PAPEL DE ARGININA-VASOPRESINA (A.D.H.) EN LA REGULACION DE LA MOTILIDAD UTERINA DURANTE LA MENSTRUACION

Dr. Edgard COBO *

Dr. Rodrigo CIFUENTES **

Tec. Mery de VILLAMIZAR ***

Durante la menstruación, el útero muestra una contractilidad muy alta, con un patrón diferente al observado en cualquier otro estado funcional de ese órgano. En efecto, es diferente al observado en las fases proliferativa y luteal del ciclo menstrual y al que ocurre durante el preparto, el parto y aún durante el puerperio, cuando el útero cumple una función de expulsión de sangre, coa gulos y pequeños fragmentos, comparable a la que cumple durante la menstruación. Este patrón contráctil menstrual ha sido descrito como similar al del preparto y/o el parto 2, 7, 20, 29, 30, 31; sin embargo, la actividad uterina registrada con el método de cateter abierto, generalmente muestra contracciones más frecuentes e intensas que las del parto y además, es frecuente observar períodos prolongados de hipertonía que no son normales en el trabajo de parto. Estas características propias de la contractilidad uterina sugieren que en esta fase del ciclo, el útero esta bajo un control hormonal diferente y/o que su sensibilidad a ciertas hormonas cambia. Los mediadores hormonales del patrón menstrual de actividad contráctil del útero no son suficientemente conocidos. Se ha postulado la participación de los esteroides ováricos, los cuales actuarían por defecto, al cesar el bloqueo que normalmente ejercen sobre el útero durante las fases proliferativa y luteal (3,13,36,39); el pos ble papel de las hormonas del sistema nervioso autónomo (9,28,47) y de las prostaglandinas (32-34), activando la contractilidad del miometrio durante la menstruación.

Sección de Fisiología de la Reproducción. Departamento de Obstetricia y Ginecología. División de Salud. Universidad del Valle. Cali, COLOMBIA.

Estudio financiado parcialmente con la Donación 16.38.1.75 del Programa Latinoamericano de Investigaciones en Reproducción Humana (PLAMIRH), con el auspicio de la Corporación Central Regional de Población (CCRP).

^{*} Profesor Titular, Jefe del Departamento

^{**} Investigador Asociado

^{***} Tecnóloga de Laboratorio Clínico

Resulta de especial interés la posible participación del sistema hipotalamo-hipofisiario en la fase menstrual del ciclo. Se ha descrito una elevada sensibilidad del útero no grávido a la hormona antidiurética (ADH) durante las fases luteal, premenstrual y menstrual (15,33,40), una falta de respuesta a la Oxitocina (13,16,18,23,43), y además, el bloqueo de la elevada contractilidad menstrual mediante la administración del etanol (13,18,19,26) que inhibe la liberación de ADH (38,46) y parcial o totalmente la il beración de oxitocina (14,25). Estos trabajos señalan entonces un posible papel exitócico de la hormona antidurética durante la fase menstrual del ciclo. Curiosamente, hasta el momento no se ha explorado el efecto que podría tener sobre la función miometrial menstrual la administración de sobrecargas de agua, un método simple para inhibir la liberación central de ADH. El propósito de éste trabajo es estudiar el papel de dicha hormona en la regulación de la motilidad uterina inhibiendo su secreción mediante la administración de sobrecargas de agua, durante la menstruación.

PACIENTES Y METODOS.

El estudio se realizó en 27 mujeres voluntarias que solicitaron inserción de un dispositivo intrauterino anticonceptivo (DIU), en la Consulta Externa del Hospital Universitario. Se seleccionó para este estudio a aquellas que presentaban ciclos menstruales regulares con duración de 26-29 días, sin patología genital tumoral o funcional y sin haber ingerido medicación hormonal durante el ciclo menstrual previo. El registro de contractilidad uterina se realizó entre el primer y tercer día del ciclo y dentro de las 3 horas previas a la inserción del DIU.

Bajo asepsia y antisepsia de los genitales, se introdujo en la cavidad uterina un cateter de polietileno (Clay-Adams PE-160) lleno de agua estéril y con una pequeña esponja de material sintético en su extremidad distal (4). El cateter se introdujo, sin pinzar el cérvix, a través del orificio interno y su extremidad proximal se conectó a un traductor de presiones (Sanborn 267-A) y este a un poligrafo multicanal (Sanborn 150). La contractilidad uterina se registró en escalas variables de 0-50 y 0-100 mmHg, dependiendo de la intensidad de las contracciones, pero los resultados se expresan convirtiéndolos a la escala de 0-100 mmHg. Se consideró como contracciones a las inflexiones de presión iguales o mayores a 5 mmHg.

En períodos de 15 minutos se midieron los siguientes parámetros de la función miometrial: tono, intensidad y frecuencia de las contracciones. La actividad total del útero se calculó utilizando una medida comparable al "trabajo" uterino (6) que consistió en sumar la intensidad de las contracciones para cada período de 15 minutos.

Después de insertar el cateter intrauterino, se cateterizó la vejiga con una sonda desechable de Folley, de 3 vías, para obtener muestras de orina cada 15 minutos. Antes de tomar cada muestra, se aseguró el mayor vaciamiento

vesical mediante la introducción de 100 a 150 c.c. de aire a través de la sonda, para medir adecuadamente el volumen minuto (V).

