

## Depuración miometrial de la oxitocina exógena en la hipertensión arterial inducida por el embarazo.

Edgard Cobo, M.D.<sup>1</sup> y William Onatra, M.D.<sup>2</sup>

### RESUMEN

La vida media uterina (VMU) de la oxitocina exógena se acepta como una medida indirecta de la vida media plasmática de la hormona y por tanto, de su depuración. Hasta el momento no se ha estudiado la VMU en embarazos patológicos. Este trabajo comunica las primeras medidas de la VMU en pacientes con hipertensión arterial inducida por el embarazo, clasificada como pre-eclampsia severa. Los valores promedio fueron para el grupo control, 15.1 minutos; y para los casos estudiados, 25.8 minutos. Estos valores permiten calcular una vida media plasmática aumentada casi al doble en la pre-eclampsia severa. Se discute la fisiopatología de este hallazgo y se sugiere un posible disturbio metabólico originado en una disminución de la depuración renal de la oxitocina.

### INTRODUCCION

La cinética de las hormonas neurohipofisarias no se ha estudiado aún completamente. Además, existe una mayor información sobre los aspectos metabólicos de una de ellas, la arginina-vasopresina, que sobre la otra, la oxitocina, cuya importancia en la fisiología reproductiva y en la clínica obstétrica se estableció desde principios de este siglo<sup>1-3</sup>. En la clínica obstétrica contemporánea, ya no se acepta que la oxitocina sea la hormona responsable de la iniciación del

trabajo de parto, pero es innegable que la oxitocina sintética sigue siendo la substancia más segura, y por tanto más utilizada, en la inducción médica del trabajo de parto. Por esa razón, se hace necesario conocer el comportamiento de esta hormona, tanto en las embarazadas normales, como en las patológicas. Los órganos efectores mejor estudiados para la oxitocina, u hormona eyectoláctea como es preferible llamarla, son la glándula mamaria y el útero. La escuela uruguaya ha producido una enorme cantidad de información acerca de su acción farmacológica sobre el útero<sup>4-8</sup> y ha realizado valiosos aportes<sup>9-11</sup> sobre la cinética de la misma en mujeres embarazadas, utilizando como sistemas de bioensayo *in vivo* e *in vitro*, tanto el útero humano, como la glándula mamaria de conejas lactantes.

Estudiando la desaparición de los efectos de la oxitocina exógena previamente administrada en infusión endovenosa continua, Sica-Blanco y Sala<sup>10</sup> describieron en 1961, el tiempo requerido por el útero humano grávido para retornar a los valores de actividad miometrial existentes antes de administrar la hormona. El valor de la vida media uterina (T 50%) encontrado por ellos, se estableció como una expresión indirecta, pero adecuada, de la medida de la depuración de la oxitocina administrada. Desde entonces, no han aparecido más trabajos que utilicen este método, aunque permite analizar de una manera sencilla y accesible a medios sin demasiada modernización tecnológica, algunos aspectos fundamentales del metabolismo de la hormona eyectoláctea. Obviamente, no hay aportes sobre la desaparición de sus efectos uterinos, en embarazos que cursan con patología asociada.

El propósito de este artículo es describir los resultados obtenidos al estudiar la desaparición de los efectos uterinos de la oxitocina exógena, en mujeres que presentaron hipertensión arterial inducida por el embarazo.

### MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 30 pacientes entre las 36 y 40 semanas de embarazo, de las cuales 10 eran normales (grupo control) y 20 presentaban un cuadro de pre-eclampsia severa (grupo experi-

1. Profesor, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Instructor de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional, Bogotá. (Becario del Consejo de Población de los Estados Unidos de Norteamérica, en el Curso Especial de Reproducción Humana, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia).

mental) diagnosticado de acuerdo con normas ya descritas<sup>12</sup>. Estas últimas, se estudiaron separadamente en 2 sub-grupos constituidos por 9 señoras que no habían recibido terapia con sulfato de magnesio en el momento del procedimiento y 11 que la estaban recibiendo desde 5 hasta 48 horas antes ( $\bar{x}$  = 25.4 ± 4.1 horas), a la dosis de 1 g por hora.

