



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**Aportación Técnica al Estudio de la Contractilidad  
Uterina en Animales de Laboratorio**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
BIBLIOTECA - UNAM**

**T E S I S**

**Que para obtener el título de  
Médico Veterinario Zootecnista  
P r e s e n t a  
José Luis Rebolleda Gené**

**Asesor: M.V.Z. Ciriaco Tista Olmos  
José Cortés Zorrilla**

**México, D.F.**

**1984**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

UNAM  
1984  
R435  
ej. b  
P-t-84-66 b



Asociación Técnica de Estudiantes de la Contratación  
Estados Unidos de América

1 2 3 4 5

Los señores  
Membres Honorarios  
P. J. ...  
José Luis ...

Atentamente,  
José Luis ...

A MIS PADRES

A MI HERMANO

A LAURA DE LA TORRE

# I N D I C E

	PAGINA
RESUMEN	
I. INTRODUCCION	I
I.1 GENERALIDADES	1
I.2 ANTECEDENTES	3
I.3 EL UTERO COMO MODELO EXPERIMENTAL	4
I.3.1 FISILOGIA DEL UTERO	5
II. HIPOTESIS	10
III. OBJETIVOS	11
IV. MATERIAL Y METODOS	12
IV.1 ELABORACION DEL GLOBO	12
IV.2 TECNICA DE IMPLANTACION	13
IV.3 TECNICA DE REGISTRO	19
V. RESULTADOS	22
V.1 VIABILIDAD DEL ANIMAL	22
V.2 REGISTRO POLIGRAFICO	23
V.2.1 EXPERIMENTO 1. Pruebas de relajación	23
V.2.2 EXPERIMENTO 2. Pruebas de contracción	27
V.2.3 EXPERIMENTO 3. Pruebas de relajación-contracción.	28
VI. CONCLUSIONES	34
VII. LITERATURA CITADA	37

## RESUMEN

Recientemente se ha considerado a la motilidad uterina como buen modelo experimental para el estudio farmacológico de diferentes compuestos, principalmente hormonas, compuestos oxi-tóxicos y diferentes agonistas y antagonistas adrenérgicos y noradrenérgicos, ya que la motilidad uterina se considera un sistema con parámetros bien definidos lo que facilita estudios farmacológicos, por lo cual en este trabajo se propone una nueva técnica de implantación de un globo intrauterino para el registro de la contractilidad de este músculo liso in vivo que sea fácil de lograr, a un bajo costo y que sea confiable en los resultados, que consiste en elaborar un globo a partir de un tubo de silastic, implantándolo en el cuerno uterino izquierdo del animal para que permanezca crónicamente, sin observar rechazo; con estos fines se utilizaron 20 ratas Sprague Dawley de 250-300 grs. que fueron intervenidas quirúrgicamente, implantándoles este dispositivo en la porción útero-ovárica, así como una cánula de polietileno en la vena yugular de recha para la administración intravenosa de diferentes compuestos experimentales. Una vez intervenidos se les dió una semana de recuperación y luego, durante 6 semanas consecutivas se realizaron pruebas de contracción-relajación del músculo uterino, administrando

diferentes dosis de oxitocina y adrenalina, obteniendo los resultados en un registro poligráfico. Una vez terminada la fase experimental, se evaluó la viabilidad de los animales así como la confiabilidad de los registros poligráficos obtenidos, concluyendo que esta nueva técnica cumple satisfactoriamente los objetivos trazados, siendo sus principales características:

- 1) Fácil adaptación a animales de experimentación, poco rechazo histológico a la implantación y buena recuperación de los animales sometidos a este procedimiento quirúrgico.
- 2) Confiabilidad en los datos obtenidos por esta técnica.
- 3) Bajo costo de desarrollo, lo que representa facilidad de realizarlo en laboratorios de recursos medios.

## I. INTRODUCCION

### I.1 GENERALIDADES

En las últimas décadas se ha utilizado al útero como modelo experimental, para trabajos de interacción hormonal, estudios farmacológicos y fisiología de músculo liso, ésto, debido a la facilidad con que responde el miometrio de este órgano a diferentes compuestos exógenos. Una técnica muy utilizada para obtener resultados claros y fidedignos, ha sido el registro de presión intraluminal, que consiste en la implantación de un globo expansor en el lumen del útero, para que por ese medio se registren los cambios de presión que producen las contracciones musculares. Comenzó a desarrollarse en la década de los sesentas por Csapo y Greenwald. (6,12)

Esta técnica consiste en la inserción, a nivel del cervix, de un globo fabricado en hule latex, unido a un tubo de polietileno que conectado a un transductor que convierte la presión del agua, con la que previamente se infló el globo, en señales eléctricas, las que se pueden registrar en cualquier tipo de fisiógrafo y de esta forma, se obtiene la información de los cambios de presión producidos por las con

tracciones miométriales. (6,12)

En este trabajo se propone una variación al mencionado método, ya que por experiencias anteriores (24), se ha visto que para la elaboración del globo referido anteriormente, si no existen los recursos necesarios para su fabricación, se padecen graves problemas, en el momento de unir la porción de hule latex con el tubo de polietileno, teniendo como consecuencia fugas de presión en la unión.

Este problema se suscita al parecer en otros laboratorios ya que en la revisión bibliográfica realizada al respecto (6,21,23), se aprecia que es necesario solicitar estos globos al Dr. Coutinho en Brasil, quien ha desarrollado correctamente la elaboración de éstos.

Para resolver dicho problema, se propone una modificación a la técnica, la que evita fugas en la unión del globo de latex y el tubo de polietileno; ésta consiste en formar un globo a partir de un tramo de 30 cms. de tubo de silastic de 0.58 pulgadas de diámetro al que se obstruye en un extremo, se moldea un tramo de 1.5 cms. de tal forma que al llenar el tubo con agua, la porción moldeada, toma forma de globo y automáticamente éste forma parte del tubo. La técnica de implantación así como el registro de la presión será igual a la referida por Csapo (6). Una explicación más detallada de esta técnica es proporcionada en la metodología.

## I.2 ANTECEDENTES

[El estudio de las contracciones uterinas se remonta a principios de este siglo cuando Wislocki, en cerdo y Micku-lix Radecki en conejo, practicaban una incisión abdominal, - la que permitía observar las contracciones uterinas.] De es- ta forma, realizaron varios estudios con fármacos. (28) Tiempo [después, se introdujeron técnicas más depuradas con - la utilización de aparatos mecánicos,] como [en 1923,] en que - [Sekinger para sus estudios de contractilidad uterina durante el ciclo menstrual en humano y mono, utilizaron la técnica - in vitro para registro de contracción uterina en un quimógra fo,] para ello [se extirpan los cuernos y se seccionan en va - rias partes, cada una de éstas se sostiene de un transductor de tensión, mismo que convierte fuerza de trabajo en señales eléctricas, las partes seccionadas se mantienen dentro de un baño de solución Ringer, de esta manera, las contracciones - de cada segmento quedan registradas en el quimógrafo (28). Se intentaron otras técnicas para observar las contracciones uterinas in vivo, así Bjork en 1959 comenzó a realizar el mé todo de cineradiografía en conejos, que consistía en tomar - película del útero en un tiempo determinado y al examinarla ] posteriormente, [se contaban las contracciones; esta técnica presentaba un problema que era la imposibilidad de cuantifi- car la magnitud de las contracciones, únicamente la frecuen- cia. (2)]

Actualmente, las técnicas más utilizadas son: la de registro por tensión de tiras de útero, la que presenta una gran ventaja, que es que a partir de un par de cuernos, preferentemente de animales de gran talla o de mujer, es factible aplicarla en gran número de experimentos in vitro.

La otra técnica más utilizada es la que referimos en este trabajo y consiste en el registro de la presión intraluminal, la desventaja que presenta es que si se aplica en grandes especies in vivo sólo se puede realizar el registro durante el período de anestesia quirúrgica.

