

Gaceta Médica de México

PERIODICO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Tomo LXI.

MEXICO, DICIEMBRE DE 1930

Núm. 12.

TRABAJOS REGLAMENTARIOS

Contribución Experimental al Esclarecimiento del Determinismo del Trabajo del Parto

POR EL DR. ELISEO RAMIREZ Y JOSE DE LILLE

MAURICEAU, en 1740, trató de explicar por la distensión del globo uterino el desencadenamiento de las contracciones del parto. Contra la opinión de MAURICEAU, actualmente abandonada, existen hechos incontrovertibles; el hidramnios compatible con el término normal, y los embarazos gemelares. Tampoco persistió la opinión de PETIT y KILIAN quienes suponían que la excitación partía de las presiones circunscritas ejercidas por las partes fetales, pues la presión intrauterina es uniforme de acuerdo con la ley de Pascal.

KEILMANN y KNUPPER, en 1891, modificaron la hipótesis de MAURICEAU en el sentido de que, al distenderse el cuello de la matriz, despertaría un reflejo; pero el hidramnios y el embarazo gemelar se oponen igualmente a esa sugestión.

NAEGELI, en 1818, emitió la hipótesis de que a los nueve meses de embarazo se produciría una degeneración grasienta corial y desprendimiento de la placenta; el contenido del útero obraría como cuerpo extraño y desencadenaría un reflejo; esta opinión fue aceptada por SCHROEDER y SIMPSON. Ni la degeneración corial ni el desprendimiento placentario existen, como lo demostraron con datos fehacientes LEOPOLD, LANGHANS, WINCKEL y otros.

Todas las doctrinas citadas están, además, en contraposición con dos hechos indudables: 1º, las contracciones se continúan en el período de expulsión, es decir, cuando la presión intrauterina ha disminuído notablemente por el vaciamiento parcial del útero, y 2º, en los casos excepcionales, pero bien señalados de embarazos extrauterinos a término, el útero presenta en la época predeterminada, contracciones con el ritmo característico del trabajo de parto.

Indudablemente que la inervación uterina toma parte activa en la función contráctil del órgano como lo demostraremos al señalar la identidad de la acción farmacodinámica de sustancias simpaticotropas sobre el útero aislado de los roedores, con la excitación física directa de los nervios simpáticos. Con mucha mayor claridad se ha precisado el fenómeno para los movimientos fisiológicos del intestino, que pueden ser modificados, pero no determinados, por el reflejo. MAGNUS ha demostrado, en efecto, que determinadas sustancias obran sobre el intestino solo cuando éste conserva el plexo de AUERBACH que se encuentra, como es bien sabido, entre la capa muscular longitudinal y la circular. Cuando artificialmente se separan éstas, el plexo queda incluído en la longitudinal que conserva sus movimientos automáticos, rítmicos mientras que la capa circular solo se contrae, de modo pasajero, mediante una irritación provocada artificialmente.

En el útero se determinan contracciones enérgicas por múltiples procedimientos artificiales (acciones mecánicas o térmicas en la vagina) seguramente a través del plexo ganglionar de Frankenhauser colocado a ambos lados del cuello uterino y en relación con el simpático, el parasimpático y los nervios espinales; de los ganglios pericervicales de Knuffer colocados en la parte inferior de la inserción de la vagina; de los ganglios de Dembo situados en la parte inferior de la pared anterior del mismo órgano.

Los reflejos que partiendo de diversas partes del cuerpo (pezones, etc.) terminan en la contracción del miometrio no utilizan la vía espinal sino la del sistema autónomo, como lo demostró KEHRER seccionando la médula a distintas alturas. Si el sistema nervioso central obra sobre el útero, su acción no ha sido demostrada y en todo caso, solo podría suponerse capaz de modificar, exagerando o disminuyendo, la actividad propia.

De todos modos, el trabajo del parto no es un reflejo cuyo arco utilice la vía espinal o los centros ganglionares, puesto que GOLTZ y otros han visto que el parto conserva su aspecto normal después de la sección de la médula dorsal. WINDERSCHIED describe seis casos de mielitis con partos normales, y abundan en la literatura casos análogos en enfermas parapléjicas por espondilitis. GOLTZ y HEINDENHEIN han destruído la médula lomber en la coneja y en la gata sin que el parto se modifique. ZIMMERMANN señaló un caso de poliomielitis anterior aguda en una mujer emba-

razada cuyo parto fue normal. REIN demostró que la sensibilidad y la actividad del útero durante el parto se conservaba a pesar de haber destruído todas sus relaciones con el centro cerebro espinal y haber seccionado las conexiones nerviosas espinales y simpáticas; no existe por lo tanto, el centro medular de Korner.

Por último, KURDINOWSKY ha demostrado que el parto puede continuar en el útero extirpado de la coneja y conservado en especiales condiciones.

La asfíxia produce el parto prematuro y el aborto, por lo cual BROWN SEQUARD atribuyó al anhídrico carbónico el papel de excitante fisiológico en el parto y aún efectuó algunas experiencias; sin embargo los métodos actuales que permiten dosificar el anhídrido carbónico sanguíneo, no han comprobado la hipótesis del ilustre fisiologista francés.

TYLER SMID supuso que las menstruaciones suprimidas por el embarazo se acumulaban: si no precisamente el flujo catamenial, sí la acción determinante de él y sería la décima menstruación la que, rebasando los límites de tolerancia, desencadenaba el trabajo; el parto sería pues una menstruación equivalente a 10. El conocimiento que se ha adquirido en los últimos años acerca de la significación y las causas de la menstruación permiten abandonar completamente esa hipótesis, así como la de SOBOTTA y PRENAT quienes creyeron que el cuerpo amarillo, antes de desaparecer tiene un brote agudo de actividad y determina su última menstruación. En la actualidad sabemos que la función menstrual no corresponde al cuerpo amarillo.

No siendo local la causa del parto, ni pudiendo atribuírsele al sistema nervioso se pensó, de acuerdo con las ideas reinantes, en una acción bioquímica análoga a los fenómenos de inmunidad y anafilaxis. VEIGET en 1903, fue probablemente el primero que expuso la doctrina coherente. Según él, la placenta produciría una substancia hipotética la cinciciotoxina, a la que respondería el organismo materno con una antitoxina, la Sincicilina; ésta neutralizaría químicamente a su antígeno, pero llegaría un momento en que la sobreproducción del antígeno por un organismo en pleno crecimiento, sería excesiva, imposible de neutralizar por el organismo materno con capacidad limitada por su desarrollo definitivo, y se desencadenaría el trabajo de parto como manifestación tóxica. Las experiencias de HANDORN que le hicieron creer en una acción excitante de los extractos del epitelio trofoblástico sobre el útero aislado de la coneja parecían apoyar la doctrina; pero como veremos después, nuestras experiencias demuestran que el útero almacena pituitrina y las de BROUHA y SIMONNET y otros, que en la placenta se encuentran substancias de origen ovárico no específicas del trabajo del parto capaces de modificar el automa-

tismo del útero de los roedores como con anterioridad lo había evidenciado ATHIAS. Por otra parte los fenómenos de inmunidad no son comparables a las reacciones químicas de neutralización o combinación, ya que actualmente se encuentran abandonadas las explicaciones teóricas de ERLICH. La curva que presenta HANDORN, no solo no es probatoria, sino que es comparable a las que originan otras sustancias extractivas tisulares, seguramente independientes del fenómeno del parto, como por ejemplo los extractos de timo empleados por TEMESVARY y cuyas conclusiones han sido justamente combatidas y destruidas por HERMAN KNAUS.

