en la --
circunstancia C y en la circunstancia E.

Estos resultados se presentan esquematizados en la parte izquierda de la Fig. 7.

Las respuestas tipo de potenciación se observan en la Fig. 9.

4.3 Respuestas alérgicas

Se midió la variación de las respuestas en T y L de los úteros en las diversas condiciones estrales y a diferentes concentraciones de anticuerpos (ver Material y Métodos).

Los datos obtenidos se transformaron a la forma Rg/Rh tal -
que Rg=respuesta (g) al antígeno y Rh= respuesta (g) a H. Los -
resultados transformados se sometieron a un análisis estadístico
común (Tabla 5) y se les efectuó la prueba "t" de student (Tablas
6,7).

Con estos datos se pudo comprobar que la reactividad anafiláxica del músculo se incrementa como consecuencia de la estrogenización de los animales castrados; y que disminuye en los castrados no estrogenizados con respecto a los normales.

Las respuestas tipo de la reacción anafiláxica se presentan en la Fig. 10.

TABLA 2. NUMERO DE RESPUESTAS DE AUMENTO (+1), DISMINUCION (-1) O NULAS (0) EN TENSION, AMPLITUD Y FRECUENCIA DE CONTRACCIONES RITMICAS QUE SE PRODUCEN COMO EFECTO DE LA ADMINISTRACION DE HISTAMINA SEGUN DIVERSAS CONDICIONES ESTRALES.

	HISTAMINA			NO HISTAMINA			TIPO DE ANIMAL
	E f e c t o			E f e c t o			
	+1	0	-1	+1	0	-1	
Tensión	24	0	0	0	6	18	NORMAL
Amplitud	0	0	24	0	6	18	
Frecuencia	9	1	14	0	10	14	
Tensión	28	0	4	10	11	11	CASTRADO
Amplitud	12	4	16	3	9	20	
Frecuencia	26	0	6	18	13	1	
Tensión	24	0	0	15	9	0	ESTROGENIZADO
Amplitud	20	3	1	14	7	3	
Frecuencia	24	0	0	8	10	6	

TABLA 3. GRADOS DE LOS EFECTOS DE LA INTERACCION HISTAMINA-ADRENALINA VS. HISTAMINA EN ANIMAL ESTROGENIZADO.

TENSION			AMPLITUD			FRECUENCIA		
Exp. No.	H.	H.A.	Exp. No.	H.	H.A.	Exp. No.	H.	H.A.
1	2	1	1	1	2	1	2	1
2	2	1	2	1	2	2	2	1
3	2	1	3	1	2	3	2	1
4	1.5	1.5	4	1	2	4	2	1
5	2	1	5	1	2	5	2	1
6	1	2	6	1	2	6	2	1

En cada hilera, 1 significa el efecto de menor importancia y 2 el de menor importancia.

TABLA 4. SIGNIFICACION ESTADISTICA DE LOS EFECTOS ATRIBUIBLES A LOS AUTACOIDES Y A MEZCLAS DE ESTOS EN UTEROS EN LAS CONDICIONES ESTRALES QUE SE INDICAN Y SEGUN SE INFIERE DE LOS RESULTADOS DE UN DISEÑO FACTORIAL DE EXPERIMENTOS.

TIPO DE ANIMAL	ACCIONES INDIVIDUALES E INTERACCIONES.	TENSION		AMPLITUD		FRECUENCIA	
		χ^2	P<	χ^2	P<	χ^2	P<
Normal Castrado Estrogenizado	Histamina	33.84	0.005	2.45	0.25	16.36	0.005
		22.08	0.005	7.77	0.025	0.21	0.75
		4.16	0.05	2.02	0.25	13.48	0.005
Normal Castrado Estrogenizado	Adrenalina	0.74	0.5	2.45	0.25	0.626	0.5
		15.53	0.005	2.85	0.25	3.44	0.1
		0.452	0.5	0.8	0.5	0.118	0.75
Normal Castrado Estrogenizado	Noradrenalina	0.76	0.5	2.45	0.25	1.23	0.75
		2.76	0.5	2.52	0.5	2.3	0.25
		4.16	0.05	6.86	0.01	0.118	0.75
Normal Castrado Estrogenizado	Histamina-adrenalina	10.22	0.005	0.364	0.75	5.83	0.025
		0.286	0.75	0.654	0.5	2.96	0.1
		0.839	0.5	2.934	0.1	3.98	0.05
Normal Castrado Estrogenizado	Histamina-noradrenalina	10.18	0.005	0.364	0.75	4.38	0.05
		7.85	0.01	0.0467	0.9	2.74	0.1
		0.839	0.5	2.934	0.1	3.98	0.05
Normal Castrado Estrogenizado	Adrenalina-noradrenalina	0.253	0.75	0.364	0.75	1.85	0.25
		0.724	0.5	0.0469	0.9	0.728	0.5
		0.839	0.5	0.823	0.5	0.442	0.75