La actividad uterina, expresada en Unidades Montevideo (UM), se estudió por registro continuo de la presión amniótica utilizando un catéter que se insertó por vía transparietoabdominal y se acopló a un monitor fetal (Corometrics, modelo 111). Se estudió también la frecuencia cardíaca fetal por

métodos de registro externo y sólo se continuó el procedimiento en los casos donde no se observaron alteraciones periódicas de esa frecuencia (Figura 1).

Con una bomba de infusión continua (Corometrics, modelo 700), se administró oxitocina sintética por vía endovenosa a la dosis de 8 miliunidades por minuto (mU/min), hasta alcanzar el nivel de actividad uterina inducida estable<sup>10</sup>. Una hora después de registrar la actividad se suspendió la administración de oxitocina y a este momento se le asignó el tiempo cero, a partir del cual se midió la actividad uterina cada 10 minutos, durante 1 hora. Considerando el valor de la actividad uterina estable obtenido con oxitocina, como actividad 100%, se calculó la disminución porcentual de esa actividad sobre el valor promedio de cada período de 10 minutos contados a partir de la finalización de la administración de oxitocina con el objeto de medir, en cada caso, el tiempo en el cual la actividad uterina disminuía a la mitad de su valor (T50%). Este valor se define como la vida media uterina de la oxitocina administrada.

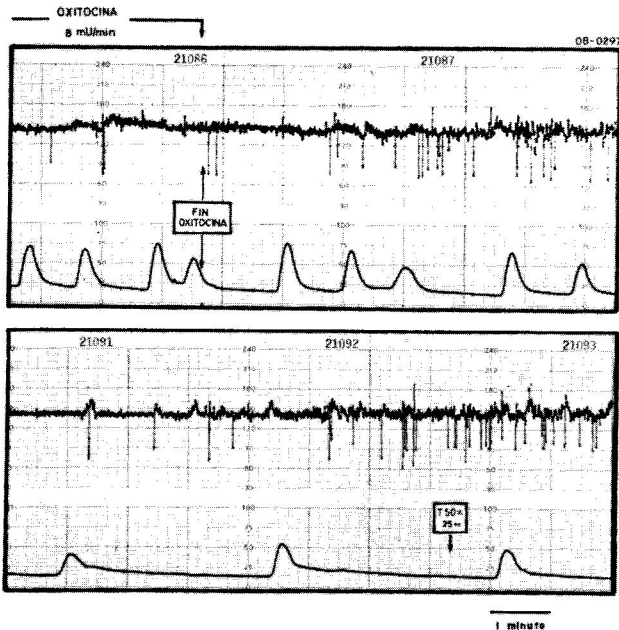
Para los valores promedio estudiados se calculó el error estándar de la media. Las comparaciones estadísticas de los mismos se hicieron aplicando la prueba "t" de Student para observaciones independientes.

**RESULTADOS**

Además de la edad gestacional, las pacientes estudiadas muestran similitudes notorias en el intervalo hasta el parto, la paridad y el peso del recién nacido y su índice de Apgar (Cuadro 1).

La actividad uterina estable, inducida por 8 mU/min de oxitocina tuvo valores promedio de 164.9 ± 11.6 UM para el grupo control y de 206.9 ± 22.7 y 184.2 ± 13.6 para los grupos experimentales sin y con sulfato de magnesio, respectivamente.