Después de 30 minutos de registro de una actividad uterina estable, se administró una sobrecarga de agua por infusión endovenosa continua de Dextrosa al 5% en agua y ocasionalmente por administración de agua por vía oral hasta alcanzar un balance positivo del orden de 20 ml/Kg, de peso corporal para inducir así una diuresia acuosa. Este balance positivo de agua se mantuvo constante regulando la infusión endovenosa y/o la ingestión oral de agua, de tal forma que ocurriera a una velocidad comparable a la de la eliminación urinaria. En 15 pacientes se suspendió la sobrecarga 1 hora después de iniciada, para estudiar tanto la desaparición de los efectos observados sobre el útero como la reaparición de la actividad antidiurética. En las pacientes se mantuvo la sobrecarga por 11/2 a 2 horas. Se tomaron muestras de sangre venosa antes y durante la sobrecarga de agua. En el suero de las muestras de sangre y en la orina se midió la concentración de creatinina endógena (Scr y Ucr) utilizando la reacción de Jaffe (5), y la osmolaridad (Sosm y Uosm) por depresión del punto de congelación (Advanced Instruments Osmometer 64-31). Se estimó la velocidad de filtración glomerular (GFR) por la depuración de creatinina endógena:

$$Cer = \frac{Uer}{-} V$$

y se calculó depuración de solutos:

$$\begin{array}{c}
\text{Uosm} \\
\text{Cosm} \\
= & -- \\
\text{Sosm}
\end{array}$$

y la depuración de agua libre (48):

$$CH20 = V - Cosm$$

Se consideró como evidencia de actividad antidiurética la presencia de una osmolaridad urinaria superior a la del suero y una CH20 con valores negativos, sin cambios significativos y simultáneos en las depuraciones de creatinina endógena y solutos. Así mismo, se consideró como evidencia de inhibición de dicha actividad la inducción de diuresis acuosa. medida por elevaciones de la CH20 a valores positivos y altos con disminución marcada de la osmolaridad urinaria (osm) hasta valores muy hiposmolares al suero. Para todas las variables estud adas se calculó el promedio y el error estandar de la medida. Se utilizó la prueba "t" de Student para muestras pareadas, para verificar la significación estadística de los resultados. Se aceptó como significativo un cambio cuando P<0.01.

RESULTADOS

Actividad uterina y antidiurética espontánea.

En los casos estudiados, el tono uterino tuvo un valor promedio de 11.7^+ 1.8 mmHg, durante los períodos de contractilidad uterina estable, en el período anterior a la carga de agua. En 9 casos se observó la aparición de un período de hipertonía cuyos valores oscilaron entre 22 y 58 mmHg y cuya duración fue de 30 a 66 minutos. La intensidad de las contracciones tuvo un valor promedio de 39.9^+ 3.6 mmHg y la frecuencia fue de 12.4^+ 2.4 contracciones en 15 minutos. El trabajo uterino presentó un rango entre 86.2 y 966.4 mmHg, con un valor promedio de 404.1 ± 43.2 (Tabla I).

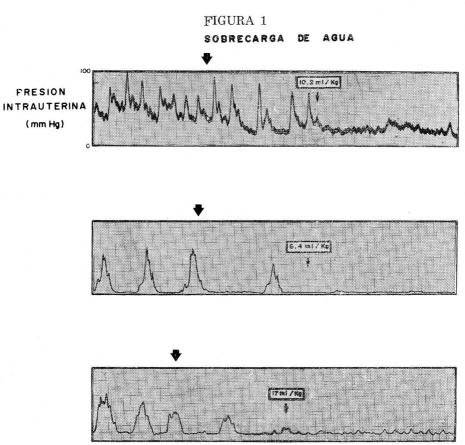
En casi todos los casos se observó una cierta variabilidad espontánea del patrón de motilidad uterina durante el registro, razón por la cual se debió esperar hasta lograr un patrón estable para iniciar la sobrecarga de agua. En ningún caso la variabilidad observada se asoc ó con disminuciones marcadas de la motilidad uterina. El rango de valores en todos los parámetros de la contractilidad uterina fue muy amplio, debido a diferencias individuales entre las pac entes que fueron estudiadas en el mismo día del ciclo y además a que algunas pacientes se estudiaron durante los días 2 y 3, cuando la motilidad uterina es menor (13-31).

Durante el período control la actividad antidiurética estimada por valores negativos de la $^{\rm C}$ H20 y por el grado de hiperosmolaridad urinaria, era alta en todos los casos. La osmolaridad urinaria promedio era de 577,8 \pm 50.9 m0sm/Kg cuando la osmolaridad serica era de 290.3 \pm 1.6, o sea que la orina era hiperosmolar al suero. La depuración de agua libre ($^{\rm C}$ H20) tuvo un valor promedio de -1.2 \pm 0.2 m1/min, cuando el volumen urinario era de 2.7 \pm 0.5 m1/min. La velocidad de filtración glomerular (Ccr) tuvo un valor promedio de 73.5 \pm 5.4 m1/min y la Cosm de 3.9 \pm 0.6 m1/min (Tabla I).

Efecto de la sobrecarga de agua sobre las actividades uterina y antidiurética.

La sobrecarga de agua produjo una marcada disminución de la motilidad uterina en 24 de las 27 pacientes estudiadas y una disminución moderada en las 3 restantes. En 7 casos el bloqueo de la contractilidad uterina fue completo (Fig. 1). La intensidad y la frecuencia de las contracciones uterinas disminuyó proporcionalmente, al tiempo que el tono uterino no mostró cambios significativos. Por ésta razón se describe solo el análisis del trabajo uterino, el cual integra en el tiempo la intensidad y la frecuencia de las contracciones del miometrio.

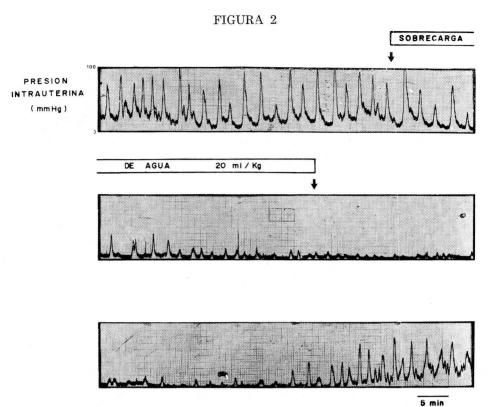
El trabajo uterino promedio previo a la carga de agua $(404.1\pm43.1\ mmHg)$, utilizado como valor control. mostró una disminución de tipo exponencial en función del tiempo durante el cual se mantuvo la sobrecarga de agua. En efecto, a los 15 minutos de iniciada esta era de $248.5\pm34.7\ mmHg$ y continuó



Efecto de la sobrecarga de agua sobre la motilidad uterina durante la menstruación, en 3 casos seleccionados. Las flechas gruesas señalan el momento de la sobrecarga. Los recuadros dentro de los trazos de presión intrauterina indican la magnitud de la sobrecarga, a los 15 minutos de iniciada. Véase el corto lapso entre la iniciación y el efecto inhibidor sobre el útero. Se observa también como diferentes niveles de sobrecarga (6.4 a 17.0 m1/Kg) producen depresiones de la contractilidad igualmente marcadas.