Aunque la explicación de la inmunidad antes expuesta, es errónea, podría aún sostenerse la existencia de anafilaxia. Existe una prueba de que durante el embarazo hay en la sangre condiciones que obran sobre el resto del organismo. SCHAUTA estudió a las hermanas Blazek, gemelas unidas; una de ellas fue embarazada y ambas presentaron los fenómenos generales y los localizados a las mamas, pero durante el parto no pudo apreciar influencia en la expectadora.

SANENBRUCH y HEYDE reunieron en parabiosis experimental un animal embarazado con uno normal y afirman que éste presentó, durante el parto del primero, inquietud y calambres. Mayor significación tiene el hecho de que en dos animales embarazados a distintas épocas y unidos por dichos experimentadores en parabiosis, el parto normal de uno acarrió el aborto del otro. La explicación de von der HEYDE consiste en atribuir el fenómeno a una manifestación de anafilaxis, determinada por productos de origen fetal, y para comprobarlo inyectó animales embarazados con suero de fetos produciendo el aborto. Sin embargo GUGGISBERG, en un trabajo experimental cuyo resumen sería prolijo referir, dejó aclarado que es insostenible el estado anafiláctico del complejo madre-feto. ESCH llegó a idéntica conclusión, pues si bien es cierto que la inyección de suero de feto a embarazadas les produce frecuentemente urticaria, el mismo efecto se produce en hembras no embarazadas por lo cual el fenómeno no traduce la presencia de anticuerpos; además, las embarazadas no son más sensibles al suero que las normales. La doctrina anafiláctica es pues, insostenible.

No pudiendo obrar la placenta por irritación directa de las vellosidades coriales, pues su presencia es continua y su desarrollo lento, se supuso que su acción era indirecta, opinión sostenida por GUGGISBERG, por más que él y MOOSBASHER consideraron que la tiroides podría ejercer una acción coadyuvante con la placenta. El profesor K de SNOO, de Rotterdam, opina que el feto ejerce una acción indirecta sobre el trofoblasto y que la duración de éste corresponde a la del embarazo. Faltan pruebas experimentales para apoyar dicha hipótesis.

Con el descubrimiento de la pituitrina vino la hipótesis de BLAIR BELL

que vió en esa hormona la causa determinante del trabajo. DIXON primero DIXON y MARSHALL después, explicaron la acción de la pituitrina inyectada del siguiente modo, un poco rebuscado: la inyección de pituitrina obraría excitando el lóbulo posterior de la hipófisis el cual a su vez, vertería sus productos en el líquido céfalo raquídeo y en ese vehículo llegaría a obrar sobre los centros medulares de la inervación uterina; pero ABEL, OEHME y LESCHKE niegan el paso de la pituitrina al canal aracnoideo; posteriormente, a fines de 1926, BLAU y HANCHER vuelven a sostener que el líquido céfalo raquídeo presenta acción ocitócica después de inyecciones de extractos de tejidos: testículo, hígado, bazo, ovario, etc , MARSHALL, en 1927, considera muchos factores causales, ritmo ovárico, principalmente, regresión del cuerpo amarillo, desarrollo del miometrio, etc , pero el problema carece de bases experimentales.

Si ni las doctrinas de acciones locales, ni la teoría refleja son aceptables, persistiría la humoral que no cuenta, hasta donde llegan nuestros conocimientos, con apoyo y experimental directo.

El primer paso consistiría en demostrar que en el suero sanguíneo de una mujer en trabajo de parto, y solamente en ese estado, se encuentran substancias capaces de producir los fenómenos característicos de contracción uterina. La experiencia no debe hacerse in vivo porque un resultado negativo puede deberse a la pequeña cantidad de suero que es posible emplear, a su dilución en la masa total de la sangre del animal receptor y a la rapidez y corto tiempo de su acción. Un resultado positivo sería, igualmente susceptible de diversas interpretaciones: basta citar la posible producción de un choque coloido-clásico que falsearía por completo la experiencia.

Un medio de análisis que permite señalar un camino menos escabroso pero que exige interpretación de los resultados, es el estudio de los sueros en el útero aislado; experiencias que se han efectuado pero que a nuestro juicio adolecen, las que conocemos, de defectos en la técnica y de errores gruesos en la interpretación.

Debe tenerse presente que la actividad y el automatismo de los úteros aislados varían enormemente de una especie a otra; en una misma especie, según la edad del animal, el período del ciclo sexual en que se encuentre y hasta el tiempo que hayan permanecido los fragmentos del mismo útero en el líquido de conservación; por lo tanto, las curvas solo tienen valor intrínseco; la comparación de dos curvas no señala, de modo absoluto, consecuencia alguna; por lo tanto, las inferencias solo pueden obtenerse de la modificación observada en una misma curva antes y después del empleo del producto por examinar, siempre que se tomen todas las precauciones que después se dirán para evitar errores de interpretación. BURN y DALE han señalado las precauciones que deben tomarse cuando se utiliza el útero ais-

lado de la cual para estudiar la actividad de los extractos hipofisarios, debiendo ser los animales jóvenes, fuera de la época de celo, de 250 gramos de peso, vírgenes y que se hayan mantenido lejos de la vista de los machos. El celo modifica considerablemente el mecanismo de contracción del útero de la rata, como CLARK y KNAUS lo evidenciaron. Aumenta la reserva con que se deben sacar conclusiones, el hecho de la diversidad forzosa que tienen entre sí los animales, en un estudio de la naturaleza del que presentamos, puesto que es menester emplear animales en distintas épocas del embarazo y fuera de él. Las dosis de los productos cuya acción fisiológica se trata de determinar tienen un papel importantísimo no solo para la reacción misma, sino principalmente para atribuirles función fisiológica natural TEMESVARY, por ejemplo, llega a la conclusión de que 0.12 a 3 gramos de extracto de timo eleva el tono uterino, lo cual aplicado a la mujer, indicaría que era menester emplear en una parturienta de 70 kgs. de peso, 800 c. c. de extracto de timo para hacer equiparables las condiciones de la experiencia. Utilizando de 0.50 a 1 c. c. de extracto hipofisario en el útero aislado, en las experiencias de TEMESVARY, correspondería al empleo de 380 c.c. en el propio animal; tal concentración rebasa los límites de cualquier aplicación terapéutica, y como dice con justicia KNAUS las investigaciones con tan enormes dosis de drogas dan resultados anormales, completamente fuera de cualquier interpretación sobre todo si se trata de hacer una extrapolación a las circunstancias fisiológicas.

Con objeto de ponernos al abrigo de estas posibles críticas, hemos tratado de suprimir, hasta donde es posible los errores de experimentación, usando el dispositivo siguiente, que a grandes rasgos consiste en una caja de lámina provista de una parrilla eléctrica y de un termorregulador, que permite mantener el agua a una temperatura constante; en el fondo de la caja hay un orificio a través del cual pasa un recipiente cilíndrico de vidrio; éste queda comunicado con un tubo a través del cual puede hacerse llegar a su interior, una corriente continua de oxígeno; dentro de este tubo se coloca líquido de Ringer Locke en el que se contrae el músculo en estudio. Dentro de la caja se coloca también un vaso de cristal con una perforación en su parte inferior al que también se hace llegar la corriente de oxígeno y que está destinado a contener líquido de Ringer y los fragmentos de músculo que no se estén utilizando. Por último también dentro de la caja, se coloca un matraz con líquido de Ringer con el objeto de que se mantenga a una temperatura constante. La caja está provista además de un termómetro que permite verificar en cualquier momento la temperatura, así como de un tallo metálico destinado a sostener la palanca inscriptora.