Una vez suspendida la infusión de oxitocina, la actividad uterina disminuyó progresivamente, mostrando durante la primera hora valores que descienden desde 118.9 ± 10.9 UM a los 10 minutos hasta 37.5 ± 8.1 UM a los 60 minutos (Cuadro 2). Si se comparan los valores de la actividad uterina en los diferentes períodos de 10 minutos, se observa que la actividad es siempre mayor en los casos de hipertensión inducida por el embarazo independientemente de si ha recibido o no sulfato de magnesio. Si se toma, por ejemplo, el tiempo de 30 minutos



**Figura 1.** Monitorización anteparto de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) y la actividad miométrial. Pre-eclampsia severa, 38 semanas de edad gestacional y administración previa de sulfato de magnesio. En el recuadro superior se muestra el trazado continuo de la FCF (arriba), que es completamente normal. En el mismo recuadro (abajo), se muestra la actividad miométrial durante y después de la infusión de 8 mU/min de oxitocina exógena. El recuadro inferior es una continuación del superior, que se muestra 15 minutos después, para destacar el T50% que en este caso fue 25 minutos. El trazado de la FCF se obtuvo por métodos de registro externo (efecto Doppler) y el de actividad miométrial por medio de un catéter fino de polivinilo insertado en la cavidad amniótica por punción transabdominal.

**Cuadro 1**  
**Características Clínicas de los Grupos Estudiados.**

	Edad del embarazo (semanas)	Intervalo hasta el parto (horas)	Paridad	Peso del neonato (gramos)	Índice de Apgar
Control	38.5 ± 0.4	44.1 ± 20.2	2.4 ± 0.9	2998 ± 171.3	8.7 ± 0.3
Pre-eclampsia severa	38.0 ± 0.4	39.1 ± 4.4	2.8 ± 1.1	2956 ± 228.4	7.8 ± 0.8
Pre-eclampsia severa + SO <sub>4</sub> Mg	38.4 ± 0.3	29.0 ± 5.3	0.7 ± 0.4	2785 ± 159.2	7.9 ± 0.4

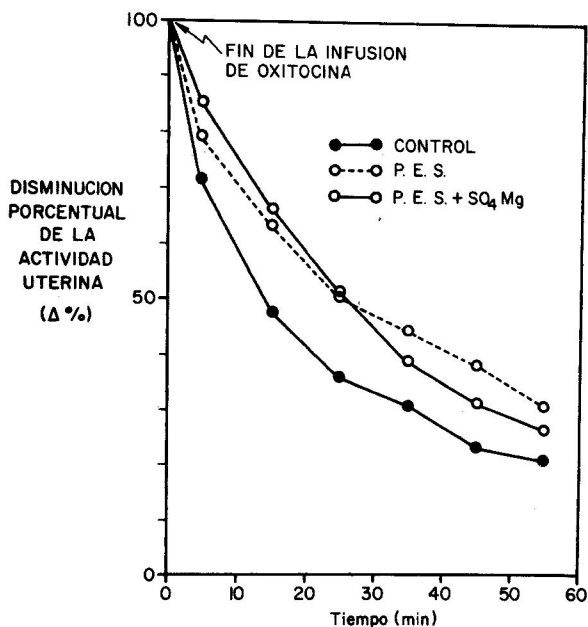
UNIVERSIDAD DEL VALLE  
FACULTAD DE CIENCIAS