### I.3 EL UTERO COMO MODELO EXPERIMENTAL

Dado el gran número de estudios fisiológicos, farmacológicos y de interacción hormonal, que se han realizado sobre el útero de casi todas las especies de mamíferos, se han determinado ciertos tipos de respuesta del órgano dentro de parámetros bien definidos, es decir: que el conocimiento para algunas reacciones propias del útero se pueden tomar como modelo para estudios de muchos compuestos experimentales(28). Una de estas respuestas fisiológicas, como ejemplo, es la de la contracción-relajación del miometrio.

Con fines de reforzar la idea, se proponen generalidades sobre la fisiología del útero y en especial sobre el fenómeno de contracción-relajación.

### I.3.1 FISILOGIA DEL UTERO

[El músculo uterino es de tipo liso, presentando un comportamiento diferente al estriado, debido a que [la composición estructural de ambos posee varias diferencias, entre ellas se encuentran las siguientes:

- (a) La concentración de proteínas contráctiles, fosfatos de alta energía y, la actividad de ATPasas de miosina es mucho menor en el músculo liso (4).
- b) El contenido de actinmiosina del miometrio depende directamente de condiciones endócrinas en músculo liso, a diferencia del músculo estriado donde casi no hay regulación endócrina.
- c) En los dos existen filamentos de actina y miosina, pero los del músculo liso no están acomodados de manera ordenada, son más delgados y en menor cantidad que en músculo estriado (19).
- d) El músculo liso necesita menos calcio intracelular, pero más extracelular que el músculo estriado, esto debido a los requerimientos de calcio intracelular que son dependientes de actinmiosina (3).

Conociendo estas diferencias, es importante considerar que el músculo liso tiene funciones específicas que son

muy diferentes a las del músculo estriado, aún cuando los dos sean tejidos contráctiles conformados por proteínas propias para esa función.)

(El fenómeno de contracción - relajación, en el músculo estriado, es provocado por impulsos nerviosos, liberación de acetil-colina en la placa neuromuscular y regulado por calcio, lo que da como resultado un cambio conformacional en las moléculas de actina y miosina.) (El músculo uterino) como ya se mencionó, está regulado endocrinamente, siendo las hormonas neurohipofisiarias (oxitocina, vasopresina) más activas y responsables de la contracción.

(También tiene interacción con hormonas esteroides, principalmente estradiol y progesterona, las que juegan papel importante sobre este músculo durante la preñez,) así mismo, hay otros compuestos que tienen relación con el miometrio, como son prostaglandinas (PGE 2, PGF2) (22) agonistas y antagonistas B adrenérgicos, responsables de la relajación del músculo.) (9).

(Dousa (10) ha propuesto un modelo para explicar el mecanismo de contracción-relajación.)

(La contracción provocada por hormonas neurohipofisiarias, va a estar mediada por iones de calcio, los cuales van a modular un complejo enzimático como lo es el sistema Guanil ciclasa y por medio de un segundo mensajero se producirá la

respuesta fisiológica. La relajación va a ser la activación del sistema enzimático adenil-ciclasa, que al producir adenosin monofosfato cíclico (AMPC) a partir de adenosina trifosfato (ATP) actúa como segundo mensajero, produciendo respuesta; esta respuesta es modulada por agonistas B adrenérgicos.

Por lo anterior, diferentes grupos de investigadores han utilizado este modelo experimental para conocer el mecanismo de acción de diferentes compuestos; a continuación mencionamos algunos de ellos.

COMPUESTO	EFECTO			REFERENCIAS
	RELAJACION	CONTRACCION	NO EFECTO	
ACETIL-COLINA		X		19,27
ADRENALINA	X			1,11,14,15,26
AMPc	X			1,14,17
ANESTESICOS LOCALES	X			8,19
CAFEINA	X			26,27
CALCIO	X	X		3,20
CARBACOL		X		19
ISOPROTERENOL	X			1,14,15,17
GMPc		X		10
NITROGLICERINA	X			8
NORADRENALINA	X			1,11,14,15,28
OXITOCINA		X		5,13,18
PROSTAGLANDINAS		X		3,13,16,22
PROGESTORNA	X			5,21,23
PROPANOLOL	N O	E F E C T O		1,14,15
TEOFILINA	X			26,27

De la misma manera que han sido comprobados estos -  
compuestos con la técnica in vivo de registro de presión in  
traluminal, podrían probarse muchos otros más, por lo que se  
considera de tanta importancia esta técnica.

## II. HIPOTESIS

Con base en los antecedentes se elaborará de manera sencilla, un globo para registrar la contractilidad uterina, éste permanecerá implantado crónicamente dentro del útero, - evitando producir alteraciones patológicas en el animal en - experimentación, durante un período de seis semanas.

## III. OBJETIVOS

a) Implantación quirúrgica de un globo de silastic - en el útero de ratas utilizadas para experimentación.

b) Mantener al animal implantado con el globo durante seis semanas, sin obtener reacciones de rechazo.

c) Obtener información clara, precisa y confiable de esta técnica, mediante experimentos de respuestas del útero con administraciones intravenosas de diferentes dosis de oxitocina y adrenalina.

## IV. MATERIAL Y METODOS

## IV.1 ELABORACION DEL GLOBO

Para la elaboración del globo se utiliza tubo de silastic\* de 20 cms. de largo, en uno de sus extremos se obstruye la luz anudándola. Se moldea el extremo anudado, estirando un tramo de 1 cm., provocando que las paredes del tubo pierdan su resistencia para que al llenarlo con agua bidestilada forme un pequeño globo (Fig. 1), éste se conecta a una jeringa con aguja de calibre #16, con bisel romo a través de la cual se aplica un volumen de agua bidestilada que oscila entre .2 y .5 ml., dependiendo del tamaño del útero que será implantado.)

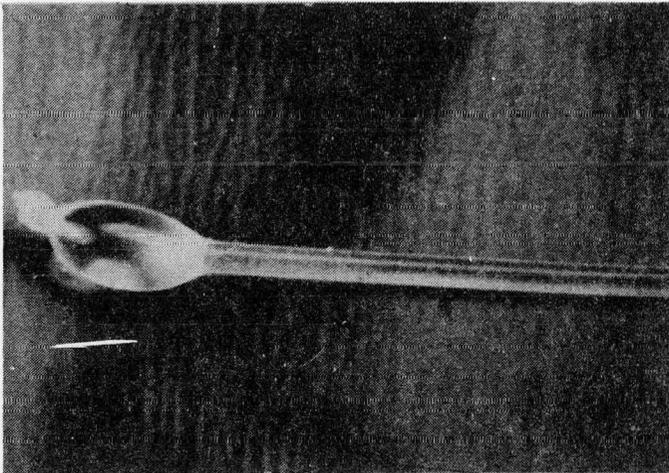


FIG. 1 FORMA QUE TOMA EL TUBO UNA VEZ ANUDADO, MOLDEADO E INFLADO CON AGUA

\* Silastic. Dow Corning (0.58 x 0.077 inch Type A).

#### IV.2 TECNICA DE IMPLANTACION

Se utilizaron 20 ratas de la cepa Sprague Dawley de - 250 a 300 grs. de peso, a las que mediante cirugía se les implantó el globo antes descrito.

El instrumental quirúrgico para estos casos es el bá- sico, previamente esterilizado y colocado en un riñón con so- lución de benzalconio y nitrito de sodio al 1%\*.

Se inyectó intramuscularmente 0.20 ml. de Droperidol\* por cada 250 grs. de peso para tranquilizar al animal, cinco minutos más tarde se aplicaron 0.25 ml. de Ketalar\*\*\* intra- peritoneal para anestesiarse al animal (7). Una vez que este - permaneció en etapa de anestesia quirúrgica, se le colocó en una tabla de sujeción para rata previamente esterilizada y cu- bierta con campos estériles (Fig. 2).

