

EFFECTOS COLATERALES DE LA OCITOCINA
SOBRE EL APARATO CARDIOVASCULAR *

DR. ALFONSO ALVAREZ BRAVO

BLAIR-BELL ⁵ EMPLEÓ por primera vez, en 1909, el extracto total del lóbulo posterior de la hipófisis para estimular el trabajo de parto. Posteriormente se aisló la fracción ocitócica del extracto posthipofisiario, a la que se denominó pitocin u ocitocina natural. Ultimamente ^{6, 24, 25, 26} se descubrió la fórmula estructural de la ocitocina y se elaboró la ocitocina sintética, llamada syntocinon.

A partir de la idea de Theobald y colaboradores ²³ de emplear los extractos posthipofisiarios en altas diluciones, por vía intravenosa continua, se han reportado numerosas investigaciones sobre la fisiología uterina y sobre la acción de la ocitocina sobre el útero grávido, entre las cuales destacan las de la escuela uruguaya de fisiología obstétrica, ^{1, 2, 3, 4, 9, 10, 11} que han demostrado que la ocitocina carece de efectos colaterales inconvenientes y produce contracciones uterinas fisiológicas cuando se administra en infusión intravenosa continua, a dosis adecuadas.

La administración endovenosa, por el contrario, tiene serios peligros cuando se emplea inadecuadamente, sea en forma de inyecciones bruscas o bien en forma continua pero en dosis inapropiadas, debido a la concentración elevada que alcanza la droga en la sangre.

Los efectos perjudiciales que produce la hipercitocinemia son de tres tipos:

- a) *Uterinos*, en relación con la actividad contráctil del útero grávido.
- b) *Cardiovasculares*, sobre la fibra miocárdica y la presión arterial.
- c) *Renales*, sobre la cortical del riñón.

Nuestro trabajo se concreta al estudio de los efectos colaterales que produce la ocitocina sobre el aparato cardiovascular, sin referirnos a su efecto vasoconstrictor selectivo sobre la cortical del riñón, que está en fase de experimentación.

* Leído en la sesión ordinaria del 4 de noviembre de 1959.

animal y que parece no presentarse en el humano, aun a las mayores dosis de ocitocina empleadas en obstetricia. En efecto, la acción vasoconstrictora e hipertensiva de la ocitocina observada en la rata por Lloyd¹⁸ y la isquemia renal con necrosis cortical masiva estudiada por Byrom y Pratt⁸ en el mismo animal, se produjeron con la inyección brusca de dosis enormes de ocitocina (5 U. por 100 gm. de peso corporal), de donde los autores citados concluyen que el efecto sobre el músculo vascular no es cualitativo sino cuantitativo.

ESTUDIO EXPERIMENTAL

Para el estudio de los efectos colaterales de la ocitocina sobre el aparato cardiovascular se hicieron experiencias con los tres tipos de ocitocina natural y sintética actualmente empleados en obstetricia:

1. *La pituitrina*, que es el extracto total del lóbulo posterior de la hipófisis y tiene siete actividades fisiológicas distintas: ocitócica, vasopresora, antidiurética, clorurética, peristáltica, hiperglicémica y galactorreica.

2. *El pitocín* (ocitocina natural) que es principalmente ocitócico y galactorreico con muy pequeña actividad en relación con los otros efectos del extracto posthipofisario total.

3. *El syntocinon* (ocitocina sintética), cuyo efecto ocitócico es exactamente igual al de la ocitocina natural, según las investigaciones de diversos autores.^{10, 11, 12, 13}

Para dicho estudio se hizo la investigación en 26 mujeres grávidas, en el puerperio inmediato post-parto o post-aborto, y en 2 mujeres no gestantes.

En 14 casos se hizo el estudio con pitocin, en 10 casos con syntocinon y en 4 casos con pituitrina. Se estudió el efecto de estas substancias sobre la presión arterial y se investigó la presencia de alteraciones electrocardiográficas.

Efecto sobre la presión arterial. Para este estudio se hizo el registro de la presión arterial por medio de un tubo de polietileno N° 50 introducido en la arteria femoral, el cual se conectó a un transductor y a un electromanómetro Elema relacionado con un canal del registrador Mingograf.

Efecto del pitocín. La inyección intravenosa brusca de 2, 5 ó 10 U. de pitocín produjo en todos los casos un descenso franco de la presión arterial.