2 min

disminuyendo hasta un valor de $110.8\pm~20.2$ mmHg a los 90 minutos (Tabla I). Las diferencias del trabajo uterino respecto al valor control durante el período de d'uresis acuosa, fueron todas estadísticamente significativas. Los efectos inhibidores sobre el útero se observaron desde los primeros 5 a 15 minutos de administración de la sobrecarga de agua (Fig. 1 y 2), pero el tiempo requerido para alcanzar la inhibición máxima presentó amplia variación individual, con



Efecto de la sobrecarga de agua y desaparición del mismo. Los 3 fragmentos representados son continuos. Puede observarse una profunda inhibición de la motilidad del útero menstrual, la cual se estabiliza a los 20 minutos de niciar la sobrecarga y comienza a recuperarse 60 minutos después de suspenderla.

un rango de 8 a 76,5 minutos después de iniciada la sobrecarga de agua y un valor promedio de $28.5\pm~3.2$ minutos.

Como era de esperarse, la sobrecarga de agua produjo una inhibición progresiva de la actividad antidiurética, a juzgar por los cambios en la $^{\rm C}{\rm H}20~{\rm y}$ Uosm, la cual mostró una evolución temporal comparable a la del trabajo uterino. A los 15 minutos de iniciada la sobrecarga de agua, la osmolaridad urinaria promedio disminuyó a $395.9\pm~51.6~{\rm m}0{\rm sm/Kg}$ y a partir de ese momento bajó progresivamente a valores hiposmolares, hasta llegar a $81.7\pm~9.9~{\rm m}0{\rm sm/Kg}$ 90 minutos del comienzo de la carga de agua.

Los cambios de la osmolaridad urinaria en respuesta a dicha carga mostraron también cierta variabilidad individual ya que el tiempo necesario para

TABLA I. Efecto de la Sobrecarga de Agua sobre la Motilidad Uterina y el Manejo Renal de Agua y Solutos.

-								
Tiempo de so- brecarga	(min)	0	15	30	45	60	75	90
Trabajo Uteri- no	(mmHg)	404.1±43.1	248.5±34.7*	174.5±27.6*	145.4±23.5*	121.1±19.6*	116.0±20.2*	110.8±20.2*
Volumen mi- rruto	(ml/min)	2.7± 0.5	5.7± 0.9*	13.6± 1.5*	23.6± 1.9*	26.6± 1.9*	26.5± 1.8*	25.9± 1.6*
Osmolaridad Urinaria	(m0sm/Kg)	577.8±50.9	395.9±51.6	234.5±30.4*	48·8±13.7*	127.5±12.6*	97.7±11.4*	81.7± 9.9*
Depuración de Agua Libre	(m1/min)	-1.2± 0.2	0.8± 0.7*	4.3± 0.8*	10.9± 1.1*	14.7± 1.1*	17.3± 1.0*	18.8± 1.1*
Depuración de Creatinina En- dógena		73.5± 5.4	81.6± 5.8	77.7± 6.7*	75.9± 3.9*	75·4± 3.6	73.3± 3·1	71.8± 5.6
Depuración Os- molar	(m1/min)	3.9± 0.6	4.9± 0.5	9.3± 0.9*	12.7± 1.4*	11.9± 1.4*	9.2± 1.4*	7.1± 1·2

llegar a la hiposmolar dad fluctuó entre 15 y 60 minutos, en los casos estudiados con un valor promedio de $30.6\pm~2.7$. Los valores promedio de la $^{\rm CH20}$, siguieron una evolución temporal similar durante la carga de agua siendo de $0.8\pm~0.7$ m1/min a los 15 minutos, para aumentar hasta $18.8\pm~1.1$ m1/min a los 90 minutos ((Tabla I). Los cambios de la $^{\rm CH20}$ y la Uosm respecto de los valores control, fueron estadísticamente s gnificativos desde 15 minutos después de iniciarse la sobrecarga de agua.

La velocidad de filtración giomerular no mostró variaciones significativas durante el período de diuresis acuosa fluctuando entre $81.6\pm~5.8~y~71.8\pm~5.6~m1/min$. La cosm aumentó durante la diuresis acuosa, con diferencias estadísticamente significativas respecto al valor promedio en el período control, en las muestras de orina correspondientes a los 30,45,60~y~75~minutos después de iniciada la carga de agua (Tabla I).

Desaparición de los efectos de la sobrecarga de agua.

Al suspender la sobrecarga de gua, la desaparición de su efecto sobre la motilidad uterina no fue tan rápida como su instauración (Fig. 2). En algunos casos, el trabajo uterino llegó a tener valores previos similares a los observados en el período control (Fig. 2), pero en más de la mitad de los casos no se había recuperado hasta dichos valores una hora después de suspender la carga de agua. 45 minutos después de la suspensión de la sobrecarga, los valores promedio de trabajo uterino fueron de 217.5 ± 47.0 mmHg, un valor significativamente menor aun, a los valores previos (P<0.01). A los 60 minutos tuvo un valor promedio de 244.1 ± 50.5 , el cual ya no fue significativamente diferente de los valores control (P 0.5). Su vzalor promedio aumentó hasta 20.7 ± 53.3 mmHg a los 75 minutos (Tabla II). El tiempo de recuperación del trabajo uterino hasta valores estables, comparables o cercanos a los presobrecarga, osciló entre 15.0 y 102.0 minutos, con un promedio de 43.9 ± 8.1 min.