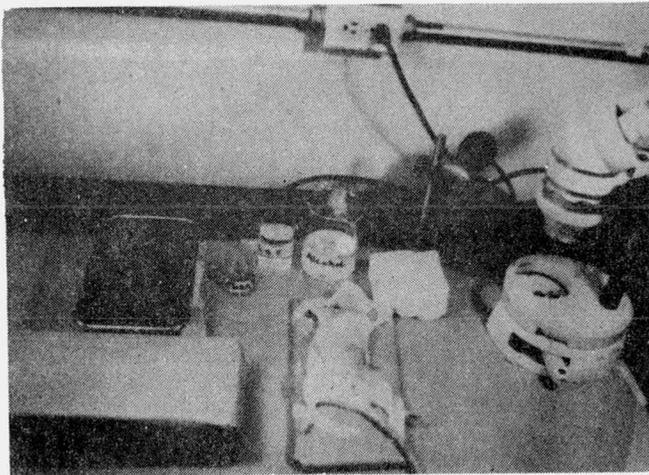


FIG. 2 VISTA GENERAL DEL AREA ESTERIL PREPARADA PARA CIRUGIA DE RATA

\*Solución de Benzalconio. Equipos Médicos Quirúrgicos, S.A. 1 gr./100 ml.

\*\*Droperidol. Dehidrobenzoperidol 25 mg. Jansen Farmacéutica, S.A. de C.V.

\*\*\*Ketalar. Clorhidrato de Ketamina 50 mg./100 ml. Parke Davis y Co. S.A.

Se practicó antisepsia en las áreas que iban a ser intervenidas, la primera intervención quirúrgica se realizó en la región anterolateral derecha del cuello, en donde se practicó una incisión de 2 cms. de largo, se expuso y se disecó la vena yugular derecha para ser canulada, se colocó el animal en un microscopio esteroescópico, para observar con detalle la vena, se colocaron dos suturas de nylon 000 uno en cada extremo del tramo expuesto de la vena, ligándose la porción distal de ésta. (Fig. 3)

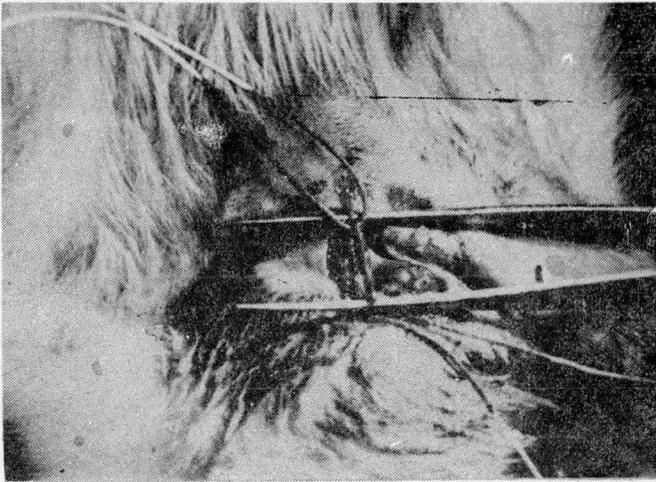


FIG. 3 VENA YUGULAR DERECHA EXPUESTA Y LIGADA, LISTA PARA SER CANULADA

Posteriormente, con tijeras milimétricas se hizo un corte transversal en el extremo proximal del tramo de vena dissecada por donde se le insertó un cateter de polietileno - previamente heparinizado\* y esterilizado. A continuación se fijó el cateter a la vena con el hilo colocado en la porción proximal, ligándolo; por último, se obstruyó el extremo dis-tal de la cánula, aplicándole calor y de esta forma evitar hemorragías. (Fig. 4)



FIG. 4 VENA YUGULAR UNA VEZ CANULADA Y AMARRADA

\* Heparina. Reparina. Laboratorios Reforma, S.A. 1000 U.I./ml.

La segunda intervención se realizó en el flanco iz -  
 quierdo de la región abdominal, mediante una incisión de 3 cms.  
 de largo hasta abordar plano muscular, el cual fué desgarrado  
 por tracción digital encontrándose cavidad peritoneal, se lo-  
 calizó el útero y se presentó colocándolo sobre los campos es  
 tériles. (Fig. 5)

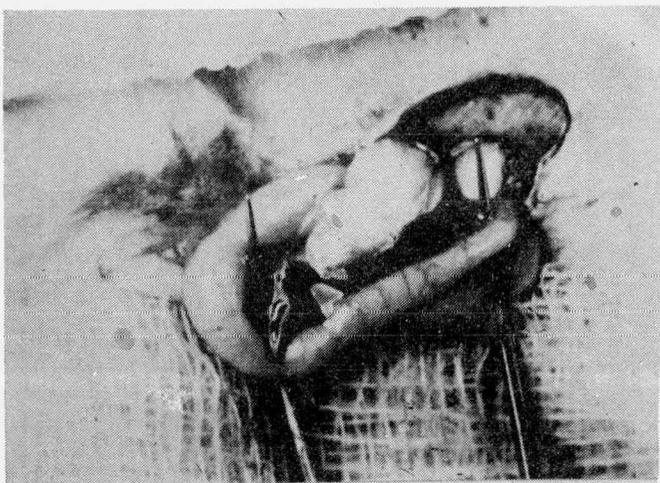
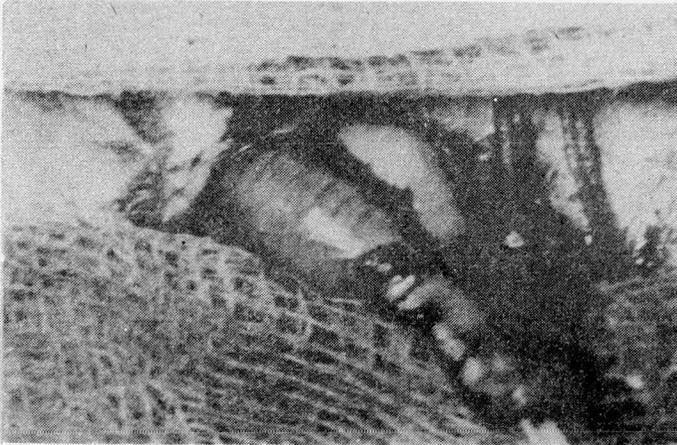


FIG. 5 CUERNO UTERINO IZQUIERDO EXPUESTO SOBRE  
 CAMPOS ESTERILES

Al tramo de útero expuesto se le hizo una incisión lon  
 gitudinal de 1.5 cm. a una distancia del ovario de 0.5 cm. por  
 donde se introdujo el tubo de silastic que sirvió de globo.  
 Una vez que el tubo se colocó en el interior del útero, se -  
 aplicó presión hidráulica a través de la jeringa hasta formar  
 el globo, para evitar fugas de presión, se anudó el extremo -  
 del tubo unido a la jeringa y se separó la aguja #16 bisel ro  
 mo, quedándose un sistema cerrado. Se regresó el útero a la

cavidad peritoneal y se suturó plano muscular con cargut 000 y puntos en X. (Fig. 6).



**FIGURA 6 GLOBO IMPLANTADO EN EL CUERNO UTERINO DE RATA**

Acto seguido, se realizó una tercera incisión en la región occipital, se tomaron los extremos libres tanto del tubo de silastic como del cateter y se transportaron hasta esta incisión subcutáneamente, en la región occipital se fijaron ambos tubos y un casquete de plástico al cráneo ayudados con acrílico dental\*, lo que tuvo por objeto que el sistema quedará perfectamente protegido. (Fig. 7)

\* Acrílico dental Nu Weld. The L.D. Caulk Co.

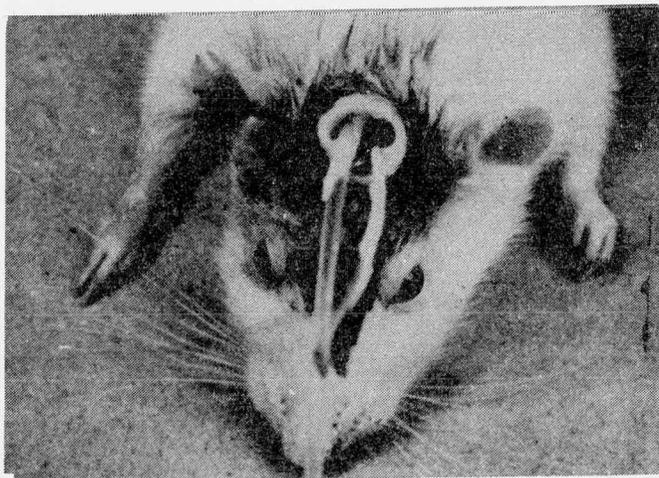


FIG. 7 RATA CON CASQUETE DE PLASTICO FIJADO AL CRANEO QUE SOSTIENE EL TUBO DE SILASTIC Y EL CATETER PARA PROTEGERLOS

Para finalizar, se suturó piel en las regiones intervenidas con hilo seda 000 y puntos separados, se limpiaron las heridas con solución salina fisiológica y se aplicó tintura de benzal al 25%\*. Se le administraron intramuscularmente 100 000 U.I. de penicilina\*\* y 24 horas más tarde se repitió la dosis. Se dejó al animal en recuperación en una jaula individual con agua y alimento ad libitum durante una semana, al término de la cual se utilizó al animal para proceder al registro.