En la figura 1 se reproduce el trazo electromanométrico de la presión arterial tomado a la velocidad de papel de 0.75 mm./seg., en un caso en que se inyectaron bruscamente 5 U. de pitocín en la vena. En ella puede apreciarse que el descenso de la presión arterial empezó 3 segundos después de la inyección, llegó a su máximo a los 20 segundos y duró 220 segundos.

La figura 2 expresa gráficamente la variación porcentual de las presiones arteriales máxima y mínima después de la inyección endovenosa brusca de 5 U. de pitocín. Esta gráfica corresponde al promedio de 8 casos. En ella puede

verse que el descenso tensional es muy brusco en los primeros 20 segundos, que la caída de la presión arterial máxima, en promedio, llegó al 26% y el de la presión mínima al 34%, y que en todo momento el descenso de la presión diastólica fué de 5 a 12% mayor que el de la presión sistólica.

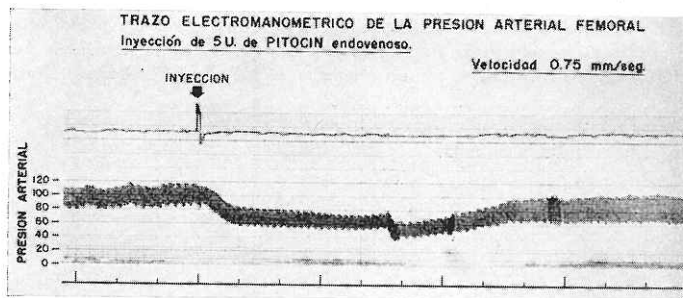


FIG. 1. Trazo electro-manométrico de la presión arterial femoral antes y después de la inyección de 5 u. de Pitocin endovenoso. Puede apreciarse que el descenso de la presión arterial empezó 3 segundos después de la inyección, llegó a su máximo a los 20 segundos y duró 220 segundos.

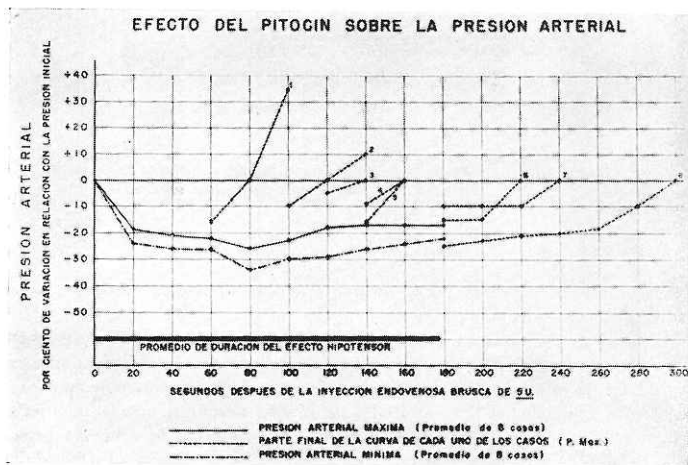


FIG. 2

El examen individual de los 8 casos promediados en esta gráfica permite apreciar que el mayor descenso ocurrido en la presión sistólica fué de 36% (caso núm. 8) y que el menor fué de 20% (casos núms. 4 y 7). El mayor descenso ocurrido en la presión diastólica fué de 54% (caso núm. 8) y el menor de 25% (caso núm. 4).

En esta misma gráfica se ha registrado la parte final de la curva individual de cada caso con objeto de apreciar la duración del efecto hipotensor, la cual varió de 80 a 300 segundos, con un promedio de 177 segundos. Además, puede

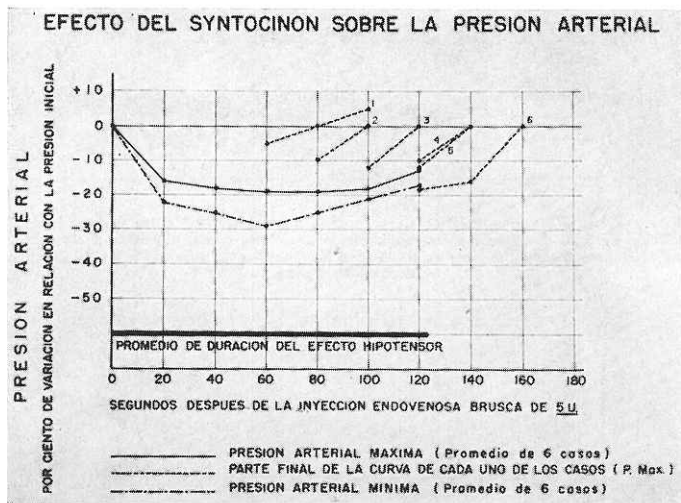


FIG. 3

apreciarse que en los casos 1 y 2, en que el efecto hipotensor fué breve, hubo después un corto efecto hipotensor.