**Cuadro 2**  
**Desaparición de los Efectos Uterinos de la Oxitocina Exógena en 8 mU/min.**

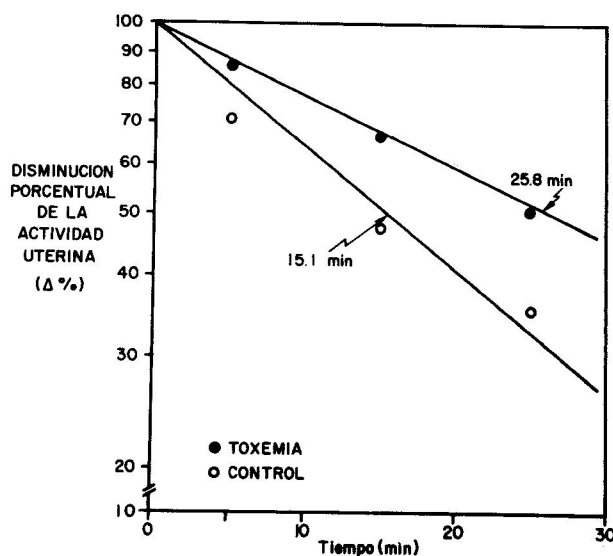
	Actividad uterina inducida (um±sem)	ACTIVIDAD UTERINA POST-INFUSION					
		Unidades Montevideo cada 10 minutos					
		10	20	30	40	50	60
Control	164.9±11.6	118.9±10.9	79.0± 9.1	60.3± 6.8	57.5± 8.8	40.5± 8.3	37.5± 8.1
Pre-eclampsia severa	206.9±22.7	158.7±14.2	131.9±14.3	105.5±14.3	99.2±19.4	78.5±12.3	69.8±23.2
Pre-eclampsia severa + SO <sub>4</sub> Mg	184.2±13.6	158.3±11.2	119.1±10.4	92.7±10.4	70.0±10.5	56.7± 6.7	40.1± 6.8

en el Cuadro 2, se ve que cuando la actividad uterina del grupo control es 60.3±6.8 UM, la de los grupos experimentales es mayor, con valores promedio de 105.5±14.3 y 92.7±10.4 UM, respectivamente.

Cuando estos valores se expresan de manera porcentual, tomando como valor 100% el correspondiente a la actividad uterina inducida y estable, se construye una curva que corresponde a una exponencial simple y decreciente (Figura 2) y sobre la cual se mide la vida media uterina de la oxitocina exógena, cuando la curva pasa por la ordenada correspondiente al 50% (T50%). En la Figura 2, se observa que la curva de los controles tiene una mayor pendiente y por tanto, llega al 50% de la actividad previa en mucho menos tiempo que las



**Figura 2.** Curvas de desaparición de los efectos uterinos de la oxitocina exógena (8 mU/min), en los 3 grupos estudiados. En todos los grupos se observa una curva exponencial decreciente, pero las curvas que corresponden a los casos de pre-eclampsia severa presentan una pendiente menor y además, no se diferencian entre sí. En cambio, son muy distintas de la curva control que tiene una pendiente mayor y por tanto alcanza el valor equivalente a la mitad de la actividad previa (T50%) en un tiempo mucho menor.



**Figura 3.** Representación semilogarítmica de las curvas anteriores. Se ha representado la desaparición de los efectos uterinos solamente hasta los 30 minutos (cuando ya las curvas han pasado por el T50%) y además, se ha hecho un solo grupo con los 2 subgrupos de pacientes con pre-eclampsia severa. En esta forma la diferencia es más evidente. Los valores de la vida media uterina son de 15.1 min para los casos normales (grupo control) y de 25.8 min para los casos de pre-eclampsia severa (grupo experimental). La diferencia es estadísticamente significativa ( $P < 0.001$ ).

curvas de los casos, los cuales a su vez, se diferencian muy poco en su trayectoria y alcanzan casi al mismo tiempo el valor T50%.

Los valores promedio de T50% fueron de 15.1±1.7 min (rango: 6.0 - 22.5) para el grupo control; de 25.1±3.1 min (rango: 15.0 - 44.5) para el grupo de pre-eclampsia severa antes del tratamiento y de 26.4±3.1 min (rango: 14.5 - 43.5) para el grupo de pre-eclámplicas que recibió sulfato de magnesio. Las diferencias con el grupo control fueron estadísticamente significativas con un valor de  $P < 0.01$  para cada grupo experimental. Considerando que no se encontraron diferencias entre los dos grupos experimentales, se mezclaron en uno solo y así se obtuvo un valor promedio de T50% de 25.8±2.1 min, cuya diferencia estadística con el grupo control es muy significativa ( $P < 0.001$ ).