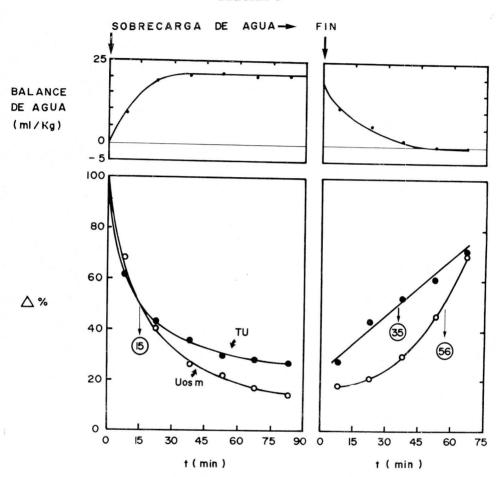
La actividad antid urética también mostró una recuperación muy lenta, después de suspender la sobrecarga de agua. El volumen minuto siguió siendo alto durante 1 hora. La osmolaridad urinaria aumentó, pero sus valores promedio fueron hiposmolares y sign ficativamente menores que los valores previos, hasta 60 m nutos después de suspender la sobrecarga de agua (Tabla II). A los 75 minutos, el valor promedio fue de $413.0\pm64.1~\text{m0m/Kg}$, comparable al valor pre-sobrecarga, del cual no fue signficativamente diferente (P 0.1). Una evolución similar se observó en la $^{\rm CH20}$, cuyos valores promed o siguieron siendo positivos durante 60 minutos, para hacerse negativos (-07 \pm 0.6 m1/min) solo a los 75 minutos (Tabla II).

Durante este período de recuperación después de la sobrecarga de agua no se observaron variaciones significativas en la velocidad de filtración glomerular, ni en la depuración osmolar (Tabla II). El tiempo de desaparición del bloqueo de la actividad antidiurética, medido por el momento en el cual la orina se hizo hiperosmolar, fluctuó entre 30 y 105 minutos, con un valor promedio de 77.1 ± 13.9 min.

TABLA II. Desaparición del efecto de la Sobrecarga de Agua sobre la Motilidad Uterina y el Manejo Renal de Agua y Solutos.

(min)					
(mmHg)	114.1±27.9*	178.7±41.6*	217.5±47.0*	$244.1\!\pm\!50.5$	290.7±53.3
(m1/min)	19.9± 2.6*	14.3± 2.4*	9.2± 1.9*	5.4± 1.4	2.3± 0.8
(m0sm/Kg)	108.9±25.3*	120.6±35.7*	176.3±47.2*	265.9±55.7*	413.0±64.1
(m1/min)	13.3± 2.0*	9.4± 1.9*	6.7± 1.8*	2.5± 1.0*	-0.7± 0.6
(m1/mir/)	58.7± 5.6*	51.5± 5.5	57.8± 3.7	59.3± 4.2	64.3± 3.9
(m1/min)	6.6± 1.5*	3.9± 0.8	2.5± 0.3*	2.9± 0.5	3.0± 0.6
	(mmHg) (m1/min) (m0sm/Kg) (m1/min) (m1/min)	(mmHg) $114.1\pm27.9^*$ (m1/min) $19.9\pm2.6^*$ (m0sm/Kg) $108.9\pm25.3^*$ (m1/min) $13.3\pm2.0^*$ (m1/mir) $58.7\pm5.6^*$	(mmHg) $114.1\pm27.9^*$ $178.7\pm41.6^*$ (m1/min) $19.9\pm2.6^*$ $14.3\pm2.4^*$ (m0sm/Kg) $108.9\pm25.3^*$ $120.6\pm35.7^*$ (m1/min) $13.3\pm2.0^*$ $9.4\pm1.9^*$ (m1/min) $58.7\pm5.6^*$ 51.5 ± 5.5	(mmHg) $114.1\pm27.9^*$ $178.7\pm41.6^*$ $217.5\pm47.0^*$ (m1/min) $19.9\pm2.6^*$ $14.3\pm2.4^*$ $9.2\pm1.9^*$ (m0sm/Kg) $108.9\pm25.3^*$ $120.6\pm35.7^*$ $176.3\pm47.2^*$ (m1/min) $13.3\pm2.0^*$ $9.4\pm1.9^*$ $6.7\pm1.8^*$ (m1/min) $58.7\pm5.6^*$ 51.5 ± 5.5 57.8 ± 3.7	(mmHg) $114.1\pm27.9^*$ $178.7\pm41.6^*$ $217.5\pm47.0^*$ 244.1 ± 50.5 (m1/min) $19.9\pm2.6^*$ $14.3\pm2.4^*$ $9.2\pm1.9^*$ 5.4 ± 1.4 (m0sm/Kg) $108.9\pm25.3^*$ $120.6\pm35.7^*$ $176.3\pm47.2^*$ $265.9\pm55.7^*$ (m1/min) $13.3\pm2.0^*$ $9.4\pm1.9^*$ $6.7\pm1.8^*$ $2.5\pm1.0^*$ (m1/min) $58.7\pm5.6^*$ 51.5 ± 5.5 57.8 ± 3.7 59.3 ± 4.2





Variaciones porcentuales del trabajo uterino (TU) y la osmolaridad urinaria (Uosm) en función del tiempo de iniciación (izquierda) y suspensión de la sobrecarga (derecha). Como se observa en los recuadros superiores el balance de agua llegó a oscilar alrededor de 20 mil por kilogramo de peso corporal, durante la sobrecarga y dism nuyó a valores negativos después de interrumpirla. En los recuadros inferiores se observa como la disminución porcentual ($^{\Delta}$ %) es paralela para el trabajo uterino (puntos llenos) y la osmolaridad urinaria (puntos vacios) y además, que el T50% (flecha delgada) es de 15 minutos para am bos parámetros.

La recuperación (derecha) en cambio, no es comparable haciéndolo el útero con un T50% más corto (35 minutos) que la osmolaridad (56 minutos).

Comparación entre los efectos uterinos y antidiuréticos observados.