\* Tintura Remy. Cloruro de Benzalconio 25 ml/100 ml. Remy, S.A.

\*\* Penprocilina. Penicilina G sódica 300 000 U.I., Penicilina G procaínica 100 000 U.I. Lakeside, S.A.

## IV.3 TÉCNICA DE REGISTRO

Ya recuperado el animal, se le registraron poligráficamente las contracciones intraluminares uterinas. El extremo libre del tubo de silastic que emerge por la cabeza a nivel de la región occipital se conectó a un transductor de presión Statham P23 DC y este a su vez a un polígrafo Grass DC 7, lo cual hizo posible que la presión provocada por las contracciones se convirtiera en señales eléctricas. (Fig. 8)

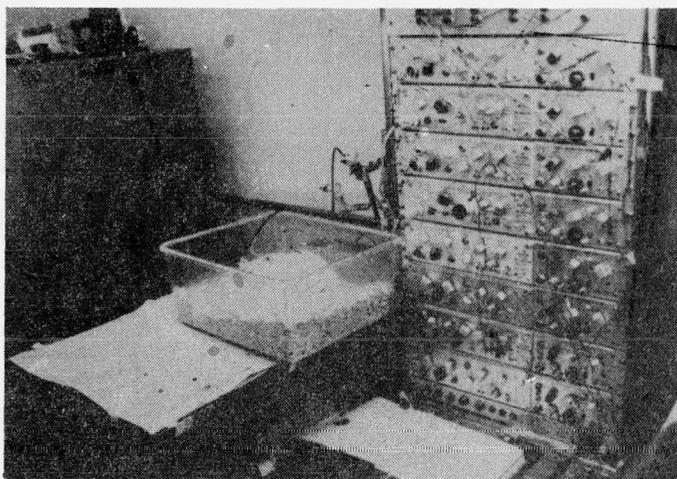


FIG. 8 VISTA GENERAL DE UN ANIMAL EN EL MOMENTO DEL REGISTRO POLIGRAFICO

El polígrafo se calibró a 2 cm x mV usando una sensibilidad de 5 mV lo que convirtió cada 5 cms. de desplazamiento en 50 mmHg de presión. Durante los registros se tomaron -

20 minutos de control sobre la actividad espontánea del útero; para que esta actividad fuera constante, durante todos los registros, se les administró a todos los animales dos días antes de su prueba, 5 ug de benzoato de estradiol\*, de esta forma en el momento del registro se encontraban en su fase estral, lo que se comprobaba con frotis vaginales observándose células cornificadas.

A los animales se les dividió en dos grupos: el grupo experimental 1 fué tratado con diferentes dosis de adrenalina\*\* (1,10,100 ng. dosis total), en un volumen de 0.1 ml., cada dosis se les administró intravenosamente, una vez pasados los 20 minutos de control de la actividad espontánea, haciéndose una prueba por dosis a cada animal, siendo cada prueba una vez por semana: este grupo se utilizó con la intención de hacer pruebas de relajación del músculo uterino. El grupo experimental #2 fue tratado con diferentes dosis de oxitocina\*\*\* (100 uU.I., 1 y 10 mU.I. dosis total) en un volumen de 0.1 ml. de solución salina, siguiéndose el mismo esquema que para el grupo experimental #1, pero en este caso la intención fué hacer pruebas de contracción.

Una vez pasadas estas tres semanas en las que se llevaron a cabo los experimentos 1 y 2 se procedió a formar un grupo experimental #3 con 5 animales de cada grupo anterior, a los que se les realizaron pruebas de registro con la administración combinada de diferentes dosis de adrenalina y oxitoci-

\* Estradiol Benzoato - Sigma Chemical Co.

\*\* Adrenalina Fustery.

\*\*\* Oxitocina. Oxitocina Reforma. % U.I./mlt. Laboratorios Reforma.

na, siguiéndose el esquema de los experimentos anteriores, y de esta forma comprobar como respondían a pruebas de contrac-ción-relajación. Una vez terminados estos experimentos, o sea 7 semanas después de la intervención quirúrgica se sacri-ficaron los animales y se les hizo la autopsia para comprobar el estado del globo.

## V. RESULTADOS

### V.1 VIABILIDAD DEL ANIMAL

Uno de los objetivos importantes de este trabajo, es el de lograr una recuperación rápida y satisfactoria de los animales intervenidos, así como garantizar el buen funcionamiento de éstos durante por lo menos seis semanas, como lo demandan los objetivos de este trabajo. Con estos fines durante los primeros siete días post-operatorios, se les dedicó a estos animales especial atención a su salud, tomando como parámetros principales, su estado físico y anímico, lo cual, en términos cualitativos, se mide observando su comportamiento.

Al término de los 7 días, no registramos ningún deceso pero se observó que una rata había perdido peso, se encontraba inapetente y decaída. Siendo su comportamiento diferente a las demás, bajo estas condiciones se decidió sacrificarla y realizarle la autopsia, descubriéndose un absceso purulento en el cuerno uterino izquierdo en la porción más cercana al ovario, justo anterior a la región donde se implantó el globo, por otra parte también se encontraron indicios infecciosos en la región craneana, sin embargo, el tejido uterino no mostraba reacción de rechazo al globo implantado.

A manera de control, se sacrificó un animal de los intervenidos quirúrgicamente que mostraba un estado saludable, no encontrándosele muestras de infección ni de rechazo una vez realizada la autopsia, lo que consideramos hecho sufi - ciente para no sacrificar más animales experimentales.

Por otra parte, a las 7 semanas post-operatorio, con-cluídos ya los experimentos de registro poligráfico de las con-tracciones uterinas, se procedió a sacrificar y practicar les la autopsia a los 18 animales restantes, encontrando a to-dos los animales en perfecto estado de salud.

## V.2 REGISTRO POLIGRAFICO

### V.2.1 EXPERIMENTO 1

#### 1. Prueba de Relajación:

En un grupo de 9 animales se llevó a cabo el siguien-te esquema de trabajo: 20 días antes del día de prueba, se les inyectaba a cada animal, 5 ug de benzoato de estradiol, a todos los animales y se les hicieron 4 pruebas a cada uno, siendo cada prueba una vez por semana. ↘

- a) Administración de 0.1 ml. de solución salina 0.9% a 36°C intravenosa (i.v.) después de 20 minutos de control de la actividad espontánea.

- b) Administración de 1 ng. de adrenalina en 0.1 ml. (i.v.) a 36° C a los 20 minutos de control de actividad espontánea.
- c) Administración de 10 ng. de adrenalina en las mismas condiciones que el caso anterior.
- d) Administración de 100 ng. de adrenalina idem.

A manera de esquematización, se presenta en la Fig. 9, una serie de fotografías de un registro poligráfico de un caso, con las diferentes dosis de adrenalina, así como, su control con solución salina.