Después de hacer con la mayor rapidez posible la histerectomía del animal en estudio, procurando que el útero quede sin restos de ligamentos

anchos, lo cual impide su libre contracción, se lleva el músculo al vaso que contiene líquido de Ringer; se toma un fragmento y en sus extremidades se fijan sendas pinzas de oro una de las cuales se engancha en el fondo del recipiente cilíndrico, que contiene líquido de Ringer y la otra está en relación con una de las extremidades del tallo inscriptor, que a su vez va a deslizar sobre el cilindro del quimógrafo, provisto de papel ahumado, con objeto de recoger el trazo.

A medida que tarda más el músculo en contacto del aire, la reacción es más lejana y el automatismo menos marcado; si durante la histerectomía se rompe la vejiga o el intestino, el útero se inutiliza siendo inútil lavarlo en líquido de Locke o de Tyrode; así mismo, las contusiones, los estiramientos, el hecho de tomar el músculo con los dedos, aun enguantados, le inutilizan. Ya hemos mencionado que las pinzas que usamos para tomar los extremos del fragmento de útero que se estudia, son de oro, con el objeto de evitar fenómenos de electrolisis. El líquido de Ringer no se conserva en frascos de vidrio sino que es preferible emplear recipientes de aluminio que hayan guardado largo tiempo líquido conservador, desechándose el utilizado para madurar el recipiente. El líquido debe prepararse el mismo día de la experiencia. Antes de referir nuestros resultados, pasaremos revista muy somera de las investigaciones que han precedido a las nuestras.

FRANZ fue el primero que utilizó el útero aislado de la coneja para sus experiencias. El procedimiento actualmente empleado se debe a KEHRER que aplicó al útero el método de MAGNUS usado para el intestino.

La temperatura óptima es de 38 grados; de 0 a 10 grados, se produce una contracción de larga duración; entre 50 y 60 grados se produce por una brusca contracción seguida de parálisis; arriba de 60°C, el útero muere. Estos datos se refieren al útero in situ.

Por lo que se refiere al órgano aislado, la temperatura óptima es entre 35 y 42, siendo la más apropiada de 37 a 39. Temperaturas abajo de 35 paralizan el músculo con aumento del tono, entre 17 o 20 el músculo se paraliza por completo. La variación de un grado modifica la forma de la curva.

La investigación de la acción posible del suero de parturientas como ocitócico es de fecha antigua pero las primeras experiencias que consistieron en inyectar el suero a mujeres o animales embarazados, tiene, como dijimos muchas causas de error. Una nueva orientación se obtuvo con los trabajos de KUDINOWISKY y KEHRER que utilizaron, para el análisis de ciertas sustancias, el útero aislado de la coneja y de la cuy.

NEU, en 1910, estudió la acción del suero sanguíneo de embarazada, parturienta y puérpera sobre el útero aislado de coneja y de mujer, llegando a la conclusión de que todos ellos producen un aumento de energía de contracción, que compara con la producida por la adrenalina. La substan-

cia activa sería un cuerpo aminado diferente de la suprarrenina. O'CONNOR desde 1891, había señalado que el suero de muchos animales en las condiciones más variadas, tiene acción tónica sobre el útero, pero la pequeña acción sobre los vasos de la rana y la falta completa de ella sobre el ojo aislado. permiten descartar la idea de que todo suero con acción vasoconstrictora, contenga adrenalina.

HIRSCHFELD y NODRAKOWISKY, estudiando sueros hemolíticos artificiales, demostraron que al determinar la hemolisis se libertan sustancias fuertemente constrictoras de los vasos mesentéricos de la rana, diferentes de la adrenalina. Es posible que ni siquiera sean propiamente sustancias definidas, sino que la acción se deba a un desequilibrio coloidal y iónico.

SCHNEIDER trató de resolver si la sustancia miotónica del suero de embarazadas que según NEU y POTT pudiera ser adrenalina, lo es en efecto y para ello se decapita una rana y se le destruye la médula. Se abre el vientre desde el borde esternal hasta el pubis arrancando una tira de piel de 1 cm. de anchura; en este surco está la vena abdominal, en la que se introduce una cánula de vidrio de paredes delgadas; se ligan los vasos que vienen de la vejiga y de la región interior, se disecciona la cloaca, se liga lo más bajo que sea posible y se exteriorizan el recto y la vejiga; después, se seccionan y se ligan los vasos renales y se alejan los intestinos de la aorta, en la que, a 5 milímetros de su bifurcación, se introduce una cánula por la que se hace pasar una corriente de líquido de Ringer que viene de un frasco de Mariotte. El líquido recorre la aorta y sale, goteando, por la cánula de la vena abdominal, y cae en un cuenta gotas registrador que marca cada gota en un quimógrafo donde se inscribe una señal de tiempo cada 10 segundos. Como elemento de comparación se usa una sol, de adrenalina al 1 por 7.5 millones. Los resultados son los siguientes:

Suero intermenstrual, contiene 1 por 8 millones de una sustancia análoga a la adrenalina.

Suero de mujer embarazada contiene 1 por 6.55 millones de la misma sustancia.

Embarazo p, t, m,	1 : 6.55	millones	1.22 : 1	aumento,	22%
Parto	1 : 6.15	„	1.30 : 1	„	30%
Cordón	1 : 5.16	„	1.55 : 1	„	55%
Puerperio	1 : 6.35	„	1.26 : 1	„	26%
Suero normal	1 : 8	„	1		

Sin tratar de hacer la crítica del trabajo de SCHNEIDER, desde luego se ve que el procedimiento está sujeto a múltiples factores que pueden ha-

cer variar los resultados, y que, dadas las diferencias encontradas por él entre la acción de los diversos sueros, ni con trabajos que corroboraran los resultados, se podría inferir una adrenalinemia del embarazo. El número de trabajos y la discusión interminable acerca de la adrenalinemia en el embarazo demuestran a nuestro juicio que los métodos empleados tanto por los que afirman como por los opositores, son inapropiados para resolver el problema, entre otras cosas porque, como veremos después, la adrenalina tiene acciones diversas y hasta diametralmente opuestas según la dosis y las condiciones de la experiencia. Nosotros hemos logrado producir tanto el relajamiento como la tetanización del mismo músculo, según la dosis de adrenalina, oposición de acciones perfectamente explicable, por otra parte.

En la dificultad de hacer el estudio directo de la composición del suero sanguíneo de embarazadas y parturientas, recurrimos a establecer de una manera indudable, si esos sueros ejercen alguna acción característica sobre el útero aislado de la coneja y de la cuy. La descripción completa de nuestros protocolos, dado el gran número de trazos obtenidos, no solo alargarían desmesuradamente este trabajo, sino que resultaría inútil dada la imposibilidad de presentar todas las curvas. Dividiremos, pues los resultados en varios grupos dando únicamente los que, por presentarse de modo uniforme, pueden servir para la generalización.

1º—Automatismo del útero de la coneja y de la cuy. En primer lugar, debemos hacer notar, hecho perfectamente señalado, que no siempre los úteros muestran movimientos automáticos sin que ello se deba a efecto de técnica. En general, es más frecuente encontrar la falta de automatismo en la coneja que en la cuy, sin que podamos definir si este hecho depende del momento del ciclo sexual en que se encuentre el animal; sí podemos afirmar que la falta de automatismo es más frecuente en los animales vírgenes y que todos los úteros grávidos estudiados por nosotros, han presentado movimientos espontáneos de automatismo; la forma de la curva de registro es variadísima. La fig. 1 es el trazo de automatismo uterino de una coneja no embarazada; si se compara con todas las gráficas de este trabajo en el principio de las curvas, es decir, antes de la primera señal que indica que se añadió algo al músculo, y que corresponde al automatismo normal, se verá que son completamente desemejantes por lo cual no debe sacarse inferencias sino de la modificación de un mismo trazo bajo la acción de circunstancias diversas. Sin embargo, el automatismo en la coneja embarazada es siempre superior al del útero vacío. La longitud del brazo de palanca y la del fragmento del músculo empleado, son variables en las distintas experiencias, lo que no influye en la apreciación de los resultados pues no hacemos comparaciones cuantitativas de curvas diversas y única-

mente, con toda la prudencia necesaria, consideramos las estructuras generales de las gráficas, para su comparación morfológica. Precisamente muchos de nuestros precursores cayeron en errores graves por comparar y sacar deducciones de la semejanza, diferencia o accidentes de dos experiencias distintas.