En la exposición anterior se ha hecho referencia a los casos en que se inyectaron 5 U. de pitocín, pero se estudiaron además 4 casos en los que se emplearon 2 y 10 U. de ocitocina natural. La comparación de las curvas obtenidas después de la inyección de 2, 5 y 10 U. de pitocín muestran que la intensidad y la duración del efecto hipotensor aumenta con la dosis de ocitocina inyectada. En uno de los casos, en que se inyectaron 10 U. de pitocín, la caída de la presión máxima fué de 40% y duró 12 minutos.

Por el contrario, la administración del pitocín en infusión intravenosa continua a las velocidades actualmente recomendadas de 1 a 16 miliunidades por minuto, no determinó variaciones de importancia en la presión arterial, en 12 casos observados.

Efecto del syntocinon. La inyección intravenosa brusca de syntocinon dió el mismo tipo de curva que el pitocín, pero el efecto hipotensor fué menos intenso y menos prolongado.

La figura 3 muestra la curva promedio de las variaciones porcentuales de la presión arterial registradas en 6 casos en que se hizo la inyección intravenosa brusca de 5 U. de syntocinon.

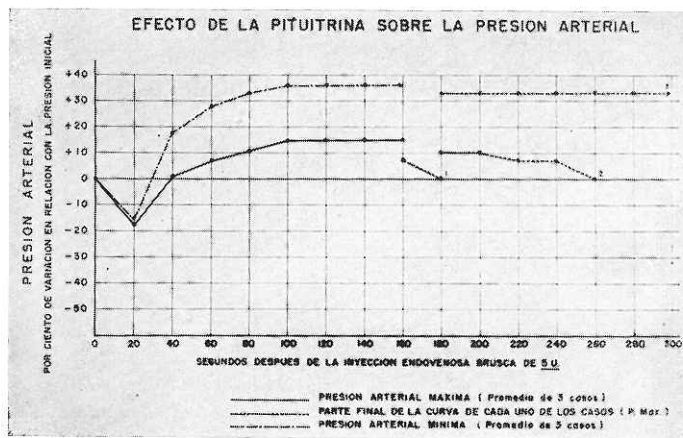


FIG. 4

En ella puede verse que el descenso de la presión máxima llegó al 19% y el de la presión mínima a 29%. La duración del efecto hipotensor varió de 80 a 160 segundos, con un promedio de 123 segundos. Los valores extremos de la hipotensión en los casos individuales fueron de 26% y de 15% para la presión sistólica y de 30% y 20% para la presión diastólica.

Sólo en un caso (núm. 1) en que el efecto hipotensor fué muy breve, se observó un ligero efecto hipertensor secundario.

En ninguno de 8 casos estudiados se apreció variación de importancia en la presión arterial cuando se administraron de 1 a 16 miliunidades por minuto de syntocinon, en infusión intravenosa continua.

Efecto de la pituitrina. La inyección intravenosa brusca de pituitrina produjo en los 3 casos estudiados una breve hipotensión inmediatamente después de la inyección, que duró de 14 a 26 segundos, seguida de una fase más o menos prolongada de elevación de la presión arterial.

La figura 4 muestra la curva promedio de las variaciones de la presión arterial registradas en 3 casos en que se inyectaron 5 U. de pituitrina en la vena. Las variaciones de las presiones máxima y mínima están expresadas en por cientos de las presiones iniciales, es decir, de las registradas antes de la inyección de la droga. En dicha gráfica puede apreciarse que la caída promedio de la presión máxima, a los 20 segundos fué de 18% y la de la mínima de 16%. En la fase hipertensiva la presión sistólica se elevó a 15% como promedio, y la presión

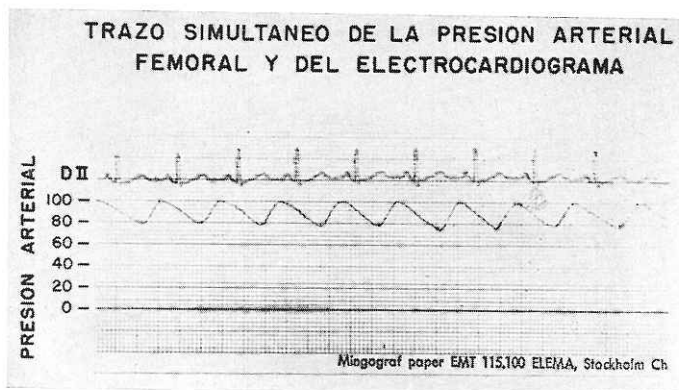


FIG. 5

diastólica en 36%. La elevación de la presión arterial se mantuvo de 160 segundos a 11 minutos.