A su vez cuantificamos el efecto de las diferentes dosis de adrenalina tomando como parámetro el número de espigas que se presentaban cada 5 minutos, llamándole frecuencia de espigas. A su vez, ya cuantificados todos los registros, se les analizó calculando su media aritmética  $\bar{x}$ , así como su desviación estandard, obteniendo los siguientes resultados. Ver gráfica. 1

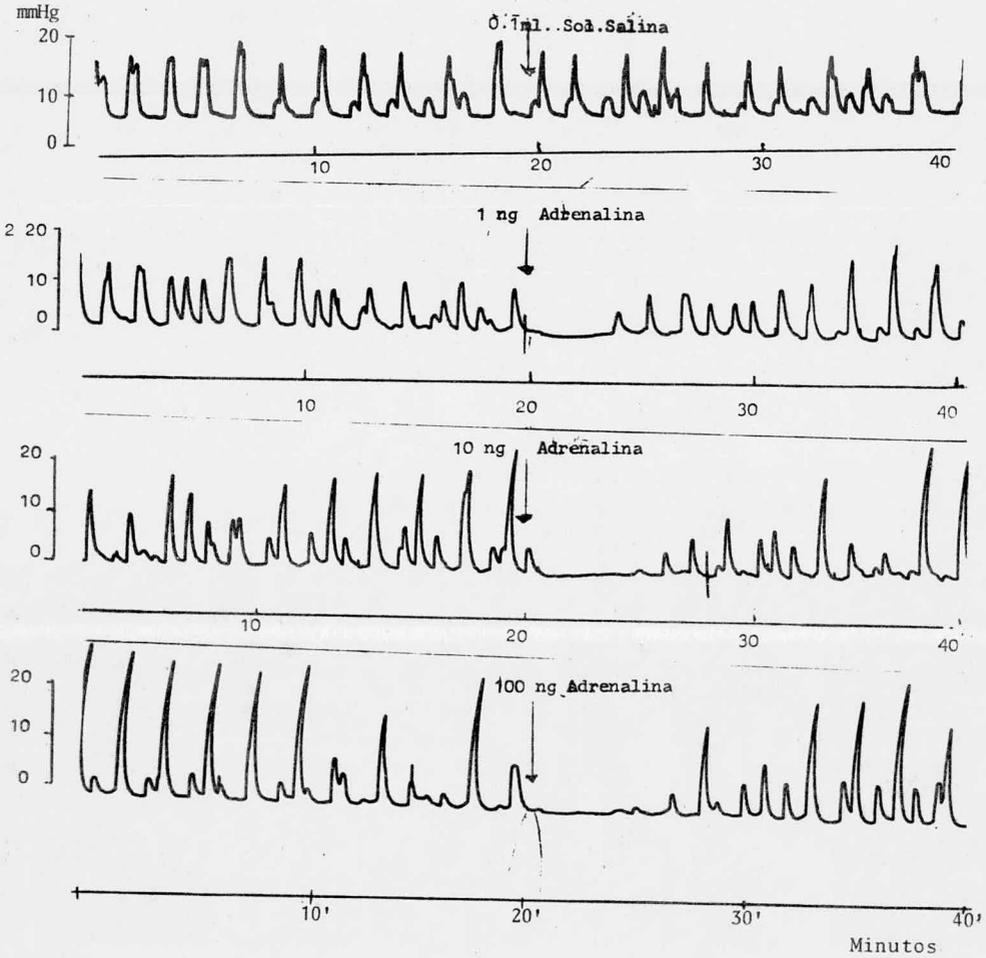
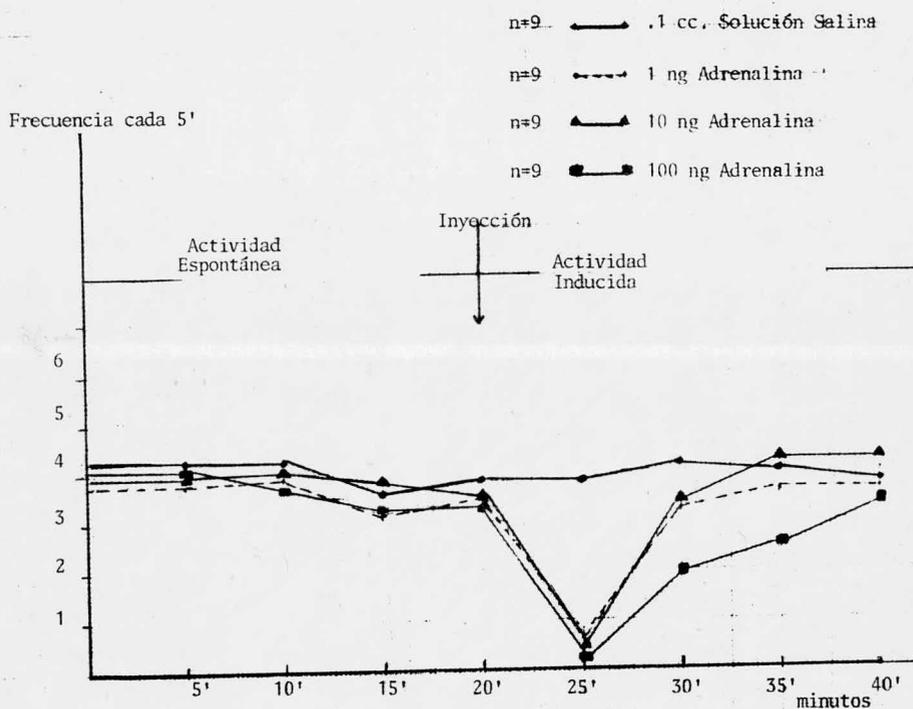


FIG. 9 SERIE DE 4 REGISTROS POLIGRAFICOS, EN LOS QUE SE VE UNA CONSTANTE ACTIVIDAD ESPONTANEA, ASI COMO UN EFECTO CLARO DE RELAJACION EN EL MOMENTO JUSTO POST-INYECCION. VERTICALMENTE AL PRIMER REGISTRO SE MUESTRA LA PRESION INTRALUMINAL EXPRESADA EN mmHg. HORIZONTALMENTE AL 4° REGISTRO SE MUESTRA EL TIEMPO INDICADO EN MINUTOS, LAS FLECHAS INDICAN EL MOMENTO DE LA INYECCION.

## TRATAMIENTO

	---ACTIVIDAD ESPONTANEA---				---ACTIVIDAD INDUCIDA---			
	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'
a) 0.1mlt. Salina	3.7 $\pm$ .74	3.9 $\pm$ .69	3.3 $\pm$ .72	3.8 $\pm$ .61	3.8 $\pm$ .66	4.1 $\pm$ .75	4.1 $\pm$ .5	3.8 $\pm$ .61
b) 1.0 ngr. Adr.	3.6 $\pm$ .48	3.5 $\pm$ .78	3.0 $\pm$ .62	3.5 $\pm$ .54	0.5 $\pm$ .40	2.9 $\pm$ .44	3.5 $\pm$ .48	3.5 $\pm$ .34
c) 10.0 ngr. Adr.	3.8 $\pm$ .46	3.6 $\pm$ .37	3.6 $\pm$ .59	3.4 $\pm$ .42	0.3 $\pm$ .12	3.3 $\pm$ .35	4.1 $\pm$ .27	4.0 $\pm$ .69
d) 100.0 ngr. Adr.	4.0 $\pm$ .29	3.1 $\pm$ .50	3.1 $\pm$ .48	3.1 $\pm$ .61	10.0 $\pm$ 0	1.8 $\pm$ .23	2.5 $\pm$ .47	3.3 $\pm$ .47



GRAFICA 1. EN LA TABLA SE MUESTRAN LOS RESULTADOS DE LOS PROMEDIOS DE LAS FRECUENCIAS REGISTRADAS, ASI COMO SUS DESVIACIONES ESTANDARES. ESTOS RESULTADOS COMPONEN LA GRAFICA INFERIOR, DONDE LA ABCISA CONTIENE LA FRECUENCIA DE ESPIGAS CADA 5', Y LA ORDENADA EL TIEMPO EN MINUTOS.

Se puede observar, que para todas las dosis de adrenalina, tenemos una clara inhibición de la actividad contráctil del útero, principalmente 5 minutos después de la inyección de cualquiera de las dosis usadas de este compuesto. Esto nos indica que el globo implantado funcionó bien, en todos los casos, sin importarnos dar una explicación farmacológica o fisiológica de este efecto inhibitorio producido por la administración de adrenalina, fenómeno descrito desde hace muchos años (8,9,14). Siendo que nuestro trabajo es meramente metodológico.