Cuando la disminución porcentual de la actividad uterina se representó en escala logarítmica en función del tiempo, hasta 30 minutos después de haber suspendido la infusión de oxitocina, se obtuvieron rectas que evidencian con más claridad las diferencias expuestas anteriormente (Figura 3).

## DISCUSION

Los resultados demuestran que los efectos uterinos de la oxitocina administrada a la velocidad de 8 mU/min, desaparecen más tardíamente (26 min) en las pacientes con hipertensión arterial inducida por el embarazo, que en las embarazadas normales (15 min). Además, en un estudio anterior<sup>12</sup> realizado para estudiar la reactividad del útero a la oxitocina en grupos de pacientes similares a estas, se encontró que los efectos uterinos de 8 mU/min de oxitocina, se instalaban más rápidamente en las toxémicas (8.5 min) que en las normales (11.5 min). Adicionalmente, se encontró que a pesar de estas diferencias en los períodos de instalación y desaparición de los efectos oxitócicos, no había ninguna diferencia en los incrementos de actividad uterina estudiados en ambos grupos<sup>12</sup>

Estos hallazgos sugieren que en las pacientes pre-eclámpticas existe una alteración metabólica que al disminuir la depuración, mantiene elevadas las concentraciones circulantes de la hormona, dando como resultado una instalación más rápida y una desaparición más lenta de los efectos oxitócicos de la misma.

Los estudios sobre la depuración de oxitocina en humanos son escasos y se han realizado con diferentes métodos. Sin embargo, en términos generales coinciden en los valores encontrados tanto cuando se estudia el comportamiento uterino de la hormona, como cuando se estudian sus niveles sanguíneos. El primer trabajo realizado en mujeres embarazadas fue publicado por González-Pannizza y col.<sup>11</sup> en 1961, quienes utilizaron métodos de bioensayo para medir las concentraciones circulantes de la oxitocina y encontraron valores de vida media que fluctuaban entre 1.2 y 4.0 min. En 1969, mediante la administración de oxitocina tritiada se encontró una T media de 4.7 min en mujeres con embarazos entre 18 y 20 semanas<sup>13</sup>. En otros trabajos realizados en mujeres embarazadas normales, los resultados obtenidos por diferentes autores, con diversos métodos de estudio, confirman estos valores<sup>14-17</sup>.

La vida media uterina de 15.1 min encontrada en este trabajo coincide con la de 15.0 min descrita por Sica y Sala<sup>10</sup>, quienes además observaron que este valor de vida media uterina es aproximadamente 5 veces mayor que la vida media de la oxitocina en la sangre, medida por bioensayo. De acuerdo con estos hechos, se pueden extrapolar estos resultados y calcular que la vida media plasmática fue aproximadamente de 3 min en las embarazadas normales y de 6 min en las embarazadas patológicas. Cabe entonces preguntarse si la lenta depuración observada en las toxémicas se debe a una menor actividad enzimática, o a una menor eliminación renal y hepática. Las siguientes consideraciones podrían plantear una aproximación a la respuesta.

La inactivación enzimática de la oxitocina por acción de cistaminopeptidasas presentes en la sangre durante el embarazo<sup>11, 18, 19</sup>, no parece tener un papel significativo en el mecanis-

mo global de depuración de la oxitocina<sup>20</sup>, pues aunque la concentración plasmática de las enzimas es mayor cuanto más avanzado está el embarazo<sup>18</sup>, la vida media plasmática de la oxitocina es la misma a través de toda la gestación<sup>15, 17</sup>. Además, en la toxemia del embarazo, los niveles de oxitocina plasmática son iguales a los observados en embarazos normales<sup>21, 22</sup>. En consecuencia, se puede sugerir que el aumento en la vida media uterina de la oxitocina, encontrado en estas pacientes con pre-eclampsia severa, no está condicionado por la participación, en este caso por la inhibición, del sistema enzimático de las oxitocinasas.