Alteraciones electrocardiográficas. En 11 casos se registró el electrocardiograma (ECG) antes y después de la inyección del ocitócico (fig. 6) en las tres derivaciones "standard" de los miembros y en las precordiales V2, V4 y V6. En 15 casos se hizo el registro continuo del ECG en DII y V4 desde antes de la inyección de ocitocina hasta que pasó el efecto de la droga sobre la presión arterial (fig. 7). En 2 casos se registró simultáneamente el ECG en DII y la presión arterial femoral según el método antes descrito (fig. 5).

Por el estudio de los trazos electrocardiográficos se pudo comprobar lo siguiente:

1. La aparición de alteraciones en el ECG después de la inyección de ocitocina natural o sintética no es constante. Se registraron alteraciones electrocardiográficas en 6 de 13 casos inyectados con 5 U. de pitocín en la vena; en 3 de 8 casos que recibieron 5 U. de syntocinon eudovenoso, y en 2 de 4 ca-

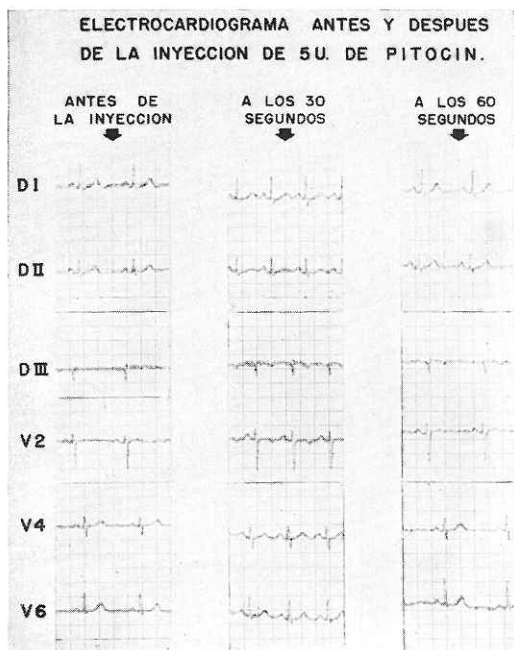


FIG. 6. Electrocardiograma antes y después de 5 u. de Pitocin. 30 segundos después de la inyección se apreció taquicardia, ST convexo, T bifásica (—+) en DIII y V2, y disminución del voltaje de T en DI, DII y V4. Estas alteraciones prácticamente han desaparecido a los 60 segundos de la inyección.

sos inyectados en la vena con 5 U. de pituitrina. En las figuras 6 y 7 se reproducen los trazos electrocardiográficos de dos enfermas en quienes se apreciaron alteraciones electrocardiográficas y en la figura 8 se muestra un caso en que no hubo modificación del ECG.