Debido a la gran dispersión de los datos encontrados y a la variabilidad individual, tanto en los efectos uterinos y antidiuréticos de la sobrecarga de agua, como en las características observadas después de suspenderla, conviene homogenizarlos o normalizarlos, estudiándolos como variaciones procentuales respecto de los valores previos a la sobrecarga.

En la figura 3 se describe, a la izqu erda, la disminución porcentual del trabajo uterino y de la osmolaridad urinaria durante la sobrecarga de agua y a la derecha, el aumento porcentual de las mismas variables al suspender la sobrecarga. Puede observarse como ambas disminuyen casi paralelamente al iniciarse la sobrecarga. En efecto, al medir el T50%,o sea, el tiempo en el cual cada una de ellas alcanza un valor gual a la mitad del valor control, se encuentra que es de 15.0 minutos para ambas variables (Fig. 3). En cambio, el curso de la desaparición de los efectos de la sobrecarga de agua es diferente para ambas variables (Fig. 3, derecha). Obsérvese como el trabajo uterino se recupera más rápidamente que la osmolaridad urinaria, la cual sigue presentando valores bajos e hiposmolares al suero hasta 1 hora después de interrump da la sobrecarga. El %50% de recuperación fue de 35.0 y 56.0 minutos para el trabajo uterino y para la osmolaridad urinaria, respectivamente.

DISCUSION

Los estudios realizados sobre la contractilidad del útero humano "in vivo", demuestran que su patrón de actividad es diferente en los 8 períodos que han llamado la atención de los investigadores: fases prol ferativa, secretora, premenstrual y menstrual (30-32), así como durante el embarazo, el preparto, el parto y el puerperio (1-8-44-46)). Este hecho pone en evidencia una respuesta específica del útero al medio hormonal cambiante el cual es sometido durante las diferentes fases del ciclo no grávido y del grávido puerperal.

Aunque no se conoce con precisión cuales son las hormonas involucradas en el control de la contract lidad menstrual, las siguientes evidencias están en favor del papel que juega la vasopresina u hormona antidiurética: a) la sensibilidad del útero a esta hormona es alta durante la menstruación (20-35), b) la inducción de náuseas y vómito durante diferentes fases del ciclo menstrual produce, simultáneamente una elevada actividad uterina y ant diuresis (17) y c) durante la menstruación, la administración de alcohol etílico, un inhibidor central de la liberación de ADH, produce una marcada inhibic ón de la contractilidad uterina (13-26). Nuestros resultados ofrecen, por primera vez, una evidencia adicional sobre la participación de esta hormona en el control de la mot lidad uterina menstrual. En efecto, la administración de sobrecargas de agua, capaces de bloquear la liberación de ADH e inducir diuresis acuosa, produce una marcada inhibición de la motilidad del útero, que ocurre paralelamente con la inhibición de la actividad antidiurética, juzgada por la disminución de la osmolaridad urinaria (Fig. 3) y los aumentos en el volumen uri-

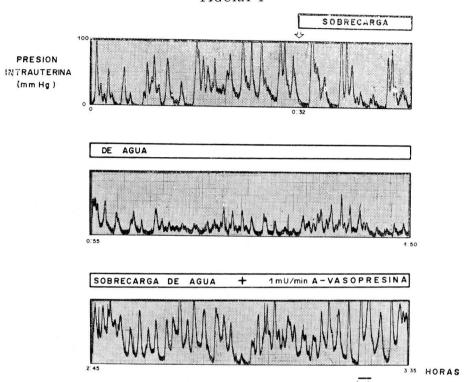
nario y en la depuración de agua libre (22-42-48), sin que ocurran cambios significativos en la velocidad de filtración glomerular, estimulada por la depuración de creatinina endógena (Tabla I). Durante esta fase de diuresis acuosa se observó una elevación significativa de la depuración de solutos, desde la segunda hasta la quinta muestra de orina (Tabla I). Dicha elevación está condicionada por los valores de la osmoralidad urinaria, que solo llega a valores mínimos entre 75 y 90 m nutos después de iniciada la sobrecarga, cuando en cambio, el volumen urinario sobrepasa los 20 ml. desde los 45 minutos.

Durante la diuresis acuosa, la inhibición del trabajo uterino fue paralelo a la de la osmolaridad urinar a (Fig. 3, izquierda), siguiendo una curva de tipo exponencial en la cual se observa que el T50%, es igual para ambas variables y además, que ambos llegan a niveles máximos de inhibición 75 minutos después de iniciada la sobrecarga de agua. Este hecho es muy importante, si se tiene en cuenta que se ha encontrado en humanos: a) que la concentración plasmática de ADH va desapareciendo paralelamente con la aparición de la diuresis acuosa y que el pico máximo de esta última representa un punto en el cual los niveles circulantes y tisulares de ADH son mínimos (21), b) que el T50% de desaparición de ADH endógena en el plasma durante la diuresis acuosa, varía entre 12 y 19 minutos (21-41) y c) que los niveles plasmáticos de ADH cercanos a cero, se obtuvieron entre 70 y 120 minutos después de iniciar la sobrecarga de agua (21). Estos trabajos, en los que se midieron las concentraciones circulantes de ADH conciden con los nuestros, en que se evaluó indirectamente los niveles de ADH. En consecuencia, nuestros resultados permiten sugerir que la inhibición de la motilidad uterina es el resultado de una disminución progresiva de la concentración sanguinea de ADH, produc da por el bloqueo central de la liberación de ADH durante la diuresis acuosa.

En la figura 3, derecha, se observa que la recuperación post-sobrecarga de la motilidad uterina y de la osmolaridad urinaria es más lenta que la inhibición con valores promedio T50% de 35 y 56 minutos, respectivamente. Esta observación corresponde con otras descritas en la literatura (21-24), en las cuales se establece que el efecto antidiurético de la vasopresina está relacionado con el n vel previo de hidratación corporal, aumentandose cuando hay déficit e inhibiendose cuando hay sobrecarga de agua. Llama la atención la recuperación más rápida de la actividad uterina (35 min) que de la actividad antidiurética (56 min). Sin embargo, esta puede expicarse si se tiene en cuenta que la diuresis acuosa se asocia con una disminución de la osmolaridad en el interticio medular del riñón (24-37-42). Como quiera que el restablecimiento de la capacidad renal de concentración requiere, además de niveles adecuados de ADH, un elevado gradiente osmótico medular, es posible que la recuperación de la osmolaridad urinaria y del transporte de agua esté limitada por la disminución de la osmolaridad medular que ocurre en la diuresis acuosa.