En cambio, datos obtenidos en animales<sup>20, 23-26</sup> tanto por métodos de exclusión de órganos, como el riñón y el hígado, como de captación de oxitocina marcada, señalan que la fracción renal del total de la depuración plasmática de la oxitocina es del orden de 40% ó un poco mayor y la fracción hepática es igual o menor a 40%, lo cual sugiere que la rápida depuración de esta hormona ocurre en mayor proporción a través del riñón y en una proporción menor a través del hígado<sup>17</sup>. Por obvias limitaciones éticas, y aun tecnológicas, este tipo de estudios no se han realizado en la especie humana y por esa razón se deben utilizar métodos indirectos, como el expuesto en este artículo. Siguiendo entonces la literatura existente sobre las modificaciones morfológicas y funcionales descritas en la hipertensión inducida por el embarazo, como se sabe, privativa de la especie humana, se encuentra que un buen número de ellas ocurren precisamente a nivel de riñones y el hígado.

Como alteraciones morfológicas observadas en esta entidad se reconocen en el riñón, la endoteliosis capilar glomerular<sup>27</sup> y en el hígado, áreas de necrosis en las células del parénquima y de hemorragia con depósitos de fibrina en las zonas periportales<sup>28, 29</sup>. En cuanto se refiere a las alteraciones funcionales, hay algunas dificultades dependientes de la diversidad de los métodos empleados y de la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos, pero es un hecho uniformemente reconocido que la función renal está disminuida en la pre-eclampsia. En estas pacientes se ha calculado<sup>30-34</sup> que el promedio de disminución de la velocidad de filtración glomerular es 32% y del flujo plasmático renal 22%; como consecuencia de esa marcada disminución en la velocidad de filtración glomerular, la fracción de filtración cae de un promedio de 21.4 en el embarazo normal de término, a 18.9 en las pacientes pre-eclámpticas<sup>35</sup>. Las alteraciones funcionales hepáticas están menos definidas, ya que no existe un método clínico adecuado que permita demostrar la existencia de alteraciones de la hemodinámica de este órgano en la hipertensión inducida por el embarazo, ni en la hipertensión crónica<sup>35</sup>. Sin embargo, las lesiones observadas en autopsias y en algunos casos en biopsias hepáticas de pacientes toxémicas, sugieren la posibilidad de alteraciones metabólicas a nivel hepático<sup>28, 29</sup>.

De acuerdo con las consideraciones expuestas, es casi seguro que estos resultados permiten sugerir un disturbio metabólico que resulta de la disminución de la depuración renal de oxitocina, en pacientes con pre-eclampsia severa y dejan abierta la posibilidad de una participación hepática en el mismo disturbio. Como se ha planteado al comienzo de la discusión, un incremento en el tiempo de la circulación de la hormona exógena producido por una disminución significati-

va de los mecanismos de depuración de la misma del torrente circulatorio, podría explicar por qué los efectos uterinos de la oxitocina administrada tienen una instalación más rápida y una desaparición más lenta que la normal, en las pacientes pre-eclámpicas estudiadas en la presente investigación.

La importancia clínica de este trabajo es presentar por primera vez en la literatura médica, valores de depuración uterina de oxitocina exógena en pacientes con pre-eclampsia severa. El paso siguiente será medir la depuración plasmática de la hormona. Según que este diseño vaya produciendo un mayor cuerpo de conocimiento, se podrán plantear posibles implicaciones prácticas resultantes de las alteraciones en el metabolismo de las hormonas neurohipofisarias, en la hipertensión arterial inducida por el embarazo.

### SUMMARY

The uterine half-life of oxytocin (UT-OXY) has been considered a good indicator of the hormone half-life in plasma and therefore a measurement of its depuration. The UT-OXY half-life has not been studied in high risk pregnancies. This paper deals with the measurements of UT-OXY half-life in pregnancy-induced hypertension (PIH) as well as in controls. The mean values of UT-OXY half-life in the affected mothers were  $28.5 \pm 3.1$  minutes while it was  $15.1 \pm 1.7$  minutes for controls ( $P < 0.001$ ). These values indicate that both uterine and plasma oxytocin half-life in PIH have an increase of twice as much as the controls. It is suggested that the present finding may be secondary to a metabolic disturbance with a diminished oxytocin clearance by the kidney.