La adrenalina aumenta el tono uterino en ciertas condiciones dando un levantamiento de la gráfica: este hecho es comparable en todas las experiencias; pero sería completamente falso deducir las cantidades de adrenalina o la actividad de ella por la mayor o menor amplitud en el ascenso del trazo; es preciso recurrir al método de las soluciones mínimas.

2º—Suero de mujer no embarazada.—El suero de mujer no embarazada, no produce modificación ostensible del automatismo, ni lo despierta cuando el útero está en reposo. Casi siempre produce un aumento del tono que se continúa un tiempo variable. Si algunas veces vimos una ligera irregularidad del trazo esto se explica por la modificación sufrida por el líquido de Ringer al agregarle el suero. El ejercicio muscular no modifica las propiedades del suero.

3º—Suero de mujer embarazada.—Este modifica siempre la contracción espontánea del útero aislado de la coneja y de la cuy, pero el sentido de la modificación es diferente, y esa aparente variabilidad de su acción fue la que nos permitió descubrir dos de las sustancias, seguramente las más importantes, que intervienen en la acción específica que el suero de la parturienta ejerce en el útero aislado. El estudio de las curvas respectivas lo trasladamos a la parte demostrativa de nuestro trabajo.

4º—Acción del suero de parturienta sobre el útero aislado de la cuy, de la coneja y de la gata.

El suero sanguíneo de una mujer parturienta, provoca una acción característica sobre el útero aislado. En la curva núm. 2, se utilizó el útero de una coneja joven y virgen; el automatismo era mínimo de manera que el trazo es una línea ligeramente ondulada interrumpida de vez en cuando por una contracción de pequeña amplitud. En la señal X se agregó un centímetro cúbico de suero de mujer en trabajo de parto; inmediatamente se producen contracciones irregulares durante 45 segundos con aumento del tono; después, durante 50 segundos, con disminución y en seguida, tras de una pausa de 30 segundos de contracciones poco amplias con elevación del tono, una serie de contracciones amplísimas que continúan todo el tiempo que duró la experiencia.

La figura número 3 muestra la acción del suero de parturienta sobre el útero de una coneja adulta, múltipara pero no embarazada. El automatismo origina contracciones irregulares y carentes de todo ritmo; el suero de una mujer en trabajo desde hacía dos días, produjo desde luego aumen-

to del tono con disminución de la amplitud de las contracciones y después de 50 segundos, una serie de contracciones más amplias que las primitivas, pero rítmicas que se continuaron con algo de mayor amplitud hasta que se interrumpió la observación.

La gráfica núm. 4 se obtuvo con el útero de una coneja embarazada casi a término: el automatismo es enérgico, irregular y arrítmico; el suero de mujer en trabajo, después de 42 segundos, en que hizo el trazo irregular pero claramente más amplio, produjo una serie de contracciones amplias muy lentas (26 segundos de período) y perfectamente rítmicas. Esta gráfica que corresponde a las condiciones más próximas del fenómeno natural; en lo que se refiere al estado del músculo uterino, permitió obtener una demostración del papel ocitócico del suero de parturienta, en condiciones casi fisiológicas.

La gráfica 5 muestra el automatismo completamente irregular de un útero de cuy; el suero de parturienta produjo un aumento de tono, y después de dos minutos, una serie de contracciones perfectamente rítmicas y mucho más amplias que cualquiera de las contracciones aisladas anteriores. El ritmo, la frecuencia y la amplitud se conservaron hasta que se interrumpió la experiencia.

Tenemos aún un gran número de curvas de estudio en las que, tras de obtener resultados comparables a los descritos, utilizamos la experiencia para investigar las modificaciones que ejercen diversas sustancias agregadas al suero de la mujer parturienta. Por esa circunstancia, no las presentamos en esta ocasión.

La uniformidad de los resultados obtenidos, nos permite sacar algunas conclusiones:

1º—El suero de mujer en trabajo de parto despierta el automatismo en el útero de la coneja o de la cuy que carecen de él; 2º., Cuando el automatismo existe, eleva el tono muscular y, después de un tiempo variable, refuerza y regulariza las contracciones; el efecto es más marcado si se emplea útero de animal embarazado; 3º., En los úteros de embarazos muy avanzados el suero de mujer parturienta reproduce por la intensidad, por la lentitud, por el ritmo y por la uniformidad, las contracciones uterinas del trabajo; por consiguiente, **el suero de mujer en trabajo de parto, tiene enérgica acción ocitócica sobre el útero aislado de la coneja, de la cuy y de la gata.**

La segunda parte del problema, y no por cierto la más fácil, consiste en encontrar la causa de la propiedad ocitócica del suero de parturienta y el mecanismo de su existencia en determinada fecha de evolución del embarazo.

Desde luego descartamos la posibilidad de que la propiedad se deba a sustancias de origen fetal o placentario, porque el mecanismo de una des-

carga bruta de sustancia de ese origen parece incompatible con el desarrollo lento del feto y con la falta de modificación de la placenta a término. MARCO ALMAGIA afirmó que la inyección a una coneja embarazada de autolizante fetal homólogo provoca el parto o el aborto, la papilla fetal fresca no tendría acción alguna, por consecuencia serían los productos catabólicos del feto a término los determinantes de un estímulo particular del útero desencadenando el trabajo. Un año antes, en 1923, GIOVANNI FAVILLE había señalado que dichos autolizantes no tienen acción uniforme, que lo que es de gran valor son autolizantes de diversos tejidos de animales adultos, tanto homólogos como heterólogos. Concluye este experimentador, con toda justicia, que los casos positivos de aborto o parto consecutivos a inyección de autolizantes son simplemente manifestaciones tóxicas, no existiendo relación alguna entre los autolizantes fetales y las causas aún desconocidas del parto normal al fin del embarazo.

Desde 1913, GUGGISBERG y su discípulo LUDWIG, señalaron que los extractos placentarios tienen acción excitante sobre la contractilidad del útero aislado, y posteriormente PUPPEL creyó comprobar que los extractos placentarios aumentaban las contracciones en cualquier estado del parto. Sin embargo, las curvas, obtenidas en el útero aislado de la coneja y de la cuy difieren notablemente de las obtenidas por nosotros con suero de mujer parturienta y hasta en el útero grávido, la acción es por completo diferente de la del suero y de la forma típica de las contracciones del parto. El mismo autor señaló la necesidad de introducir otro factor, la pituitrina, como indispensable para obtener una analogía mayor entre el fenómeno natural y ni aún así pudo lograrlo. Por otra parte, casi no hay extracto de órgano alguno que no aumente la irritabilidad del útero; la tiroides (GUGGISBERG y MOOSBACHER), el ovario (BROHUA y SIMONNET); el timo (TEMESVARY), la mama (KOHLENER y OTT y SCOTT) los sueros viejos de algunas horas, los hemolizados, etc., aumentan el tono muscular del útero aislado; pero ninguno se identifica o se parece en su acción a la producida por el suero de mujer parturienta; en todas esas condiciones los hemos estudiado nosotros.