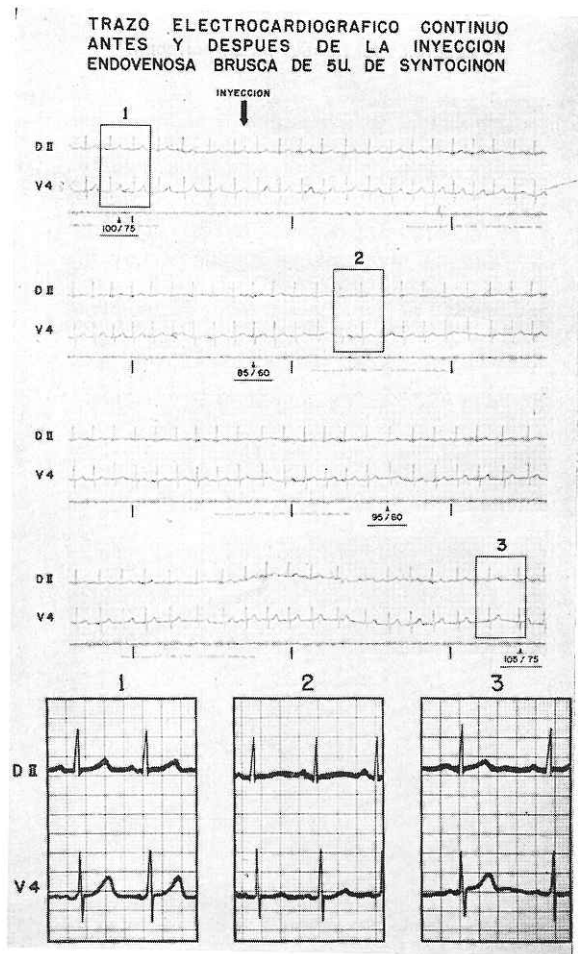


FIG. 7. En este trazo continuo tomado desde antes de la inyección brusca endovenosa de 5 u. de Syntocinon hasta un minuto después, se notó muy discreta variación en la frecuencia del ritmo cardíaco. Puede apreciarse en él la progresiva disminución del voltaje de T, la cual aumenta después progresivamente. En la parte inferior de esta figura se ha amplificado el trazo electrocardiográfico correspondiente a los momentos señalados por los cuadros 1, 2 y 3. El primero corresponde al ECG antes de la inyección de ocitocina sintética. El segundo corresponde a los 20 segundos después de la inyección cuando la presión arterial era 85/60; el tercero es la amplificación del trazo que apareció a los 55 segundos de la inyección, cuando la presión arterial se había recuperado.

2. Las alteraciones electrocardiográficas encontradas fueron:

T negativa en V6, y T aplastada en DI y DII, en un caso.

T bifásica (—+) en V2, en un caso.

ST convexo con T bifásica (—+) en V2, en 3 casos.

ST convexo con T bifásica (—+) en DIII y V2, en 1 caso.

Desnivel negativo en ST con T bifásica en V2, en un caso.

Desnivel negativo de ST con T bifásica en V4, en dos casos.

Disminución franca del voltaje de T en V2 y V4, en un caso.

Disminución franca del voltaje de T en DI y DII, en un caso.

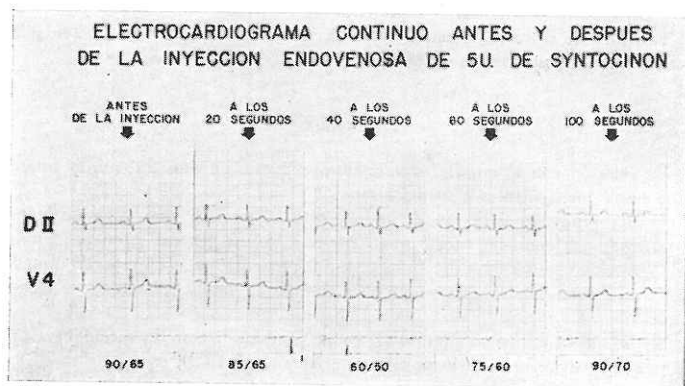


FIG. 8. En este caso sí se hizo el trazo continuo antes y después de la inyección endovenosa de 5 U. de Syntocinon. De él se tomaron los fragmentos registrados antes de la inyección y a los 20, 40, 60 y 100 segundos después de la misma. La presión arterial registrada en cada uno de estos momentos está anotada al pie de cada columna. Puede apreciarse que no existen modificaciones electrocardiográficas de importancia. Se aprecia sólo una discreta disminución del voltaje de T a los 40 y 60 segundos, la cual coincide con taquicardia y puede ser explicada por el aumento de la frecuencia cardíaca.

Además se registró ligera disminución del voltaje de T en 4 casos con taquicardia.

Finalmente, se apreció franco aumento del voltaje de T (precedido o no de disminución del voltaje de T), después de que pasó el efecto hipotensor arterial de la droga.

3. Las variaciones en la frecuencia del ritmo cardíaco fueron también inconstantes. En 8 casos no hubo modificación de la frecuencia cardíaca; en 13 casos aumentó la frecuencia de 20 a 50%; en 3 casos disminuyó la frecuencia de 15 a 20%. Los casos en que no hubo taquicardia correspondieron a enfer-

mas inyectadas con pituitrina que no mostraron hipotensión arterial. No se apreció relación entre la taquicardia y la presencia de alteraciones electrocardiográficas, a excepción de los casos en que hubo disminución del voltaje de T.