#### V.2.2 EXPERIMENTO 2.

##### 2. Pruebas de Contracción.

Se formó otro grupo experimental con las 9 ratas restantes, a las que se les administraron los siguientes tratamientos:

- a) 0.1 ml. solución salina 0.9%.
- b) 100 mU.I. de oxitocina.
- c) 1 mU.I. de oxitocina.
- d) 10 mU.I. de oxitocina.

El esquema de trabajo fue igual al utilizado para el experimento 1.

Con el fin de mostrar el efecto de las diferentes dosis de oxitocina sobre el músculo uterino, presentamos en la Fig. 10, 4 diferentes trazos del registro poligráfico.

Como en el experimento anterior, en este caso también se analizaron y se cuantificaron estadísticamente, los datos obtenidos, lo cual se expresa en la gráfica 2.

El experimento 2 muestra que la oxitocina tiene una acción excitatoria muy clara sobre la actividad contráctil espontánea del músculo uterino en los primeros momentos post administración, efecto anteriormente referido en la literatura (13,19). Este hecho nos concede una prueba más del buen funcionamiento de nuestro globo.

### V.2.3 EXPERIMENTO 3

#### 3. Pruebas de Relajación-Contracción.

Una vez terminados los experimentos 1 y 2 se tomaron 5 animales de cada grupo para formar un grupo único de 10 ratas que se trataron en un mismo día de prueba con adrenalina y oxitocina.

El método de registro consistió en tomar 10 minutos de actividad espontánea, en ese momento administrar 10 mU.I. oxitocina y 15 minutos más tarde, 10 ng adrenalina para una prueba y 100 ng para otra, el efecto de esta administración combinada de un compuesto excitador con uno relajador se pue

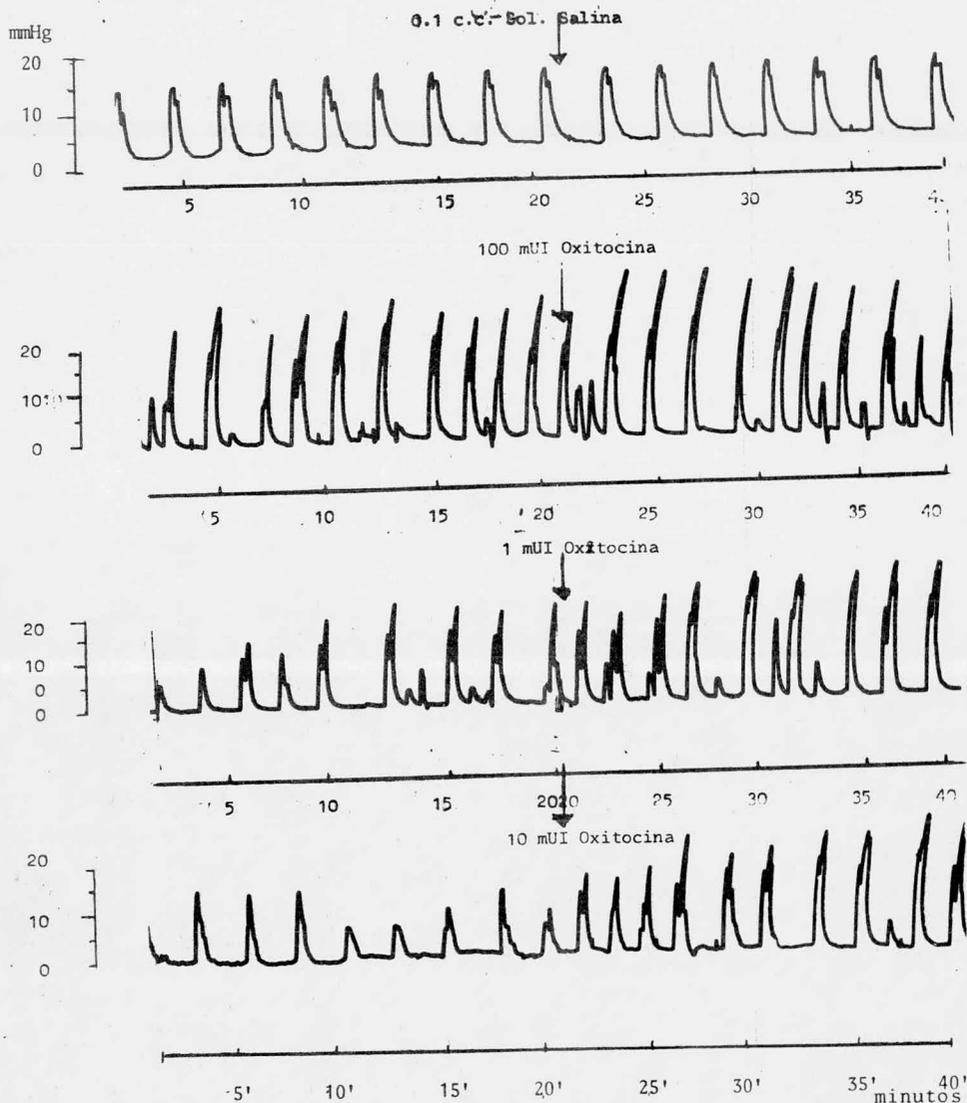
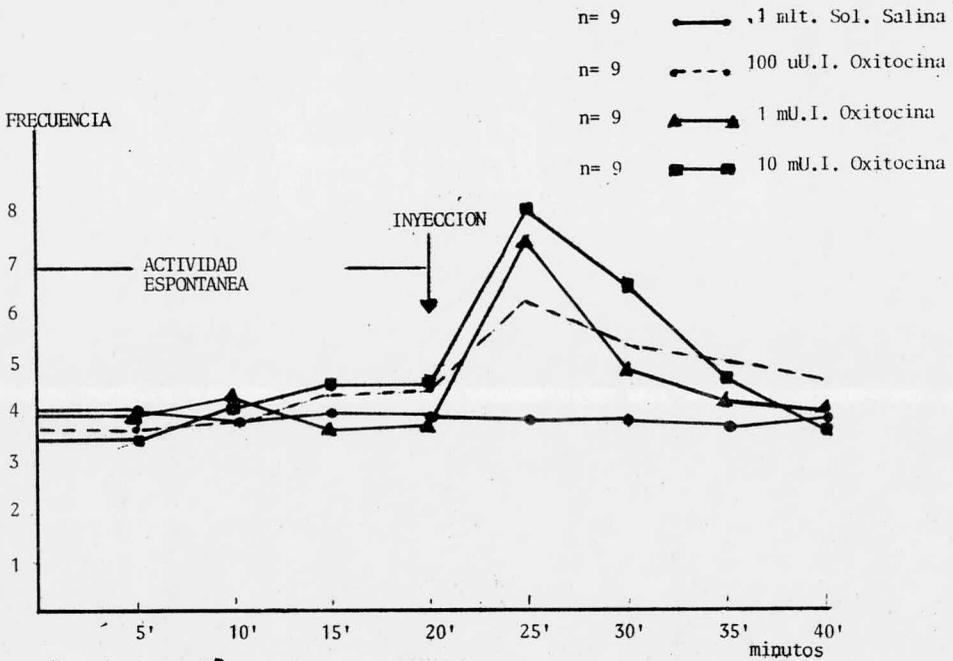


FIG. 10 EN ESTOS 4 TRAZOS POLIGRAFICOS, SE MUESTRAN 20 MINUTOS DE ACTIVIDAD ESPONTANEA DEL MUSCULO, EL MOMENTO DE LA ADMINISTRACION DE LAS DIFERENTES DOSIS DE OXITOCINA, ASI COMO LA ADMINISTRACION DE SOLUCION SALINA COMO CONTROL, VIENDOSE UN EFECTO EXCITATORIO EN LOS TRAZOS EXPERIMENTALES.