Pensamos que era en el organismo materno donde deberían existir los orígenes del producto ocitócico y dado que no aparece en el cuerpo órgano alguno de nueva formación, su acción dependería de un equilibrio definido entre substancias preexistentes. Los resultados de nuestras experiencias parecen demostrar y a nuestro juicio demuestran, la correcta base de nuestra hipótesis.

Nuestras investigaciones se dirigieron, en primer lugar, al estudio de la pituitrina.

Las investigaciones de ERDHEIM, SIGURET, MORANDI, GUCER-

NI, SAIFAMI, LAUNOIS y MULON, CIGHERI y otros muchos, han demostrado de modo definitivo que la hipófisis crece durante el embarazo. (1) pasando de 0.480 grs. a 0.911, según Compte.

SANTI, en 1914, se dedicó a investigar la acción de los extractos hipofisarios pero cometió errores, disculpables en su época, como fueron emplear solo el lóbulo anterior de la hipófisis de la vaca desechando la porción posterior, lavar el esófago de la rana, órgano reactivo, con suero fisiológico. Los resultados naturalmente, fueron negativos. Posteriormente, el número de trabajos sobre la acción de los extractos de hipófisis posterior y de pituitrina son innumerables, culminando con los trabajos del profesor KRAMM de la casa Parke, Davis y Co. quien logró separar de la pituitrina dos productos: uno que es hipertensor exclusivo y el otro que excita energicamente la fibra muscular uterina.

Para el estudio de las circunstancias que dan al suero de mujer parturienta las claras propiedades que hemos señalado, debe partirse de bases ya conocidas pues de otro modo el problema es, a nuestro juicio, irresoluble.

El hecho de que la pituitrina es un ocitócico poderoso, nos sirvió de punto de partida.

Hay que hacer notar, desde luego, el hecho bien conocido de que esa sustancia no tiene acción sobre el útero durante el embarazo, es incapaz de producir el aborto o el parto prematuro por más que se produzcan algunas contracciones ineficaces como lo establecieron claramente HOFBUAER, STRASMANN y otros muchos. En el embarazo a término, pero antes que principie el trabajo normal. STEIN obtuvo 60% de experiencias positivas inyectando la pituitrina directamente en el tejido del miometrio. Esos resultados concuerdan con los obtenidos por NAGY, HEIMANN, NAGER, etc. Durante el embarazo, si la placenta está desprendida o se dilata artificialmente el cuello uterino, según WEBER y PATEK se obtiene, con la pituitrina, contracciones expulsivas de la matriz; al mismo resultado se llega si la pituitrina se mezcla con quinina (procedimiento del parto a hora fija) ó, según GUGGISBERG, con extractos placentarios.

Durante el parto la acción de la pituitrina es muy variable: OPENHEIMER dice que en el 90% de los casos tiene acción sobre el útero, pero en el 10% de ellos el resultado es, aparentemente nulo. RUBESKA presenta una estadística de 390 casos en que se empleó pituitrina en distintos períodos del proceso: en el primer período, el 7.9% de los casos fueron fracasos; en el segundo, el 4.5%; en el tercero, el 27.3% y en la última fase

(1) Aunque el crecimiento hipofisario se hace a expensas de su porción anterior, la posterior también crece, y su funcionamiento guarda indudables relaciones. aún no precisadas, con la porción anterior como lo demuestran los estudios de Collin.

el 33%. Estos resultados deben aceptarse con mucha reserva porque no todas las pituitrinas del comercio tienen actividad.

De todos modos, llegamos a la conclusión de que la pituitrina por sí sola es incapaz de despertar las contracciones del parto. Sin embargo, debemos analizar su acción sobre el útero aislado para unificar las experiencias y poder sacar deducciones.

DALE, en 1906, encontró que la pituitrina produce en el útero aislado, independientemente de la inervación, un aumento enérgico del tono. FRANKL-HOCHWART y FROHLICH comprobaron la producción de una contracción enérgica, tónica, de larga duración. GUGGISBERG demuestra con sus gráficas que la pituitrina produce la tetanización del útero de la cuy no grávida y, en la embarazada, un aumento enérgico del tono compatible con convulsiones clónicas, de muy pequeña amplitud. En el útero de la rata, el aumento de tono es marcadísimo pero aún se producen pequeñas contracciones, irregulares en la no embarazada, regulares en la grávida.

Para TEMESVARY, los extractos de hipófisis posterior producen siempre la tetanización, pero según KNAUS esto se debe a las enormes dosis empleadas; según este investigador, soluciones de pituitrina al 1 por 5,000,000 aumentan el tono sin impedir las contracciones del útero. En una gata decerebrada de 3 kgms. de peso, 1 c. c. de pituitrina de Parke Davis introducida por la fístula esofágica, produjo una marcada amplitud de las contracciones del útero, pero dichas contracciones son completamente irregulares y más rápidas que las previas, es decir, completamente diferentes de las obtenidas por nosotros con suero de parturienta.

La acción tónica de la pituitrina es directa sobre el músculo; en efecto produce la vaso constricción de las coronarias que, no estando inervadas por el simpático, se dilatan con la adrenalina.

Según algunos autores citados por GUGGISBERG, la pituitrina produce en la cuy embarazada una relajación interrumpida de vez en cuando por algunas contracciones. Entre este resultado y el aumento de tono obtenido por GUGGISBERG, se produce con dosis adecuadas 0.0002 Grams. de pituitrina de Parke Davis en el útero de una cuy a principios del embarazo una disminución en la amplitud de las contracciones, mayor frecuencia y una marcada uniformidad en el ritmo (Gráfica No. 7) En otras gráficas veremos claramente la acción tónica a la pituitrina. Todos los resultados obtenidos con pituitrina de Parke Davis (1 c.c. = 0.20 de extracto neurohipofisiario libre de albúmina).

En resumen; la pituitrina a dosis media (de 0.25 a 0.50 c. c. por ciento), produce la tetanización del útero de la coneja y de la cuy no embarazadas; el aumento marcado del tono es compatible con contracciones del músculo. En la gata, soluciones muy débiles de pituitrina (1 por 5,000,000)

aumentan la amplitud de las contracciones, se vuelven más frecuentes e irregulares. En la mujer embarazada se puede presentar, según algunos autores, relajación del músculo. Nosotros hemos comprobado todas las observaciones señaladas variando las dosis, los animales en estudio y el estado en que se encuentran. En ningún caso es capaz la pituitrina, a ninguna dosis, de ejercer sobre el útero aislado una acción comparable a la del suero de mujer en trabajo de parto.

Hemos señalado, al principio de este trabajo, algunas de las múltiples investigaciones que se han efectuado para dilucidar si existe una adrenalinemia del embarazo. Las experiencias efectuadas adolecen, a nuestro juicio, de múltiples causas de error, por lo tanto es preferible proceder con la adrenalina en forma análoga que se hizo con la pituitrina.

Acción de la adrenalina sobre el útero aislado. OKAMOTO describe que por el método de MAGNUS, en el útero aislado de la coneja la adrenalina, en muy pequeñas dosis (0.000005 - 0.000025%), produce un efecto motor indudable; pero en dosis más grandes, (0.0004 - 0.001%), determinan una contracción tetánica independientemente de que se trate de un útero virginal, embarazado o puérpero. SUKIMASA comprobó que la adrenalina aumenta el tono del útero de la coneja. HILZ sostiene que la adrenalina produce en el útero ingravido de la coneja, primero una acción motora y después una inhibidora, mientras que en el útero embarazado solo se produce la acción motora. KURDINOSWKY señala que la adrenalina lleva el útero de la coneja hasta el tétanos, fenómeno que es seguido, según CUSHNY, de una acción inhibidora. En la coneja embarazada la irritación del nervio hipogástrico, así como la inyección de adrenalina, producen una acción inhibidora. Para KEHRER, la sustancia mencionada arriba, produce una fuerte acción motora en el útero aislado de la coneja. GRUBLER ha tomado fragmentos de útero humano después de cesárea y en todos los casos la adrenalina ha aumentado el tono muscular.