4. En todos los casos en que se apreciaron alteraciones del ECG, éstas estuvieron presentes solamente durante el período de hipotensión arterial (figuras 6 y 7). Sin embargo, no hubo relación constante entre la hipotensión arterial, que se produjo en todos los casos inyectados con ocitocina natural o sintética, y la aparición de alteraciones electrocardiográficas que sólo se registraron en 9 de 21 casos inyectados con estas sustancias. Debe tomarse en cuenta, además, que hubo alteraciones del ECG en 2 de 4 casos que recibieron pituitrina cuyo efecto primordial es hipertensor.

Tampoco se apreció relación entre la intensidad de la hipotensión y la aparición de alteraciones en el ECG.

COMENTARIO

En relación con el estudio experimental expuesto en este trabajo, es interesante hacer los siguientes comentarios:

1. La pituitrina tiene un definido efecto hipertensor que debe atribuirse al pitressin que contiene, efecto que es indeseable en general y, en particular, en los estados hipertensivos del embarazo. Sus otros efectos, y en especial el anti-diurético, hacen inadecuado su empleo cuando se busca solamente el efecto ocitócico.

2. Tanto la ocitocina natural como la sintética tienen un efecto agudo y fugaz que se manifiesta en la presión arterial y en el ECG.

3. El efecto hipotensor de estas drogas es severo cuando se administran en inyecciones bruscas y puede producir descensos de la presión máxima hasta del 40% y de la presión mínima hasta del 54%. Según nuestras experiencias, la hipotensión aguda provocada es más intensa y más duradera para el pitocín que para el syntocinon. Sin embargo, aun para este último es de consideración. En cambio, la administración de la ocitocina en infusión intravenosa continua a las dosis que han demostrado ser adecuadas y suficientes para el trabajo obstétrico (1 a 16 mU/min.) no determina variaciones significativas de la presión arterial.

4. El efecto colateral de la ocitocina sobre el miocardio, encontrado por Melville²⁰ y por Sollman²² en experimentación animal, ha sido apreciado inconstantemente en el humano. Así, mientras Mayes y Shearmen¹⁹ reportan alteraciones electrocardiográficas inducidas por la inyección brusca de 2 a 5 U. de syntocinon intravenoso, Poseiro²¹ dice no haberlas registrado. Quizá la explicación de estos hallazgos diferentes se deba a su inconstancia y a su condición de aguda y fugaz que hace que las alteraciones no se encuentren siempre, ni aparezcan cuando se registra el ECG unos minutos después de la inyección de

ocitocina. Así nos pasó a nosotros en los primeros casos estudiados, que por esta razón fueron descartados de este trabajo. Si se hace el registro inmediatamente después de la inyección de ocitocina o, aún mejor, si se obtiene el trazo continuo desde antes de la inyección hasta varios minutos después de ella, se encuentran alteraciones electrocardiográficas en casi la mitad de los casos.

5. Las modificaciones del segmento ST y de la onda T, descritas en el capítulo anterior, demuestran una alteración fugaz de la repolarización, independiente de la droga inyectada y del grado de hipotensión arterial concomitante. Esta alteración es, además, inconstante e independiente de que haya o no taquicardia.

Lo discreto, transitorio e inconstante de estas alteraciones no permite confirmar la opinión de algunos autores^{27, 21} en el sentido de que se trata de un efecto tóxico de la ocitocina sobre el miocardio, al menos a las dosis utilizadas en nuestro estudio.

6. Tanto el efecto hipotensor de la ocitocina como las alteraciones electrocardiográficas que puede producir, parecen ser independientes del estado gravídico, ya que la hipotensión arterial se produjo en los dos casos de mujeres no gestantes que se estudiaron y las alteraciones del ECG fueron ostensibles en una de ellas.

7. En relación con el efecto colateral de la ocitocina sobre el aparato cardiovascular, Poseiro,²¹ basado en los trabajos de Woodbury y colaboradores,²⁷ deduce de sus experiencias la siguiente teoría: La ocitocina tiene un efecto tóxico agudo sobre el miocardio, que produce un debilitamiento del corazón que, a su vez, causa hipotensión arterial. Esta hipotensión produciría taquicardia mediante el reflejo del seno carotídeo.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestras experiencias, esta teoría no puede sostenerse. En efecto, la acción tóxica de la ocitocina sobre el miocardio no puede asegurarse, y aún al aceptar que existiera tal efecto, éste es inconstante y no puede, por tanto, relacionarse directamente con la hipotensión arterial que es un efecto constante. Invalida también a esta teoría el hecho de que no haya relación entre la intensidad de la hipotensión arterial y la presencia o ausencia de alteraciones electrocardiográficas, así como el que se presenten también estas alteraciones durante la fase hipertensiva inducida por la pituitrina.