### REFERENCIAS

- Dale, H.H.: The action of some extracts of the pituitary body. *Biochem J* **4**: 427-447, 1906.
- Ott, I. y Scott, J.C.: The actions of glandular extracts upon the contractions of the uterus. *J Exp Med* **11**: 326-330, 1909.
- Malinowsky, M.: Über die Wirkung des Pituitrins auf die Uteruskontraktion unter der Geburt. *Zentralbl Gynaekol* **36**: 1425-1429, 1912.
- Alvarez, H. y Caldeyro-Barcia, R.: Fisiopatología de la contracción uterina y sus aplicaciones en la clínica obstétrica. *Maternidad e infancia* **13**: 11-132, 1954.
- Caldeyro-Barcia, R., Sica-Blanco, Y., Poseiro, J.J., González-Pannizza, V., Méndez-Bauer, C., Fielitz, C., Alvarez, H., Pose, S.V. y Hendricks, C.H.: A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus. *J Pharmacol Exp Ther* **121**: 18-31, 1957.
- Cibils, L.A. y Caldeyro-Barcia, R.: Acción de la oxitocina sobre el tono uterino. *Res Reun Lat-Am Cienc Fisiol* **53**, 1957.
- Caldeyro-Barcia, R. y Poseiro, J.J.: Fetal and maternal dangers due to misuse of oxytocin. II *Int Congr Gynecol Obstet (Montreal)* **2**: 450-461, 1958.
- Caldeyro-Barcia, R. y Sereno, J.A.: The response of the human uterus to oxytocin throughout pregnancy. pp. 177-200. En: *Oxytocin*. 1st. ed. R. Caldeyro-Barcia and H. Heller, Eds Pergamon Press, New York, 1961.
- González-Pannizza, V. H. y Sica-Blanco, Y.: Estimulación de la ocitocinemia durante el parto inducido por infusión intravenosa de oxitocina. II *Congr Uruguayo Ginecocol (Montevideo)* **2**: 330-345, 1957.
- Sica-Blanco, Y. y Sala, N.L.: Uterine contractility at the beginning and end of an oxytocin infusion. pp 127-136. En: *Oxytocin*. 1st. ed. R. Caldeyro-Barcia and H. Heller, Eds. Pergamon Press, New York, 1961.
- González-Pannizza, V.H., Sica-Blanco, Y. y Méndez-Bauer, C.: The fate of injected oxytocin in the pregnant women near term. pp. 347-357. En: *Oxytocin*. 1st. ed. R. Caldeyro-Barcia and Heller, H., Eds. Pergamon Press. New York, 1961.
- Cobo, E., y De la Roche, H.: La reactividad del útero a la oxitocina exógena en la hipertensión arterial inducida por el embarazo. *Colombia Med* **14**: 26-31, 1983.
- Ryden, G. y Sjöholm, I.: Half-life oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant women. *Acta Endocrinol* **61**: 425-431, 1969.
- Saameli, K.: An indirect method for the estimation of oxytocin blood concentration and half-life in pregnant women near term. *Am J Obstet Gynecol* **85**: 186-192, 1963.
- Fabian, M., Forsling, M.L., Jones, J.J. y Pryor, J.S.: The clearance of antidiuretic potency of neurohypophyseal hormones in man and their plasma binding and stability. *J Physiol* **204**: 653-668, 1969.
- Chard, T., Boyd, N.R.H., Forsling, M.L., Mc Neilly, A.S. y Landon, J.: The development of a radioimmunoassay for oxytocin: the extraction of oxytocin from plasma, and its measurement during parturition in human and goat blood. *J Endocrinol* **48**: 223-234, 1970.
- Leake, R. y Weitzman, R.E.: Developmental pharmacokinetics of posterior pituitary hormones. *Clin Pharmacol Ther* **6**: 65-85, 1979.