BROWN y CLAZK describen que el útero embarazado de coneja se inhibe con soluciones de adrenalina al 1 por 10 millones, mientras que soluciones al 1 por 4 millones producen contracción. En úteros no embarazados, y en concentraciones suficientes para producir contracción no tiene influencia alguna. Por lo que se refiere a su acción sobre el útero de la gata, CUSHNY sostiene que en el animal virgen tiene acción inhibidora, y motora en la embarazada. HITZ opina lo mismo, OKAMOTO, en cambio, señala que la adrenalina al 0.00005%, ya tiene acción motora en el útero de la gata embarazada y produce debilitamiento previo seguido de aumento del tono en el animal no embarazado. DALE, LANGLEY, ANDERSON y CUSHNY, dicen que reduce el tono y deprime el automatismo en el útero aislado no embarazado, mientras que en el grávido su acción es motora.

KEHRER señaló la acción motora en el útero de la cuy recientemente embarazada; ADLER encontró que solo tiene acción depresora en el útero aislado de la cuy, y SUGIMOTO afirma que la conclusión anterior es válida tanto para los úteros de animales embarazados como vírgenes.

GUNN y OKAMOTO, señalan la acción inhibidora, a cualquier dosis en el útero de la rata embarazada o no; la dosis mínima que actúa es de 0 0000016%.

En resumen:

La adrenalina obra sobre el músculo aislado de la coneja, ora excitando, ora inhibiendo según diversas circunstancias biológicas. Normalmente, la inhibición es ocultada por la excitación. En el útero de la gata virgen o no embarazada su acción es inhibidora; en la embarazada, la acción es motora. En la cuy virgen o no embarazada, la acción es inhibidora; en la embarazada, unas veces es motora, otras inhibidora.

En la rata virgen, no embarazada, o grávida, a pequeñas dosis la acción es inhibidora, con disminución del tono y suspensión del automatismo; a grandes dosis hay primero acción motora seguida de brusca parálisis.

2.—Aunque la adrenalina tiene acción motora sobre la inervación simpática en la gata y cuy embarazadas, también presenta acción nerviosa inhibidora. En la rata la acción general es de inervación motora, algunas veces, inhibidora.

Para interpretar estos fenómenos, al parecer inconexos, debemos en primer lugar señalar que la acción de la adrenalina es doble: obra sobre el músculo liso al que paraliza y sobre el sistema simpático cuyo tono aumenta, y por lo tanto la acción indirecta sobre el músculo será la que corresponda a la excitación del nervio correspondiente.

La acción del simpático sobre la fibra muscular lisa es muy diversa: en la mujer y en la coneja la irritación del simpático produce siempre la contracción de la musculatura del útero, en cambio LANNLEY, ANDERSON y DALE demostraron que la irritación del nervio hipogástrico en la gata no embarazada, disminuye la actividad del útero mientras que durante el embarazo tiene acción opuesta. GUGGISBERG señala también esta cadena, adrenalina-simpático-útero, para explicar la acción paralizante que sobre el útero de la cuy infantil ejerce la adrenalina.

Esta intervención del sistema nervioso se explica por la existencia de ganglios que persisten en el útero aislado; en efecto, HOOGKAMER ha descubierto ganglios de celdillas bipolares en la pared del útero, situados preferentemente en la porción subserosa del fondo de la matriz humana y allí se producen fuertes contracciones durante la expulsión del producto.

Otra demostración de la verosimilitud de la hipótesis acerca de que la variabilidad de la acción de la adrenalina depende de la acción interme-

diaria el sistema nervioso, fue dada por BACHMAN y LUNDBERG en 1922. Estos experimentadores demostraron que se puede transformar la acción motora de la adrenalina frente al útero aislado de la coneja en una acción inhibitoria, por la atropina, con la peculiaridad que los fenómenos son perfectamente reversibles; en efecto, la atropina no solo paraliza el simpático en su porción motora, sino también el para-simpático.

Una serie numerosa de experiencias fue emprendida por nosotros para disociar la acción de la adrenalina sobre el músculo directamente y la que tiene a través del simpático. La acción de las preparaciones farmacodinámicas que encontramos es larga de exponer y difícil de analizar; en cambio el estudio de la simple dilución de la adrenalina sobre el útero de la cuy no embarazada, da una clara disociación por no coincidir el lindero de excitación del músculo y del simpático.

La gráfica núm. 8 se obtuvo con el útero de una cuy virgen: una solución de adrenalina al 0.0000003%, que corresponde a la primer señal abatió claramente el tono; la concentración de 0.0000006%, lo abatió aun más; la sol. al 0.0000009%, ya no modificó el tono; una concentración al 0.0000003%, produjo un aumento brusco del tono; la contracción aumentó con una concentración de 0.000006%. La primera acción se ejerció directamente sobre el músculo relajando la fibra lisa; a la cuarta señal la concentración traspasó el lindero de la excitación nerviosa y se produjo la concentración brusca.

La acción inhibitoria de la adrenalina se demuestra con claridad en la gráfica núm. 9. Un útero de cuy no embarazada tetanizado, fue tratado por adrenalina en concentración de 0.000002%; instantáneamente sufrió el músculo una relajación completa.

La acción de la adrenalina es, pues, la siguiente:

1º—Produce el relajamiento de la fibra muscular lisa.

2º—Esa acción se subordina en gran parte, a la acción de la adrenalina sobre el simpático.

3º—La adrenalina excita siempre el simpático.

4º—La excitación del simpático produce unas veces la contracción y otras la relajación del órgano según el animal y su estado genital.

La acción de la adrenalina es también influenciada por otras circunstancias; hemos dicho la inversión que se le hace sufrir la atropina MC SWINEY y BROWN señalaron que la ergotamina invierte su acción. La adrenalina que contrae las fibras del fondo de saco gástrico del conejo, las relaja si previamente han sido contraídas por la pilocarpina, la colina, la histamina, la pituitrina o el cloruro de bario. El útero de la coneja contraído por la histamina, el de cuy por esta sustancia y por la pituitrina, se relaja, hecho ya señalado por GUGGISBERG.

Veremos posteriormente que esa afirmación, en lo referente a la pituitrina-adrenalina no es exacta a determinadas dosis y en circunstancias bien precisas.

La adrenalina ya excitando, tetanizando o relajando, es incapaz de producir, en el útero aislado, en cualquier circunstancia, la acción que determina el suero de mujer parturienta.

KEPINOW, en 1912, había vislumbrado con penetración genial que el antagonismo pituitrina-adrenalina, señalado por GUGGISBERG, tenía una significación diferente y trató de establecer una acción enérgica y no antagónica entre ambas sustancias. Hasta donde alcanza nuestra documentación en estos asuntos, las ideas de KEPINOW no han sido analizadas posteriormente; nosotros creímos que en ese sendero estaba la resolución del problema planteado, y los resultados obtenidos sobrepasaron a todas nuestras esperanzas.

Muy laboriosa fue nuestra investigación, procedimos con múltiples tanteos y en las condiciones más variadas de la experimentación; describir los protocolos solo serviría para poner de manifiesto nuestra paciencia y poner a prueba la de nuestros oyentes; preferimos señalar los resultados.

La gráfica número 10 se obtuvo con un útero de cuyo no embarazada; las señales eléctricas de la línea inferior corresponden a concentraciones crecientes de adrenalina, desde 0.000003% hasta 0.000003%, se obtuvo, como claramente se ve, una relajación del músculo con disminución del automatismo; en la señal X se agregó $\frac{1}{2}$ c.c. de una solución de pituitrina al 1 por 50 en el recipiente en que se coloca el útero y que tiene una capacidad de 75 c.c. lleno con líquido de Ringer Locke. El tono aumentó bruscamente y se produjeron una serie de contracciones muy amplias, rítmicas y lentas, es decir, comparables a las obtenidas con suero de parturienta.