Es pues lógico pensar: que el efecto hipotensor y el efecto sobre el miocardio son independientes y que la hipotensión arterial es de causa periférica, como lo sugiere el hecho de que el descenso tensional sea más acentuado para la presión diastólica que para la sistólica.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Los hechos experimentales que se han expuesto en los capítulos precedentes permiten deducir algunos conceptos en relación con el uso de la ocitocina en obstetricia, al margen de su acción ocitócica y en relación con sus efectos colaterales sobre el aparato cardiovascular.

1. Es evidente que los múltiples efectos del extracto total posthipofisiario y, en especial, el efecto vasopresor y el antiurético, hacen totalmente inadecuado el empleo de la pituitrina en la clínica obstétrica, en la que se busca exclusivamente el efecto ocitócico. Se comprende claramente el que se haya empleado en las épocas en que no se disponía más que de extractos totales, pero no en la actualidad en que se cuenta con la ocitocina natural o la sintética. La pituitrina, pues, debe descartarse del arsenal terapéutico obstétrico y, en particular, debe condenarse enérgicamente su empleo en los casos de padecimientos hipertensivos del embarazo, en los cuales pueden presentarse complicaciones graves de grado impredecible, con motivo de elevaciones tensionales.

2. En vista de que la ocitocina sintética tiene un efecto hipotensor más corto y menos intenso que la ocitocina natural, y que es más rara y menos intensa la hipertensión arterial secundaria que aparece en algunos casos, es recomendable preferir la sintética para la clínica obstétrica. Esta preferencia, sin embargo, no tiene real justificación si se ha de emplear la ocitocina en infusión endovenosa continua a pequeñas dosis (1 a 16 mU/min.), pues en tales condiciones ninguna de estas dos drogas tiene efectos cardiovasculares colaterales.

3. En vista del efecto agudo que tiene la ocitocina sobre la tensión arterial cuando se administra en inyección brusca, debe evitarse este modo de administración en toda circunstancia. Hay un peligro evidente con la inyección masiva de más de 1 U. de ocitocina, peligro que aumenta con cantidades mayores de esta sustancia. Hacemos hincapié en este hecho porque muchos médicos emplean aún estos preparados en forma inadecuada, e inclusive en la literatura reciente, hay autores^{7, 14, 15, 16 y 17} que recomiendan la inyección masiva de dosis francamente peligrosas de ocitocina.

La inconveniencia de usar la ocitocina en inyecciones masivas aumenta cuando existe un problema circulatorio, derivado de un padecimiento cardiovascular de la madre o bien de complicaciones hemorrágicas del embarazo o del puerperio, circunstancias en las cuales el efecto colateral de la ocitocina sobre el aparato cardiovascular puede favorecer la producción de un grave colapso circulatorio materno.

Debe, pues, enfatizarse el hecho de que la ocitocina en inyección brusca es francamente peligrosa cuando se emplea para provocar la expulsión de la placenta en el alumbramiento conducido, cuando se aplica en casos de hemorragia

del segundo y tercer períodos del parto, o cuando se administra, generalmente en dosis altas de 5 a 10 U., para controlar la hemorragia post-partum, ya que, en todos casos, se aúna a la hipotensión arterial producida por la hemorragia, la determinada por la ocitocina. Este hecho explica muchos de los casos de colapso circulatorio periférico que indebidamente se atribuyen sólo a la hemorragia o que erróneamente se etiquetan con el nombre de "choque obstétrico".

Iguales consideraciones deben hacerse a propósito de las antiguas técnicas de inducción y estimulación del parto a base de inyecciones intermitentes de ocitocina, en las cuales, además de los inconvenientes obstétricos que implican, el fenómeno de hipotensión arterial se establece repetidamente con peligro creciente para la madre y para el producto.

De lo anteriormente expuesto puede concluirse, que la única forma adecuada e inocua de administrar la ocitocina durante el parto, es la infusión endovenosa continua a velocidades convenientes (1 a 16 mU./min.), no sólo porque es la única manera de obtener una dinámica uterina satisfactoria, sino porque es también la única técnica que permite evitar los efectos cardiovasculares indeseables que se han mencionado.