TABLA 5. MEDIAS (\pm DESVIACION STANDARD) DE LOS COCIENTES DE LA FORMA Rg/Rh, TAL QUE Rg=RESPUESTA (g) AL ANTIGENO (10 μ g/ml) Y Rh=RESPUESTA (g) A LA HISTAMINA (1 μ g/ml) DE UTEROS EN DIVERSAS CONDICIONES ESTRALES Y ALER- GIZADOS IN VITRO CON ANTISEROALBUMINA BOVINA A LAS CONCENTRACIONES QUE SE INDICAN.

CONCENTRACION DE ANTICUERPOS (μ g/ml Proteína)	ESTROGENIZADO	CASTRADO	NORMAL
TENSION			
15	0.546 \pm 0.22	0.339 \pm 0.24	0.268 \pm 0.19
1.5	0.304 \pm 0.12	0.462 \pm 0.67	0.283 \pm 0.14
AMPLITUD			
15	5.81 \pm 5.23	0.823 \pm 4.85	-1.03 \pm 1.19
1.5	3.87 \pm 5.46	0.580 \pm 1.94	-1.94 \pm 3.51

TABLA 6 . SIGNIFICACION ESTADISTICA DE LOS EFECTOS EN TENSION ATRIBUIBLES AL ANTI-GENO EN UTEROS EN DIVERSAS CONDICIONES ESTRALES Y ALERGIZADOS IN VITRO CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTICUERPOS*.

	n-1	\bar{X}	S \bar{X}	Prueba t	Significación
a ₀ vs. a ₁	27	0.39	0.09	0.693	-----
b ₀ vs. b ₁	15	0.43	0.05	2.78	P<0.05
c ₀ vs. c ₁	11	0.27	0.05	0.146	-----
a ₀ a ₁ vs. b ₀	35	0.42	0.07	0.882	-----
a ₀ a ₁ vs. b ₁	35	0.37	0.07	0.592	-----
c ₀ c ₁ vs. b ₀	19	0.38	0.05	3.161	P<0.01
c ₀ c ₁ vs. b ₁	19	0.29	0.03	0.426	-----
a ₀ a ₁ vs. c ₀ c ₁	39	0.35	0.06	0.93	-----













* Castrado, a; estrogenizado, b; normal, c; subíndice 0, 15 µg/ml (Proteína) de antiserioalbúmina bovina en conejo; subíndice 1, 1.5 µg/ml (Proteína) de antiserioalbúmina bovina en conejo.

TABLA 7. SIGNIFICACION ESTADISTICA DE LOS EFECTOS EN AMPLITUD ATRIBUIBLES AL ANTIGENO EN UTEROS EN DIVERSAS CONDICIONES ESTRALES Y ALERGIZADOS IN VITRO CON DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ANTICUERPOS*.

	n-1	\bar{X}	$S\bar{X}$	Prueba t	Significación
a_0 vs. a_1	27	0.73	0.74	0.157	-----
b_0 vs. b_1	15	4.84	1.31	0.726	-----
c_0 vs. c_1	11	-1.41	0.68	0.646	-----
a_0a_1 vs. b_0b_1	43	2.22	0.73	2.99	P<0.005
a_0a_1 vs. c_0c_1	39	0.09	0.57	1.797	-----
b_0b_1 vs. c_0c_1	27	2.16	0.99	3.95	P<0.001

* Castrado, a; estrogenizado, b; normal, c; subíndice 0, 15 $\mu\text{g/ml}$ (Proteína) de antiserualbúmina bovina en conejo; subíndice 1, 1.5 $\mu\text{g/ml}$ (Proteína) de antiserualbúmina bovina en conejo.










POTENCIACIONES SIGNIFICATIVAS

	A	N	H
A		 	  
N	 		    
H			

- AMPLITUD
- ◐ TENSION
- FRECUENCIA

FIG. 7.