TRATAMIENTO	-----ACTIVIDAD ESPONTANEA-----				-----ACTIVIDAD INDUCIDA -----			
	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'
n = 9								
a) 0.1 ml Salina	4.1 <sub>±.43</sub>	3.9 <sub>±.28</sub>	4 <sub>±.37</sub>	4.0 <sub>±.56</sub>	3.9 <sub>±.78</sub>	3.9 <sub>±.42</sub>	3.9 <sub>±.83</sub>	3.7 <sub>±.56</sub>
b) 100uI. Oxt.	3.7 <sub>±.25</sub>	3.8 <sub>±.72</sub>	4 <sub>±.56</sub>	4.5 <sub>±.56</sub>	6.3 <sub>±.62</sub>	5.4 <sub>±.66</sub>	5.0 <sub>±.50</sub>	4.7 <sub>±.35</sub>
c) 1.0mU.I. Oxt.	4.0 <sub>±.56</sub>	4.3 <sub>±.67</sub>	3.7 <sub>±.6</sub>	3.8 <sub>±.35</sub>	7.5 <sub>±.79</sub>	4.9 <sub>±.63</sub>	4.3 <sub>±.58</sub>	4.1 <sub>±.60</sub>
d) 10 mU.I. Oxt.	3.5 <sub>±.48</sub>	4.1 <sub>±.36</sub>	4.6 <sub>±.5</sub>	4.6 <sub>±.5</sub>	8.1 <sub>±.67</sub>	6.7 <sub>±.38</sub>	4.7 <sub>±.56</sub>	3.6 <sub>±.58</sub>



GRAFICA 2 LA TABLA MUESTRA LOS RESULTADOS DE LOS PROMEDIOS DE LAS FRECUENCIAS REGISTRADAS DURANTE TODO EL EXPERIMENTO, ASI COMO SUS DESVIACIONES ESTANDARES, ESTOS RESULTADOS COMPONEN LA GRAFICA ANTERIOR, DONDE LA ABCISA CONTIENE LA FRECUENCIA DE ESPIGAS CADA 5' Y LA ORDENADA EL TIEMPO EN MINUTOS.

de ver en la Figura 11.

El análisis de los resultados se llevó a cabo de la misma forma que los experimentos anteriores (Gráfica 3).

Los resultados mostrados son concluyentes de que los animales seguían respondiendo con la misma sensibilidad que en las primeras semanas post-cirugía. El efecto tanto de la oxitocina como el de la adrenalina es muy claro siendo esta última capaz de inhibir el efecto de oxitocina administrando la 15 minutos después.

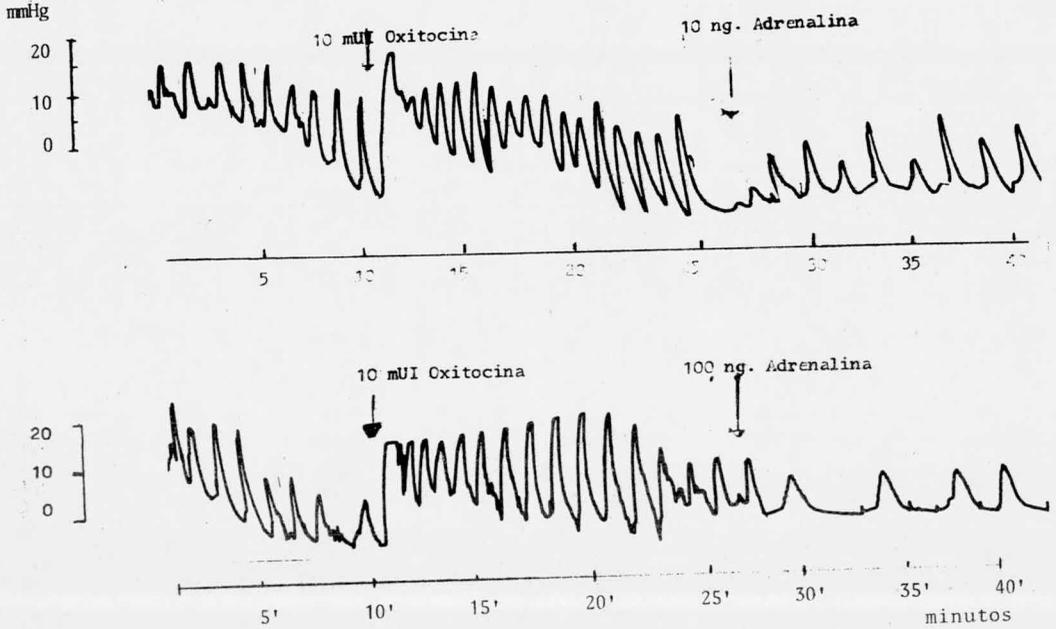
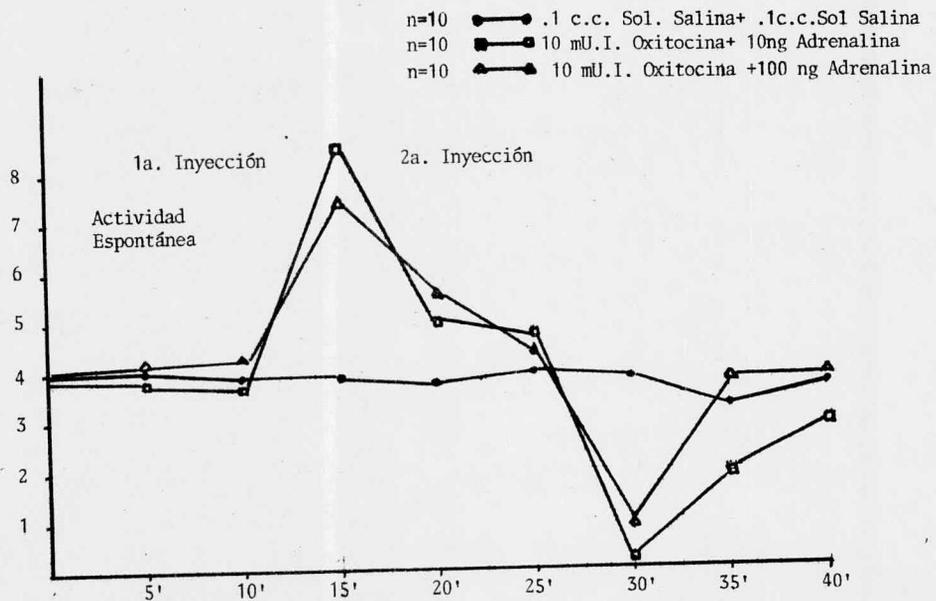


FIG. 11 SE MUESTRAN 2 TRAZOS POLIGRAFICOS DE LA ADMINISTRACION COMBINADA DE ADRENALINA Y OXITOCINA. EN EL TRAZO SUPERIOR SE ADMINISTRARON 10 mU.I. DE OXITOCINA Y 15' DESPUES 10 ng DE ADRENALINA, EN EL TRAZO INFERIOR SE MUESTRA EL EFECTO DE 10 mU.I. DE OXITOCINA MAS 100 ng DE ADRENALINA, 15' MAS TARDE.

GRAFICA 3

TRATAMIENTO	ACTIVIDAD ESPONTANEA		OXT.		ACTIVIDAD ADR.		INDUCIDA		
	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	
0,1 c.c. Sol. Salina+0,1 c.c. Sol. Salina	4.0±.63	3.9±.70	4.0±.43	3.8±.38	4.0±.43	3.7±.29	3.2±.17	3.6±.45	
10 mU.I. Oxt. + 10-ng Adrenalina	3.7±.45	3.5±.62	8.4±.53	5.0±.42	4.7±.52	0.3±.12	1.9±.35	2.9±.38	
10 mU.I. Oxt. + 100 ng Adrenalina	4.2±.38	4.1±.45	7.4±.65	5.6±.47	4.3±.37	1.0±.27	3.7±.52	3.8±.25	



## VI. CONCLUSIONES

La modificación a la técnica de registro de las con - tracciones uterinas, practicada en este trabajo, cumple sa - tisfactoriamente con los objetivos trazados anteriormente. Por una parte se mostró que los animales sometidos a la im - plantación intraluminal resistieron en buenas condiciones de salud, siete semanas a partir de la intervención quirúrgica.)