Actualmente estamos explorando la respuesta del útero menstrual a la administración de exitocina y ADH y a la liberación endógena de ADH inducida con estímulos externos. Hasta el momento hemos logrado reproducir la moti-

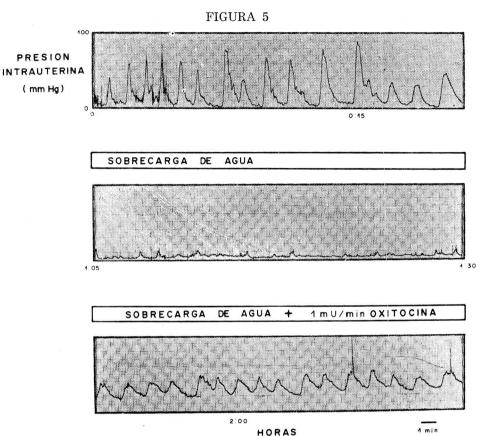
FIGURA 4



Efecto de la arginina-vasopresina sintética sobre la motilidad uterina depri mida durante la diuresis acuosa. La admin stración de 1 miliunidad por minuto, i.u., produce la diuresis acuosa sostenida, produce una activación de la motilidad uterina comparable a la que existía antes de in ciar la sobrecarga de agua.

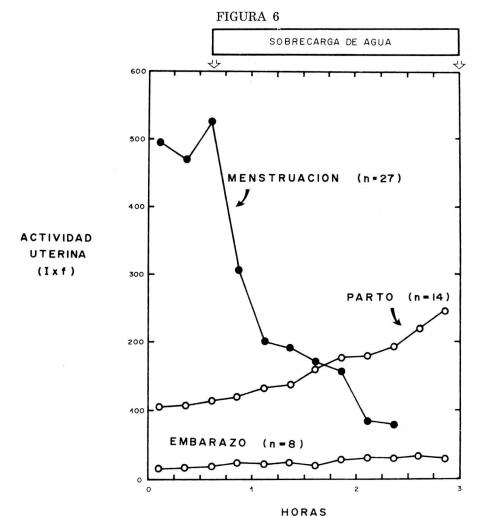
lidad uterina espontánea previa a la diuresis acuosa, mediante la administración de ADH en infusión endovenosa continua (Fig. 4), con la cual obtenemos una recuperac ón total de la motilidad del útero. En cambio, la administración de oxitocina produce un efecto muy discreto (Fig. 5) y en algunos casos ninguno. Estos resultados constituyen evidencias adicionales sobre el papel de la vasopresina en el control del útero menstrual.

Con el objeto de demostrar que esta respuesta a la sobrecarga de agua está relacionada con el control hormonal bajo el cual se encuentra el útero, hemos comparado los resultados obtenidos en el presente trabajo con los obtenidos en estudios previos (10-11-12), en los cuales se registró la contract lidad uterina en el embarazo y parto humanos durante diuresis acuosa. La figura 6 muestra los resultados de ésta comparación en la cual, solo se inhibe la motilidad del



Efecto de la oxitocina sintética sobre la motilidad uterina deprimida durante la diuresis acuosa. A igual dosis, la oxitocina no produce una activación uterina comparable a la de la hormona antidiurética, (Fig. 4). Además no es comparable a la motilidad que exhibía el útero antes de la diuresis acuosa.

útero menstrual como respuesta a la sobrecarga de agua, al tiempo que el útero grávido no modifica su actividad en el embarazo de término y la aumenta durante el parto. Estas respuestas tan distintas durante diuresis acuosa sugieren una interrelación entre la ADH y las demás hormonas reguladoras de la función miometrial, según sea el estado en el cual se encuentre el órgano. En efecto, es probable que durante el embarazo, los bajos valores de actividad uterina estén relacionadas con la elevada producción de esteroides sexuales placentarios (27) que inhiben la respuesta uterina a los niveles circulantes de ADH y por lo tanto, al bloquear esta última con la sobrecarga de agua no se produce ningún efecto sobre el útero. Durante el parto en cambio, la actividad uterina continúa aumentando normalmente y coexiste con una actividad anti-



Comparación de los efectos uterinos de la sobrecarga de agua, en la menstruación, el embarazo y el parto. Explicación en el texto

diurética alta (11), a pesar de que empleamos sobrecargas de agua iguales a las utilizadas durante el embarazo o la menstruación, sugiriendo una liberación de ADH tan alta que no permite la obtención de una diuresis acuosa y cuyo efecto oxitócico posiblemente sea sinérgico con otras sustancias hormonales involucradas en el control del parto (12-27).

Los resultados descritos en este artículo apoyan claramente la hipótesis sobre la participación de la ADH en la producción de una alta motilidad uterina

durante la menstruación. Sin embargo, es necesario realizar otros estudios, como los que mencionamos atrás, induciendo la liberación endógena de ADH bajo diuresis acuosa y finalmente, midiendo los niveles sanguíneos de dicha hormona durante la menstruación y después de inhibir la motilidad uterina con sobrecargas de agua.

Finalmente, queremos destacar dos posibilidades de aplicación práctica de los resultados presentados en este trabajo, las cuales hemos comenzado a explorar con hallazgos alentadores hasta el momento. La primera se refiere a la disminución del dolor en la dismenorrea, en la cual se ha postulado la existencia de un patrón contráctil "típico" (31-49), mediante un método tan simple como la administración oral de sobrecargas de agua; nos encontramos en el proceso de verificar ese patrón contráct l y de estudiar el efecto de dichas sobrecargas sobre el dolor y la motilidad uterina en la dismenorrea. La segunda, está relacionada con las posibilidades de disminuír la incidencia de 2 de las razones médicas de abandono del DIU: el dolor y la expulsión. Hasta ahora hemos encontrado que la motilidad uterina menstrual se nhibe con sobrecargas de agua a pesar de la presencia de un DIU; faltaría explorar en el futuro si este hecho tiene importancia en el control del dolor y la expulsión de los dispositivos.