EFFECTOS DE AUTACOIDES SIGNIFICATIVOS

	A	N	H
♀	 		
♀			 
♀	 		

- ▭ AMPLITUD
- ▨ TENSION
- ▬ FRECUENCIA

Figura 7. Extremo derecho: Efectos de autacoides. Hilera: H significa histamina, A adrenalina, N noradrenalina. Columna: ♀ representa normal, ♂ castrado, ♀_{est} estrogenizado. El || significa el efecto mas importante. Extremo izquierdo: Potenciaciones. Hilera y Columna: H significa histamina, A adrenalina, N noradrenalina. ♀ Animal normal, ♂ animal castrado, ♀_{est} animal estrogenizado.

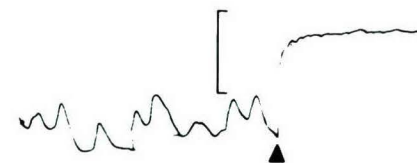
EFFECTOS FARMACOLOGICOS

ESTROGENIZADO

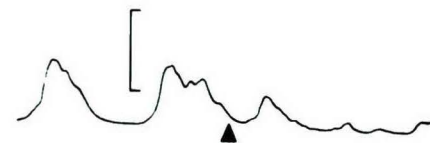
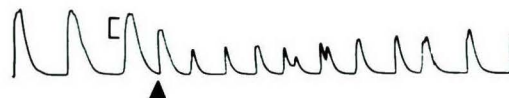
CASTRADO

NORMAL

HISTAMINA

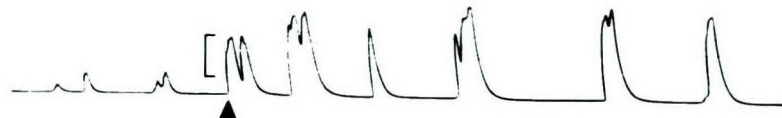


DRENALINA



DRADRE

ALINA



1 min

Figura 8. Respuestas tipo de efectos farmacológicos. En la hilera superior se indica el estado estral del animal; en la columna del extremo izquierdo se - indican los fármacos. A la izquierda de cada trazo se observa la calibra--ción (1 g). El triángulo oscuro -- (▲) indica el momento de la administración de la dosis. La velocidad de registro se muestra en la parte inferior, en el extremo derecho.