Asimismo, los resultados obtenidos en este trabajo so - bre el funcionamiento del globo, son completamente satisfactorios ya que se demostró por medio de pruebas de registro - poligráfico, la capacidad de éste para responder a las con - tracciones uterinas.) Calibrando el polígrafo a una sensibilidad de 2cm x mv, obtuvimos respuestas de actividad espontánea donde las espigas llegaron a tener 2.5 cms de altura, - que equivalen a 25 mm Hg. de presión, así como una frecuencia promedio de 3 a 4 espigas cada 5 minutos, concordando es - tos datos con los logrados para actividad espontánea en útero de rata con el globo de Coutinho (21). Durante la administración de drogas experimentales se observaron cambios en la actividad espontánea equivalentes a los obtenidos anteriormente con otras técnicas por diferentes grupos de investigadores, tanto para adrenalina (9,14), como para oxitocina

(19) y su administración combinada. Como ya mencionamos anteriormente, los objetivos de este trabajo eran los de obtener este tipo de cambios para poder demostrar la confiabilidad de esta nueva técnica, no la de dar una interpretación farmacológica al efecto de adrenalina y oxitocina sobre las contracciones uterinas, hechos muy bien descritos en la literatura.

Para finalizar, todos los datos obtenidos durante el proceso experimental, nos permiten concluir que este nuevo método de registro será muy útil para probar diferentes fármacos y hormonas sobre un sistema fisiológico tan bien descrito como lo es el de la contractilidad uterina. Siendo tal la importancia, que recientemente se desarrolló en México otra técnica de registro intrauterino (25), que consiste en la implantación intraluminal de una minitranseductor, construido a partir de dos resistencias de rejilla (strain gage) de 350 ohms, el cual, tiene un buen funcionamiento, sólo que tiene una gran desventaja que su alto costo, factor eliminado en nuestra técnica.

Por último, señalaré las ventajas que tiene esta nueva técnica de registro.

- 1) Fácil implantación en animales de experimentación, poco rechazo histológico al globo y buena recuperación de los animales sometidos a este procedimiento.

- 2) Confiabilidad en los datos obtenidos por este método, gracias a que el globo trabaja con gran sensibilidad.
- 3) Bajo costo de desarrollo, lo que representa facilidad para realizarlo, en laboratorios de recursos - medios.

## LITERATURA CITADA

1. Anderson, R.G.G., K. Axelsson, & L. Lundholm. Cyclic nucleotides and the contraction-relaxation cycle of smooth muscle; some current problems. Prog. Pharmacol. 4:1 pp. 37-46. (1980)
2. Bjork, L. Cineradiographic studies on the fallopian tubes in rabbits. Act. Radiologica Suppl. 76:1 (1959).
3. Carsten, M.E. The uterus as a muscle: Hormonal control of Ca transport in myometrial sarcoplasmic reticulum. Proceedings of Symposium "The Uterus", NIH, Reproductive Biology. Study Section. U.S.A. April 27-28 (1974).
4. Csapo, A. & J. Gergely. Energetics of uterine muscle contraction. Nature (London). 168, pp. 1078-1081 (1950).
5. Csapo, A. & M. Goodall. Excitability, length tension relaxation and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status. J. Physiol. (London). 126, pp. 384-395. (1954).
6. Csapo, A.I., A.H. Takeda, & C. Wood. Volume and activity of the parturient rabbit uterus. Am. J. Obstet. Gynec 85, pp. 813-818. (1977)
7. Davila Partida, M.T. Determinación de la dosis anestésica en ratas de ketamina sola o asociada a un barbitúrico o tranquilizante. Tesis Fac. de Med. Vet. y Zoot. de la Universidad Nacional Autónoma de México. (1977).

8. Diamond, J. & J.M. Marshall. A comparison of the effects of various smooth muscle relaxants on the electric and mechanical activity of rat uterus. J. Pharmacol. Ex.p. Therap. 168, pp. 21-30. (1969).
9. Dobbs, J.W. & G.A. Robinson. Functional biochemistry of beta receptors in the uterus. Fed. Proc. 27, pp. 352. (1968).
10. Dousa, T. Cyclic nucleotides in the cellular action of neuro-hypophyseal hormones. Federation Proceedings 36, pp. 1867-71 (1977).
11. Eskes, T.K.A.B. The influences of mimetic catecholamines upon uterine activity in human pregnancy and labor. Uterine Contraction. Ed. J.B. Josimovich pp. 265-286, U.S.A.: John Wiley & Sons Inc. (1973).
12. Greenwald, G.S. In vivo recording of intraluminal pressure changes in the rabbit oviduct. Fertil. Steril. 12:80 (1963).
13. Harbon, S. & H. Clauser. Cyclic adenosine 3':5' monophosphate levels in rat myometrium under the influence of epinephrine, prostaglandins and oxytocin. Correlations with uterus motility. Biochem. Biophys. Res. Commun. 44, pp. 1496. (1971).
14. Johansson, S.R.M. & R.G.G. Andersson. Effects of adrenergic agonists on rat uterine motility and cAMP level in vivo. Acta Pharmacol. et Toxicol. 47: 1, pp. 5-10 (1980)

15. Karim, S.M.N. & G. Hillier. The role of prostaglandins in myometrial contraction. Uterine Contraction. Ed. J.B. Josimovich pp. 141-158. USA. John Wiley & Sons Inc. (1973)
16. Korenman. S.G. The uterus as a muscle: The adenylyclase system. Proceedings of Symposium "The Uterus" NIH, Re - productive Biology Study Section. U.S.A April 27-28. - (1974).
17. Marshall, J.M. The physiology of myometrium. The Uterus Ed. Norris. H.J. Hertig, A.T. & Abril M.D. pp. 89-109. Baltimore: The Williams and Wilins Company. (1973).
18. Marshall, J. The uterus as a muscle: Physiology of con - traction. Proceedings of Symposium "The Uterus". NIH, Reproductive Biology Study Section. U.S.A. April 27-28. (1974).
19. Mitznegg, P., F. Heim, & B. Meytlaler. Influence of en - dogenous and exogenous cyclic 3': 5' -AMP on contracti - le responses induced by oxytocin and calcium in isola - ted rat uterus. Life Sciences 9, pp. 121. (1970).
20. Porter, D.G.X. The failure of the progesterone to affect myometrial activity in the guinea pig uterus. J. Endro - crinology 46, pp. 425-434 (1970).
21. Porter, D.G. & H.R. Behrman, Prostaglandin-induced myome - trial activity inhibited by progesterone. Nature 232, pp. 627. (1971).
22. Porter, D.G., K. Yoshinaga & J. ord. Progesterone con - centration intraluminal pressure and electrical activity of the guinea pig uterus. J. Endrocrinology 61. pp. 255-263. (1973).

23. Rebolleda, M. L. De la Torre & C. Beyer. Efecto del GTP en algunos sistemas in vivo. Memorias del XXV Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Guadalajara, Jal. Junio 1982.
24. Rocha, L.L.J. Valadez & C. Kubli. Registro crónico por medio de un minitransductor de la actividad contráctil uterina de la rta en libre movimiento. Memorias del XXVI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Colima Col., Julio 1983.
25. Solveig, R.M. R.G. Johansson, G. Andersson & J.E.S. il berg. Comparison of B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> receptor stimulation in - destrogen or progesterone dominated rat uterus. Acta - Pharmacol. et Toxicol. 47:1 pp. 252-258. (1980).
26. Tiner, L., Y. Vulliemoz & M. Verosky. The effect of catecholamines on adenylyl cyclase activity in rat uterus. Life Sciences 9, pp. 707. (1970)
27. Triner, L. Y. Vulliemoz, M. Verosky, & G.G. Nahas. Acetylcholine and the cyclic AMP system in smooth muscle. Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, pp. 1866, (1972).
28. Ville, A.C. Pharmacologic physiology of the endometrium and steroid interactions. The Uterus. Ed. Norris, N.J., Hertig A.T. & Abell, M.D. pp. 80-88, Baltimore: The Williams and Wilins Company (1973).

ESTE TRABAJO SE IMPRIMIO EN LOS TALLERES  
GRAFICOS DE GUADARRAMA IMPRESORES, S. A.  
AV. CUAUHEMOC 1201, COL. VERTIZ NARVARTE  
MEXICO 13, D. F. TEL. 559 22 77 CON TRES LINEAS