La gráfica núm. 11 se obtuvo procediendo inversamente.

Útero de cuyo no embarazada; en cada una de las 12 primeras señales eléctricas se agregó medio c.c. de la solución siguiente: Líquido de Locke, 10 c.c. pituitrina, V gotas, a 75 c.c. del líquido en el que se coloca el útero para la experiencia.

En la señal núm. 13, se añadió $\frac{1}{2}$ c. c. de la solución: Líquido de Locke, 10 c.c.; de adrenalina, V gotas.

La pituitrina aumentó ligeramente el tono y disminuyó el automatismo pequeño del útero; al agregarse la adrenalina, bajó bruscamente el tono para producirse, momentos después, las enérgicas contracciones que señala la gráfica 12, continuación de la anterior, contracciones, que, irregulares primero, se volvieron rítmicas e iguales en todo comparables a las de la gráfica 3 obtenidas con suero de parturienta en útero grávido de coneja.

Podemos, por lo tanto, presentar la resolución del problema: la pituitrina y la adrenalina en proporciones definidas y en preciso orden de utilización ejercen sobre el útero de la coneja y de la cuy una acción idéntica a la del suero de mujer en trabajo de parto.

Si las proporciones no corresponden a cierto valor que experimentalmente obtuvimos después de numerosas experiencias, el resultado es variable; siempre claramente marcado, diverso de la acción de cualquiera una de las sustancias obrando aisladamente, pero es menester determinada concentración para obtener efecto análogo al suero de parturienta. Como ejemplo de la diversidad de aspecto de las gráficas con proporciones variables de pituitrina-adrenalina, presentamos los siguientes:

Gráfica número 13.

Coneja embarazada. Utero pituitrinizado con 1 c.c. de pituitrina en 75 c.c. de líquido. En cada una de las señales X se agregó $\frac{1}{2}$ c.c., de las soluciones siguientes: líquido de Ringer Locke, 10 c.c., adrenalina, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 gotas.

Esas cantidades de adrenalina producen invariablemente, si el útero no ha sido tratado por pituitrina, una enérgica tetanización. La pituitrina obra como antagonista de la adrenalina.

Gráfica número 14.

Coneja no embarazada. El útero carece de automatismo: En la primera señal X se agregó una gota de adrenalina al milésimo en 75 c.c. de líquido; se produjo la tetanización del músculo. En las tres señales siguientes, se agregó un c. c. de la solución: Líquido de Ringer 10 c. c. pituitrina, 1 c. c.

La pituitrina despierta el automatismo del útero sin abatir el tono. Variando las proporciones de adrenalina, se pueden obtener todas las modalidades que corresponden a las propiedades de ambas sustancias consideradas aisladamente.

Es fácil presumir que durante el embarazo la hipófisis que se hipertrofia desde un principio vierte en el torrente circulatorio los productos elaborados por su porción posterior; que la irritación que sufre el simpático por el crecimiento del útero, las contracciones automáticas del miometrio y los movimientos del feto, determinan, como está bien comprobado, un aumento en la secreción de la adrenalina. La presencia en el suero de una mujer embarazada tanto de pituitrina como de adrenalina nos explicaría, dada la acción parcialmente antagonística de ambas sustancias, lo discordante de los resultados obtenidos y la fundamental causa de error de quienes han tratado de investigar si existe una adrenalinemia del embarazo. Numerosas experiencias fueron hechas por nosotros para comprobar la hipótesis de la existencia de ambas sustancias, lo que se nos facilitó

por saber de antemano las modificaciones que experimenta la acción de una por la presencia de la otra y por haber precisado la importancia de las dosis. Con esos datos pudimos comprobar la presencia de ambas substancias.

Nos concretaremos por lo pronto, a presentar dos gráficas que aclaran y ejemplifican la investigación:

Gráfica número 15.

Útero de coneja embarazada. En la primera señal eléctrica inferior, se añadió $\frac{1}{2}$ c.c. de suero de mujer en el 5º mes del embarazo a los 75 c.c. de líquido en los que se coloca el útero. Se produjo un abatimiento marcadísimo del tono, seguido de una serie de contracciones que aumentaron rápidamente de amplitud; en la 2ª señal eléctrica se añadió 1 c.c. de la solución siguiente: Líquido de Locke, 10 c. c., adrenalina al milésimo, V gotas. La adrenalina produjo un fenómeno idéntico al obtenido con suero de embarazadas, pero diferente de la tetanización que determina la adrenalina sola. La conclusión legítima es la siguiente: el suero empleado contenía adrenalina, pero contiene además otra sustancia que modifica la acción normal de esa hormona.

Gráfica número 16.

Coneja embarazada. El útero presenta automatismo; en la primera señal se agregó 1 c.c. de suero de mujer embarazada de 8 meses; se produjo un aumento pasajero del tono; en la segunda señal se añadió $\frac{1}{2}$ c.c. de la siguiente solución: Líquido de Ringer Locke, 10 c. c. Adrenalina al milésimo, una gota.

Se produjo una elevación brusca del tono seguida de una serie muy prolongada de contracciones amplias rítmicas, y lentas, es decir, la adrenalina se condujo de modo idéntico a cuando su acción es precedida de la de la pituitrina. Es legítima la conclusión de que en el suero existe pituitrina. Hemos repetido varias veces, con un mismo suero, las dos experiencias anteriores; el resultado ha sido siempre uniforme.

Existe, pues en el suero de las mujeres embarazadas proporciones variables de pituitrina y adrenalina.

Dentro de una hipótesis coherente sustentada por los hechos experimentales que hemos referido en extracto, la siguiente hipótesis del determinismo del parto se presenta como la única conclusión lógica:

Durante el desarrollo del embarazo varían, aumentando, las concentraciones de adrenalina y pituitrina en la sangre. Cuando la proporción relativa de estas substancias alcanza un determinado valor, específico para cada especie de animal (que hemos determinado experimentalmente para la coneja y la cuy), se desencadena el trabajo del parto.

No terminaremos sin dar las gracias al Sr. Doctor D. Fernando Ocaranza, Director de la Facultad de Medicina por las facilidades que nos ha dado para hacer este trabajo en el Laboratorio de Fisiología.

BIBLIOGRAFIA

Almagia. Sulle causa que determinano il travaglio del parto. Arch. Farmac. 1924. XXXVII. 9 enero.

Athias. Action d'extraits et produits dérivés d'organes a sécrétion interne sur l'uterus isolé, particulièrement apres le castration totale. Arch. inter. de pharm. et de thérap. 1921. 25 423.

Backman et Lundberg. L'action de l'atropina sur les effects provoqués par l'adrénaline sur l'uterus. C. R. Soc. de Biol. 1922. LXXXVII. 475.

Backman und Lundberg. Beitrage zur Lehre von Pharmakodynamik des Atropins und des Adrenalins. Upsala Lakar. Forhand. 1924. XXX. 1.

Brouha et Simonnet. Influence de l'injection prealable d'extract de liquide folliculaire sur la réponse l'uterus a l'hypopyse. C. R. Soc. Biol. 1926. XCV. 674.

Broking und Trendelenburg. Adrenalinneachweis und Adrenalingehalt des menschlichen Blutes. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1911. 103. 182.

Cushny. On the movements of the uterus. Jour. of Physiol. 1906. 35. 1.

Dale and Laindland. The physiological action of B-ioninazolylethylamina. Jour. of Physiol. 7910. 41.—1911. 43.