POTENCIACIONES

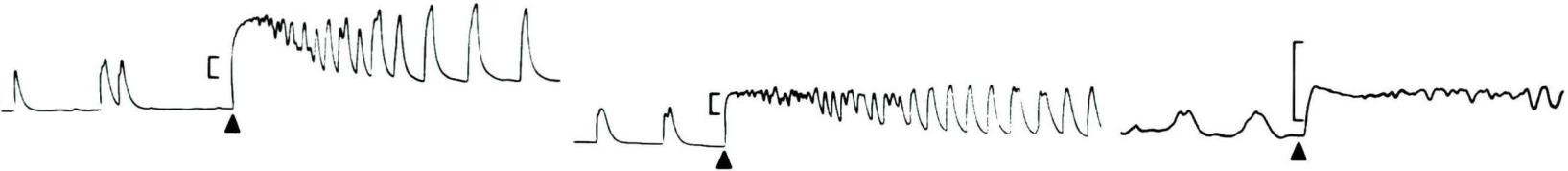
ESTROGENIZADO

CASTRADO

NORMAL

HISTAMINA -

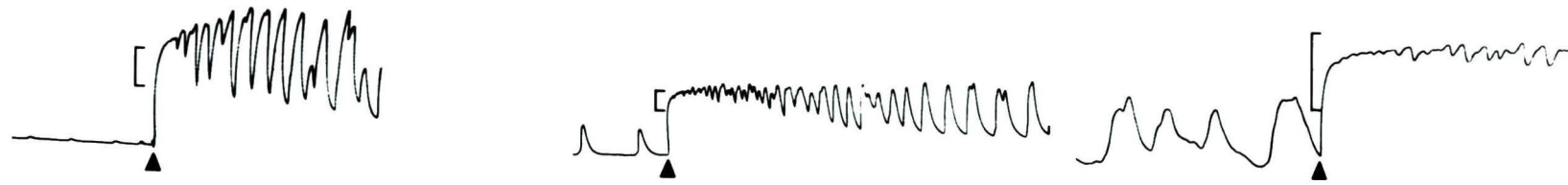
ADRENALINA



HISTAMINA -

NORADRENA

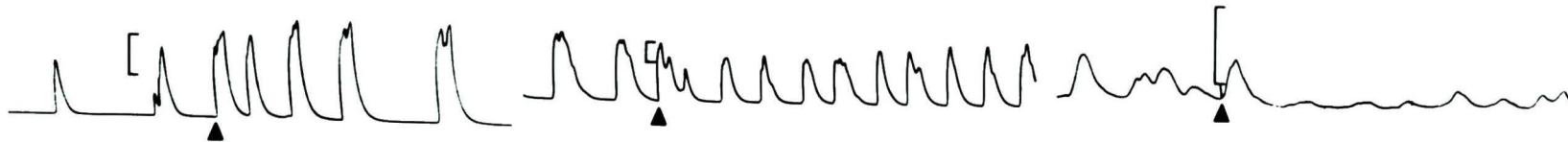
LINA



ADRENALINA -

NORADRENA

LINA



1 min

Figura 9. Respuesta tipo de potenciaciones. En la hilera superior se indica el estado estral del animal, en la columna - del extremo izquierdo se indica la interacción de los fármacos. A la iz--quierda de cada trazo se observa la -calibración (1 g). El triángulo osouro (▲) indica el momento de la administración de la dosis. La velocidad de registro se señala en la parte inferior, en el extremo derecho.

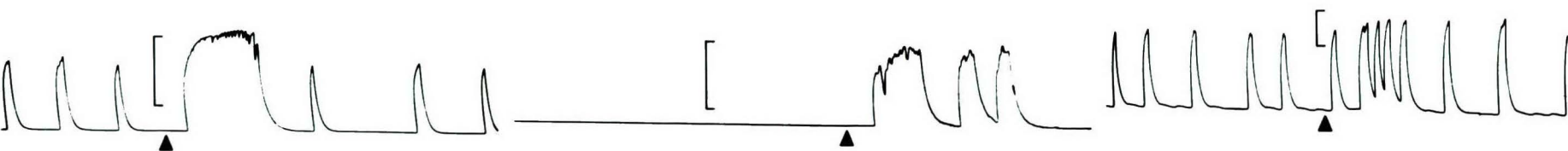
RESPUESTAS ALERGICAS

ESTROGENIZADO

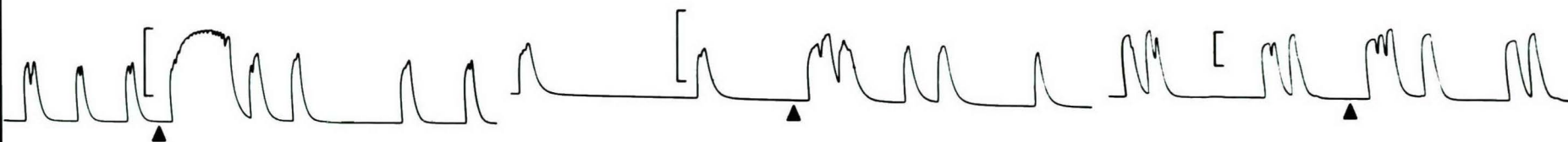
NORMAL

CASTRADO

1:300



1:3000



1 min

Figura 10. Respuestas alérgicas representativas. En la hilera superior se indica el estado estral del animal. La concentración de anticuerpos se indica en la parte superior izquierda de cada secuencia de trazos. A la izquierda de cada trazo se muestra la calibración (1 g). El triángulo oscuro (▲) indica el momento de la administración de la dosis. La velocidad de registro se señala en la parte inferior, en el extremo derecho.

DISCUSION

Ya Furchgott desde 1955 estudió la potenciación de la respuesta del músculo liso vascular a una droga, como resultado de introducir un segundo fármaco en esta región del músculo. Esta investigación trató de explicar en bases cinéticas el fenómeno, así como la influencia de algunos factores (por ejemplo pH) en la potenciación.

También se sabe que la sensibilidad a la ocitocina es mayor, si existe un tratamiento previo con estrógenos, y que probablemente se deben a un aumento en la afinidad y número de los receptores de ocitocina en el útero (Soloff, M.S. 1975).