RESUMEN

En 27 mujeres normales, solicitaron la inserción de un dispositivo intrauterino anticonceptivo (DIU) a la Consulta Externa del HUV, se obtuvo aceptación voluntaria para estudiar las actividades uterina y antidiurética e inducir una diuresis acuosa durante la menstruación y en las 2 a 3 horas previas a la inserción del DIU. La diuresis acuosa, abtenida adm nistrando sobrecargas de agua por vía oral e intravenosa (20 m1/Kg. de peso corporal), produjo una inhibición simultánea de la alta contractilidad del útero menstrual y de la actividad antidiurés ca. Este efecto se comunica por primera vez a la literatura médica.

Estos resultados, así como los de otros estudios preliminares que discutimos en éste artículo, refuerzan claramente la hipótesis que plantea la participación de la vasopresina u hormona antid urética (ADH), en la regulación de la elevada contractilidad uterina característica de la menstruación.

SUMMARY

Induced water diuresis bloks the central release of antidiuretic hormone (ADH) which is in turn supposed to play a role in the high uter ne activity recorded during human menstruation. In order to further explore this possibility, the uterine and antidiuretic activities were studied and a water diuresis mas induced in 27 normal menstruation women, before the insertion of an intraauterine contraceptive device. Shortly after the initiation of water overload a simultaneous inhibition of both uterine and antidiuretic activities were obtained. Additionally, the administration of ADH by I. V. infusion restablished the uterine motility to normal values and the administration of oxytocine did not. It is suggested that ADH have a direct role in the control of uterine activity during human menstruation.

- 1º Alvarez, H. y Caldeyro-Barcia, R.: Fisiopatología de la contracción uterina y sus aplicaciones en la clínica. 2º Congreso Latinoamericano Obstet. Ginec. 1:5 - 132, 1954.
- 2° Bengtsson, L. Ph. y Moawad, A. H.: Lippe's loop and myometrial activity. Lancet 1:146, 1966.
- 3° Bengtsson, L. Ph. y Theobald, G. W.: The effects of oestrogen and gestagen on the non-pregnant uterus. J. Obstet, Gynaec. Brit. Cwlth. 73: 273-281, 1966.
- 4º Bengtsson. L. Ph.: The sponge-tipped catheter a modification of the open and catheter for recording of myometrial activity in vivo. J. Reprod. Fert. 16: 115-118, 1968.
- 5° Bonsnes, R. W. y Taussky. H. H.: The colorimetric determination of creatinine by the jaffe reaction. J. Biol. Ch em. 158:581 591, 1945.
- 6° Cibils, L. A.: Efecto de la rotura de las membranas en el parto inducido on exitocina. 2° Congreso Uruguayo Obstet. Ginec. 2:316-373, 1957.
- 7° Cibils, L. A.: Contractility of the nonpregnant uterus, Obstet. Gynec, 30: 411-461, 1967,
- 8° Cibils, L. A.: y Hendricks, C. H.: Uterine contractility on the first day of the puer-perium. Am. J. Obstet. Gyrec. 103: 238 243, 1969.
- 9° Cifuentes, R., Belitzky., Cuadro, J. C., Ríos, R. y Caldeyro-Barcia. R.: Effects of adrenoceptor-stimulating drugs on the myometrium and cardiovascular system of the nonpregnant women. En: Physiology and Genetics of Reproduction. E. M. Coutinho y F. Fuchs, Eds. Plenun Press. New York p. 243 259, 1974.
- 10° Cobo, E., Gaitán, E., Mizrachi, M. y Strada, G.: Neurohypophyseal hormone release in the human. III Experimental study during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynec. 91: 905-914, 1965.
- 11° Cobo, E., Mizrachi de Bernal, M.; Quintero; C. A. y Cuadrado; E.: Neurohypophyseal hormone release in the human. III. Experimental study during labor. Am. J. Obstet, Gynec. 101: 479 489, 1968.
- 12° Cobo, E. Uterine and milk-ejecting activities during human labor. J. Appl. Physiol. 24: 317 823, 1968.
- 13° Coutinho, E. M.: Hormonal effects of the non. pregnat human uterus. En: Progress in Endocrinology. Expta Med. Internat. Congr. Series 184: 945-951, 1968.
- 14° Cobo, E. y Quintero, C. A. Milk-ejecting and antidiuretic activities under neurohypohyseal inhibition with alcohol and water overload. Am. J. Obstet. Gynec. 105: 877-887, 1969.
- 15° Coutinho, E. M. y López, A. C. V.: Response of the nonpregnant uterus to vasopressin as an index of ovarian function. Am. J. Obstet. Gynec. 102: 479- 489, 1968.
- 16° Coutinho, E. M.: The effects of vasopressin and oxytoxin on the genital tract of women. En: Proceedings of the Sixt World Congress Fertility and !sterility. Tel Aviv, Jerusalem. Eds. 182- 188, 1970.
- 17° Coutinho, E. M.: Oxytocic and antidiuretic effects of nausea in women, Am, J, Obstet. Gynec. 105: 127 - 131, 1969.
- 18° Coutinho, E. M.: The effects of vasopressin and oxytocin on the genital tract of women. En: Proceedings of the Sixth World Congress on Fertility and Sterility. Tel Aviv, Israel. The Israel Academy of Sciences and Humanities. Jerusalem. Eds. p. 182-188, 1970.
- 19° Coutinho, E. M. Adeodato Filho, J., Xavier; R.; Fuchs; A. R. y Fuchs; F.:Effect of ethanol on the response of the non-pregnant human uterus to oxytocin and vasopressin. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 77: 164 166, 1976.