Asimismo, cuando se requiere una acción ocitócica enérgica durante el alumbramiento o en el puerperio inmediato, debe evitarse el empleo de la ocitocina en dosis masivas. En tales casos deben preferirse los derivados del cornezuelo de centeno, cuya enérgica y prolongada acción ocitócica es entonces más adecuada y no tiene efectos colaterales de importancia.

REFERENCIAS

1. Alvarez, H., y Caldeyro-Barcia, R.: *Arch. Gin. y Obst.* 7: 79, 1948.
2. Alvarez, H., y Caldeyro-Barcia, R.: *Surg. Gynec. & Obst.*, 91: 1, 1950.
3. Alvarez, H., y Caldeyro-Barcia, R.: *Gynecologia*, 138: 190, 1954.
4. Alvarez, H., y Caldeyro-Barcia, R.: *Maternidade e Infancia*, 13: 11, 1954.
5. Blair Bell, W.: *Brit. M. J.* 2: 1409, 1909.
6. Boissonnas, R. A., Guttmann, St., Jaquenoud, P. A., y Waller, J. P.: *Helv. chim. Acta*, 38: 1941, 1955.
7. Botella Llusá, J.: *Patología Obstétrica*, Ed. Científico Médica, Barcelona, 1955.
8. Byrom, F. B., y Pratt, O. E.: *The Lancet*, N° 7076, pág. 753, 1959.
9. Caldeyro-Barcia, R., Alvarez, H., y Poseiro, J. J.: *Triángulo*, 2: 41, 1953.
10. Caldeyro-Barcia, R., Alvarez, H., Poseiro, J. J., Hendricks, C. H., Sica-Blanco, Y., Pose, S. V., Cibils, L. A., Carballo, M. A., González, V., Fielitz, C., Méndez, C. y Telias, E.: *Memoria del Segundo Congreso Uruguayo de Ginecología*. Montevideo, 1957.
11. Caldeyro-Barcia, R., Alvarez, H., Poseiro, J. J., Pose, S. V., Cibils, L., Sica-Blanco, Y., Carballo, M. A., Méndez Bauer, C., González Panizza, V. H., y Fielitz, C.: *Memoria del Tercer Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología*, pág. 131. Ed. Asoc. Mex. de Ginec. y Obst., México, 1958.
12. Dongen, L. C. R.: *South African M. J.*, 30: 959, 1956.
13. Douglas, R. G., y Bonsnes, R. W.: *West. J. Surg.*, 65: 89, 1957.
14. Eastman, N. J.: *Williams Obstetrics*. 11th Ed. Appleton-Century-Crofts, New York, 1956.
15. Friedman, E. A.: *Syntheticoxytocin*. *Am. J. Obst. & Gynec.* 73: 1306, 1957.
16. Greenhill, J. P.: *Obstetrics*. 11th Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1937.

17. Jaschke, R. T.: *Tratado de Obstetricia*. Trad. 4ª Ed. Editorial Labor, S. A., Madrid, 1949.
18. Lloyd, S. M.: *J. Physiol.*, 141: 37, 1958.
19. Mayes, B. T., y Shearman, R. P.: *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.*, 63: 812, 1956.
20. Melville, K. I.: *J. Ph. and Exp. Th.*, 66: 107, 1939.
21. Poseiro, J. J.: *Memoria del Tercer Congreso Latino Americano de Obstetricia y Ginecología*, pág. 199, Ed. Asoc. Mex. Ginec. y Obst. México, 1958.
22. Sollman, T.: *Manual of Pharmacology*, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1948.
23. Theobald, G. W., Graham, A., Cambell, J., Gange, P. D., y Diriscoll, W. J.: *J. Brit. M. J.*, 2: 123, 1948.
24. Tuppy, H.: *Biochim. Biophys. Acta*, 11: 449, 1953.
25. Vigneaud, V., Ressler, Ch., y Trippet, S.: *J. Biol. Chem.*, 205: 949, 1953.
26. Vigneaud, V., Ressler, Ch., Swan, J. M., Roberts, C. W., y Gordon, S.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 75: 4879, 1955.
27. Woodbury, R. A., Abreu, B. E., Hamilton, W. F., Torpin, R., y Fired, P. H.: *Fed. Proc.* 2: N° 1, 1943.