Tal vez lo importante de los resultados de este trabajo, - es que indican que la aplicación de autacooides en mezcla a útero y según el estado estral, pueden causar cambios en la tensión y/o en la amplitud y/o en la frecuencia de las contracciones - rítmicas.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos se puede sugerir que la regulación de la tensión, la amplitud y la frecuencia de las contracciones rítmicas del útero es independiente entre sí y que además está incluida por el estado estral.

Mediante los estudios de la reactividad anafiláxica se pudo descartar una de las tres posibilidades planteadas en la Introducción; ésta es que el animal produce anticuerpos sensibilizantes en mayor cantidad. Falta ahora investigar si la reactividad del tejido es mayor y la variación de la cantidad de anticuerpos que se fijan a él, para poder así indagar el papel definitivo de los estrógenos en la reacción anafiláxica.

Sin embargo, no se puede omitir la importancia que posee - la progesterona en todo el estudio, por lo que se pretenden hacer estudios posteriores con esta hormona.

BIBLIOGRAFIA

- Abe, Y. The hormonal control and the effects of drugs and ions on the electrical and mechanical activity of the uterus. In Smooth Muscle. E. Bülbring, F.A. -- Brading, A.W. Jones and T. Tomita editors, ----- Edward Arnold (Publishers) Ltd., London (1970).
- Alonso de-Florida, F. Ideas sobre la excitación celular en la anafilaxia. Acad. Nal. Med. 94 (10): 1027 (1964)
- Alonso de-Florida, F. Historia de los conceptos de receptor y anticuerpo. Acad. Nal. Med. 109 (2): 157 (1975).
- Assem, E.S.K. Adrenergic mechanisms and immediate-type allergy. Clinical Allergy 4: 185 (1974).
- Blyth, D.I. Some effects of histamine in the depolarized rat - uterus. Br. J. Pharmac. 49: 445 (1973).
- Bülbring, E., R. Casteels, and H. Kuriyama. Membrane poten--- tial and ion content in cat and guinea-pig ----- myometrium and the response to adrenaline and -- noradrenaline. Br. J. Pharmac. 34: 388 (1968).
- Bülbring, E. Correlation between membrane potential, apike -- discharge and tension in smooth muscle. J. ---- Physiol. 128: 200 (1955).
- Bülbring, E., A.F. Brading, A.W. Jones, and T. Tomita, editors. Smooth Muscle. Eduard Arnold (Publishers) Ltd. London (1970).
- Chand, N., and P. Eyre. Classification and biological distri-- bution of histamine receptor sub-types. Agents Actions 5 (4): 277 (1975).
- Chernaeva, L., and K. Milenov. Spontaneous activity of the -- uterine horn of guinea-pig in the different ---- phases of the oestral cycle. Acta Physiol. --- Pharmacol. Bulg. 1:34 (1974).
- Clark, A.J. The mode of action of drugs on cells. Arnold, -- London (1933).
- Dale, H.H. The anaphylactic reaction of plain muscle in the - guinea-pig. J. Pharmacol. 4: 167 (1913).
- Dale, H.H. Royal Society Croonian Lecture. The biological - significance of anaphylaxis. Proc. Roy. Soc. -- (Biol.) 91: 126 (1920).

- Del Castillo, J. Sobre la naturaleza de los receptores sinápticos. Acad. Nal. Med. 98(3): 393 (1968).
- Doerr, R. Las investigaciones sobre la inmunidad. La anafilaxia (segunda parte). Madrid, Revista de Occidente. p. 7. (1954).
- Drill, V.A., editor. Pharmacology in Medicine. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, Toronto, London (1954).
- Evans, D.H.L., H.O. Schild, and S. Thesleff. Effects of drugs on depolarized plain muscle. J. Physiol. 143: 474 (1958).
- Evans, D.H.L., and H.O. Schild. Mechanism of contraction of smooth muscle by drugs. Nature, Lond. 180: 341 (1957).
- Fisher, R.A. The Design of Experiments. Hafner Publishing Co. New York (1951).
- Furchgott, R.F. The pharmacology of vascular smooth muscle. Pharmacol. Revs. 7: 183 (1955).
- Greeff, K., and P. Holtz. Uber die Uteruswirkung des adrenalins und arterenols. Ein beitrage zum problem der uterus innervation. Arch. Int. Pharmacodyn. 88: 228 (1951)
- Hartley, P. Passive sensitization in vitro. Congr. Int. Microbiol. 3: 343 (1939).
- Hermansen, K. The effect of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on the guinea-pig uterus. Brit. J. Pharmacol. 16: 116 (1961).
- Hinke, J.A.M. Calcium requirements for noradrenaline and high potassium ion contraction in arterial smooth muscle. In Muscle. W.M. Paul, E.E. Daniel, C.M. Kay and G. Mockton, editors. Pergamon Press, Oxford (1965).
- Joiner, P.D., M. Wall, L.B. Davis, and F. Hahn. Role of amines in anaphylactic contraction of guinea-pig isolated smooth muscle. J. Allergy Clin. Immunol. 53 (5): 261 (1974).
- Koroza, G.S., and A.N. Kudrin. The pharmacology of alpha-adrenoceptors of the uterus. Farmakol. Tosikol. 37 (1): 44 (1974).
- Kuriyama, H. The effect of progesterone and oxytocin on the mouse myometrium. J. Physiol. 159: 26 (1961).