Dixon und Marshall. The influence of the ovary on pituitary secretion a pr bable factor in parturition. Jour. of Physiol. 1924. LIX. 276.

Elliott. The action of adrenaline. Jour. of Physiol, 1905. 32. 401.

Engelhorn. Klinische und experimentelle Beobachtungen über nervose Reflexe von verschiedenen Organen auf den Uterus. Archf. f. Gynak 1912. 96. 1.

Esch. Ist die Geburt als anaphylaktischer Vorgang aufzufassen? Biologische Untersuchungen. Med. Wochens. 1912. 61.

Favilli. Sull'azione degli anotalizzati fetali nel mecanismo de parto. Sper. 1903. oct. LXXXVII.

Franz. Studien zur Physiologie des Uterus. Zeits. f. Geburt. und Gynak. 1904. 53. 361.

Fühner. Des Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile. Münch. med. Wochen. 1912. 16. 852.

Garrum. the action of adrenalin and ergotamine on the uterus of the rabbit. Jour. of Physiol. 1926. LXI. 141.

Gilio. Experimentelle Extirpation des Plexus hypogastricus und des Sacralastes des Sympathicus. Zentralb. f. Gynak. 1896.

Gohara. Über den Antagonismus zwischen Adrenalin und Atropin an glattemuskuligen Organen. Acta. Sch. Med. Tokyo. 1920. 3. 363.

Grubler. A note on the effect of adrenalin upon strips of excised pregnant human uterus. Endocr. 1925. IX. 407.

Guggisberg. Ueber die Wirkung der inneren Sekrete auf die Tätigkeit des Uterus. Zeitsch. f. Geburt u. Gynak. 1924. LXXV.

Guggisberg. Die Wehen. (Biologie und Pathologie des Weibes. Halban u. Seitz) 1925. VI 1054.

Handorn. Die Isolierung der Trophoblastzellen und ihr Einfluss auf den überlebenden Uterus. Monats. f. Geburt. u. Gynak. 1924. LXVII. 50.

Hartman. The differential effects of adrenalin on splanchnic and peripheral arteries. Amer. Jour. of Physiol. 1915. 38. 438.

Hirschfeld und Modrakowski. Ueber den Einfluss der bei der Hamolyse frei werdenden Substanzen auf überlebende Froschgefäße. Münch. mod. Wochens, 1911. 28. 1494.

Hochwart, Frolich und von Frankel. Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins auf das sympathische und autonome Nervensystem. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910 93. 347.

Kehrer. Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. f. Gynak. 1907. 81. 160.

Kepinow. Ueber den Synergismus von Hypophysisextrakt und adrenalin. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1912. LXVII.

Knaus. Bemerkungen zur Temesvary'schen arbeit über den Einfluss des Thymusextraktes u. s. w. Zentralb. f. Gynak. 1926. L. 1307.

Knüpfper. Ueber die Ursache des Geburtseintrittes auf Grundlage vergleichend-anatomische Untersuchungen. Inaug. Dis. Dorpat. 1891.

Kurdinowsky. Der Geburtsakt an isolierten Uterus beobachtet u. s. Arch. f. Gynak. 1904. 73. 76.

Kurdinowsky. Physiologische und pharmakologische Experimente an der isolierten Gebärmutter. Inaug. Diss. St. Petersburg. 1904.

Kurdinowsky. Physiologische Versuche an der Gebärmutter. Arch. f. Gynak. 1905. LXXVI. 182.

Langley and Anderson. Histological and physiological observations upon the effect of section of the sacral nerves. Jour. of Physiol. 1895. XIX.

Marshall. The conditions governing parturition. Biolog. Rev. 1922. II. 129.

Mauriceau, *Traité des maladies des Femmes grossés*. Paris. 1740.

Mc Swiney and Brown. Reversal of the action of adrenalin. *Jour of Physiol.* 1926. LVII. 52

Mickuliez, Radecki und Lueg. Der Einfluss experimenteller Kreislaufveränderungen auf die Kontraktionen des Kaninchenuterus. *Arch. ges. Pys.* 1924. CCH. 570.

Neu. Untersuchungen über die Bedeutung des Suprarenis für die Geburtshilfe. *Arch. f. Gynak.* 1908. 85. 617.

Neu. Zur Pharmakologie und Klinischen Dignitat der Uterustonika, under besonderer. Berücksichtigung des Hypophyrenextraktes Münich. *med. Wochen.* 1911. II. 565.

Neu. Weitere experimentelle Beiträge zur Biologie des Blutes in der Gestationsperiode des Weibes. *Münich. med. Wochen.* 1911. 38. 1810.

Neu. Zur Kritik der Frage: Adrenaliningehalt des Blutes innerhalb der Gestationzeit. *Arch. f. Gynack.* 1917 107. 35.

O'Connor. Ueber den Adrenaliningehalt des Blutes. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* 1912. 67. 195.

O'Connor. Über Adrenalinbestimmung in Blutes. *Münich. med. Woch.* 1911. 27. 1439.

Okamoto. Versuche am ausgeschnittenen Uterus. *Acta Sch. med. Kyoto.* 1918. 2. 307.

Pankow. Ueber Wirkungen des Pitruitin: *Pflügers Arch.* 1912. CXLVII. 89.

Pott. Studium über die Veränderungen des Blutes wahren des Gestationsperiode des Weibes. *Inaug. Diss. Heildelbreg.* 1911.

Rogrig. Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Uterusbewegung. *Arch. f. Path. Anat. u. Pysiol.* 1879. 76. 1.

Rübsamen und Kligermann. Pharmaologische Untersuchungen über der überlebenden menschlichen Uterus. *Zeitsch. f. Geburt. u. Gynak.* 1911. 72

Santi. Vergleichendes Studium über die Wirkung des Hysophysenextraktes von trachtigen und nichg trachtigen Tiren auf nie glatte Muskelbarer. *Arch. f. Gynak.* 1914. 102. 432.

Schotz. *Beitrage zur Physiologie der Schwangesschaft.* Berlin. 1910.

Schauta. *Lehrbuch der gesamten Gynakologie.* 2. aufl. Wien 1906.

Schneider. Ueber den Nachweis un Gehalt von gefasverengernden Substanzen im Serum von Schwangeren, Kreissenden, Wochnerinnen und von Nabelschnurblute. *Arch. f. Gynak.* 1912. 96. 171.

Simonet et Fauret. Action de l'ergotinne sur l'uterus du uobaye. *Soc. de Biol.* 1926. CLXXII. 493.

De Snov. Die Bedeutung der Plazenta, insbesondere des Thophoblastes, für de Schwangerschaftsdaur und der Geubrtseintritt. Monats. f. Geburt. u. Gynak. 1922. LVII. 1.

Sugimoto. Pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meer-schweicheneturus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913. 24. 27.

Temesvary. Der Einflus des Thymusextraktes auf die Uterustatigkeit und dessen pratische auswendungen der Geburtschilfe Zetralb. f. Gynak. 1926. L. 322.

Trendelenburg. Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen. Blute. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1910. 63. 161.

Trendelenburg. Zur Bestttimung des Adrenalingehaltes im Blut. Mü nich. med. Wochen. 1911. 36 1919.

Tinolt. Umkehr des Adrenalinwirkung auf den überlebenden Uterus durch ionenverschiebung. Arch. f. Gynak. 1912. 115. 612.

Van Dyke and A. Kraft. The role of the hypophyse in the initiation of labor. Jour. of Pysiol. 1937. LXXXII. 84.

Veit. Syncytiolyse und Hamolyse. Zentral. f. Geburt. 1903. XLIX.

Vignes. Physiologie obstétricale normale et pathologique. Paris. 1923.