- Carballo, M.A. y Méndez-Bauer, C.J.: Evolución de la oxitocinemia durante el embarazo y el trabajo de parto inducido. II *Congr Uruguayo Ginecocol (Montevideo)* **2**: 300-307, 1957.
- Tuppy, H.: The influence of enzymes on neurohypophyseal hormones and similar peptides. *Handbook Exp Pharmacol* **23**: 67-129, 1968.
- Lauson, H.D.: Metabolism of the neurohypophyseal hormones. *Handbook Physiol Section 7, Endocrinol* **4**: 287-393, 1974.
- Page, E.: The value of plasma pitocinase determinations in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* **52**: 1014-1022, 1946.
- Aragón, G.T.: An evaluation of plasma pitocinase determination in the toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **55**: 961-966, 1948.
- Chaudhury, R.R. y Walker, J.M.: The fate of injected oxytocin in the rabbit. *J Endocrinol* **19**: 189-192, 1959.
- Ginsburg, M. y Smith, M.W.: The fate of oxytocin in male and female rats. *Br J Pharmacol* **14**: 327-333, 1959.
- Fabian, M., Forsling, M.L., Jones, J.J. y Lee, J.: The release, clearance and plasma protein binding of oxytocin in the anesthetized rat. *J Endocrinol* **43**: 175-189, 1969.
- Sjöholm, I. y Ryden, C.: Uptake of oxytocin in tissues after intravenous administration of tritiated oxytocin in rats. *Acta Endocrinol* **61**: 432-440, 1969.
- Farquar, M.: Review of normal and pathological glomerular structure. pp. 2-19. En: *Proceedings of the Tenth Annual Conference on the Nephrotic Syndrome*. J Metcalf, Ed., National Kidney Disease Foundation. New York, 1969.
- Sheehan, H.L.: Pathologic lesions in the hypertensive toxemias of pregnancy. pp. 16-22. En: *Toxemias of pregnancy human and veterinary* 1st. ed. J. Hammond, F.J. Browne and G.E.W. Wolstenholm, Eds. Blakiston, Philadelphia, 1950.
- Combes, B. y Adams, R.H.: Disorders of the liver in pregnancy. pp. 492-495. En: *Pathophysiology of gestation* 1st. ed. N. Assali, and C.R. Brinkman III, Eds. Academic Press, New York, 1972.
- Chesley, L.C. y Valenti, C.: The evaluation of test to differentiate pre-eclampsia from hypertensive disease. *Am J Obstet Gynecol* **75**: 1165-1173, 1958.
- Charles, H.E., Hill, S.S., Le Blanc, A.L., Smith, G.H., Canales, C.O. y Remmers, A.R.: Sodium excretion patterns during and following intravenous sodium chloride loads in normal and hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* **102**: 1-7, 1968.
- Shaffer, N.K., Dill, L.V. y Cadden, J.F.: Uric acid clearance in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Clin Invest* **22**: 201-206, 1943.
- Assali, N.S., Kaplan, S.A., Toman, S.J. y Douglas, R.A.: Renal function studies in toxemia of pregnancy. Excretion of solutes and renal hemodynamics during osmotic diuresis in hydropenia. *J Clin Invest* **32**: 44-51, 1953.
- Sismondì, P., Massobrio, M. y Coppo, F.: Studio delle correlazioni intercorrenti tra flusso plasmatico renale e flusso ematico miometrial nella gravidanza normale e nella sindrome gestosica. *Minerva Ginecol* **21**: 96-99, 1969.
- Chesley, L.C.: Hypertensive disorders in pregnancy. pp. 154-197. *The Kidney* 1st. ed. Appleton Century-Crofts. New York, 1978.