- Langley, J.N. On the reaction of cells and of nerveendings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. *J. Physiol.* 27: 374 (1905).
- Lichtenstein, L.M., and A.G. Osler. Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena. IX. Histamine ---- release from human leukocytes by ragweed pollen - antigen. *J. Exp. Med.* 120: 507 (1964).
- Magaribuchi, T., and T. Osa. Effects of catecholamines on ---- electrical and mechanical activities of the ---- pregnant mouse myometrium. *Jap. J. Physiol.* 21: 627 (1971).
- Marshall, J.M. Relation between the ionic environment and the action of drugs on the myometrium. *Fedn. Proc.* -- 27 (1): 115 (1968).
- Miller, J.W. Adrenergic receptors in the myometrium. *Ann. --- N.Y. Acad. Sci.* 139: 788 (1967).
- Mironneau, J. Excitation-contraction coupling in voltage ----- clamped uterine smooth muscle. *J. Physiol. (Lond)* 233 (1): 127 (1973).
- Mohme-Lundholm, E. Mechanism of relaxing effect of adrenaline on smooth muscle. *Acta Physiol. Scand. (Supp. - 108)*. 29: 1 (1953).
- Mongar, J.L., and H.O. Schild. The effect of calcium and pH on the anaphylactic reaction. *J. Physiol.* 140: 272 - (1958).
- Mongar, J.L., and H.O. Schild. Cellular mechanisms in anaphy-- laxis. *Physiol. Rev.* 42: 226 (1962).
- Naaktgeboren, C., G.C. Van Der Weyden, P.J. Klopper, C.H. ---- Kroon, A-G. Schoof, and M.A.M. Taverne. Electro- physiological observations of uterine motility -- during the oestrous cycle in sheep. *J. Reprod. - Fertil.* 35 (3): 511 (1974).
- Nesheim, B-J. Comparison of alpha and beta receptor stimula--- tion in the circular and longitudinal muscle of - the oestrogen and progesterone dominated rabbit - uterus. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 34 (4): 295 -- (1974).
- Nickerson, M. New developments in adrenergic blocking drugs. - *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 139: 571 (1967).

- Osa, T., and F. Taga. Electrophysiological comparison of the -
action of oxytocin and carbachol on pregnant ----
mouse myometrium. Jap. J. Physiol. 23: 81 (1973).
- Ozkaragöz, K. Quantitative experiments on the effect of estrogen on the response of guinea-pig ileum and ----
uterus to specific antigens. Acta Allergologica
25: 271 (1970).
- Peiper, U. Activation of vascular smooth muscle of rat aorta
by noradrenaline and depolarization: two different
mechanisms. Pflugers. Archiv. (Eur. J. Physiol)
330 (1): 74 (1971).
- Reichmann, W.J. Use and abuse of Statistics. Penguin Books --
Ltd., Harmondsworth, Middlesex, England (1961).
- Roitt, I.M. Essential Immunology. 4°. Blackwell Scientific --
Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne
(1973).
- Soloff, M.S. Uterine receptor for oxytocin: effects of estrogen. Biochem. Biophys. Res. Commun. 65 (1): --
205 (1975).
- Thesleff, S. Effects of drugs on smooth and striated muscle. -
In The Structure and Function of Muscle. G.H. --
Bourne, editor, Academic Press, New York and ----
London (1960).