- 20° Csapo, A. y Pinto-Dantas, C. R.: The cyclic activity of the nonpregnant human uterus. Fertil. Steril. 17: 34-38, 1966.
- 21° Czaczkes, J. W., Kleeman, C. R. y Koening; M.: Physiologycal studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma. J. Clin. Invest. 43: 1625-1640, 1964.
- 22° Digman, J. F. y Despointes, R. H.: Adrenal steroid inhibition of vasopressin release from the neurohypophysis of normal subjects and patients with Addison's disease. J. Clin. Invest. 39: 1851-1863, 1960.
- 23° Embrey. M. P. y Moir. Ch.: A Comparison of the oxytocic efeects of synthetic vasopressin and oxytocin. J. Obstet. Gynaec, Brit, Cwlth. 74: 648 652, 1967.
- 24° Epstein, F. H., Kleeman, C. R. y Hendrika, A.: The influence of bodily hydration on the renal concentrating process. J. Clin. Invest. 36: 629 - 634, 1957.
- 25° Fuchs, A. R. Wagner, G.: Quantitative aspects of release of oxytocin by suckling In unanaesthetized rabbints. Acta Endocrinol. 44: 581 592, 1963.
- 26° Fuchs, A. R., Countinho, E. M., Xavier, R., Bates, P. E. y Fuchs, F.: Effect of ethanol on the activity of the nonpregnant human uterus and its reactivity to neurohipophyseal hormones, Am. J. Obstet. Gynec. IoL: 997 1000, 1968.
- 27° Fuchs, F.: Endocrinology of labor. En: Endocrinology of pregnancy, F. Fuchs y A. Klopper, Eds. Harper & Row, Publ. Inc. New York. p. 306 327, 1971.
- 28° Garret, W. J. The effects of adrenaline and noradrenaline on the intact nonpregnant uterus. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 62: 876 - 879, 1955.
- 29° Haimovich, L., Morel, R., Remedio, M. R., Rozada, Gil, B. R. y Sica-Blanco, Y.: Arch. Ginec. Obst. 23: 25-35, 1968.
- 30° Hendricks, C. H.: Activity patterns in the non-pregnant uterus. En: Muscle. W, M. Paul. E. E. Daniel, E. M. Kay, and G. Monckton, Eds. Pergamon Press, Oxford. p. 349 362, 1965.
- 31° Hendricks, C. H.: Inherent motility patterns and response characteristics of the nonpregnant human uterus. Am. J. Obstet. Gynec. 96: 824-843, 1966.
- 32° Henzl, M. R., Arevalo, N., Noriega. L., Aznar, R. y Segre, E.: Quantitation of uterine activity after vaginal administration of prostaglandins. En: Advances in the biosciences. International Conference on Prostaglandins. G. Raspe y S. Bernhard, Eds. Pergamon Press-Vieweg. Oxford. Vol. 9. p. 767 772, 1973.
- 33° Joelsson, I., Sumberg, A. I., y Sanberg, The in vivo effect of oxitocin and vasopressin on the nonpregnant human uterus. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 73: 832 -836, 1966
- 34° Karim, S. M. M.; Action of prostaglandin in the pregnant woman, Arm N. York Acad. Sci. 180: 483, 1971.
- 35° Karlson, S.: Motility of the nonpregnant human uterus during the various phases of the menstrual cycle. Acta Obstet. Gynec. Scand. 33: 253 264, 1954.
- 36° Kelly, J. V.: Intravenous estrogen therapy: an assement. Obstet. Gynec. 17: 149 153, 1961.
- 37° Kiil, F. y Aukland, K.: Effect of high ureteral pressure in urine concentration during water diuresis, J. Clin. Lab. Investigation 13: 268 275, 1961.
- 38° Klisiecky, A., Pickford, M., Rothschild, P. y Verney E. R.: The absorption and excretion of water by the mammal Part. I. The relation between absorption of water and its excretion by the innervated and denervated kidney. Proc. Roy. Soc. Biol. Sc. London 112: 496 521, 1933.
- 39° Knaus, H. H.: Eine neue method, zun Bestimmung des Ovulationstermines. Zbl. Gynaek. 53: 2193 2196, 1929.

- 40° Knaus, H., H.: Zur Technik der registration von Bewegungen der Menschlichen uterusmuskulatur. Zbl. Gyanek. 57: 2658 2660, 1933.
- 41° Lauson, H. D.: The problem of estimating the rate of secretion of antidiuretic hormone in man. Am. J. Med. 11: 135 156, 1951
- 42° Levinsky, N. G., Davidson, D. G. y Berliner, R. W.: Effects of reduced glomerular filtration on urine concentration in the presence of antidiuretic hormone. J. Clin. Invest. 38: 730 740, 1959.
- 43° McGaughey, H. Jr., Sccoggins, W. A., Johnson, W. L. y Thorton, W. N. Jr.: Definition of the stimulatory response of isolated human uterine tissues. Am. J. Obstet. Gynec. 88: 68-74, 1964.
- 44° Moir, Ch.: Expulsive force of the uterus during labour. Lancet i: 414-423, 1936.
- 45° Reynolds, S. R. M., Harris, J. S. y Kaiser, I. H.: Clinic Measurement of uterine forces in pregnancy and labor. C. Thomas, Publ. Springfield, Illinois. p. 147 180, 1954.
- 46° Verney, E. B.: Absorption and excretion of water. The antidiuretic hormone. Lancet 2: 739 744, 1946.
- 47° Wansbrough, H., Nakanishi, H. y Wood, C.: The effect of adrenergic receptor blocking drugs on the human uterus. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75: 189 198, 1968.
- 48° Wesson, L. B. Jr. y Anslow, W. P. Jr. Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis. Am. J. Physiol. 170: 255-269, 1952.
- 49° Woodbury, R. A., Torpin, R., Child, G. P., Watson, H. y Jarboe, M. Myometrial physiology and its relation to pelvic pain. J. A. M. A. 134: 1081 1085, 1947.