

# LA OCITOCINA EN EL PARTO HUMANO.

## Evaluacion Experimental.

Edgard Cobo., M.D. ''

Se estudiaron 20 mujeres normales y una que presentaba diabetes insípida completa, durante el parto normal y espontáneo. En estas pacientes se realizó un registro continuo de las presiones intraamniótica e intraductal mamaria. Se midió el área debajo de las curvas de contracción registradas, obteniéndose valores que fueron denominados "actividad uterina" y "actividad eyecto-láctea" respectivamente, los cuales fueron expresados en  $\text{mm}^2/\text{min}$ . La respuesta de la glándula mamaria, que es mas sensible y responde mas específicamente que el útero a la administración de ocitocina, se usó como criterio de liberación de esta hormona. En todos los casos se determinó la sensibilidad de la glándula mamaria a la ocitocina. Del total de casos estudiados, 13 mostraron respuestas mamarias claras a la administración de 1 a 2 mU de ocitocina sintética en inyección I.V. única y de 1 a 2 mU/min en infusión continua, siendo seleccionadas por esta razón para realizar el estudio. Se encontró que la actividad uterina fue mayor durante el pre-parto que durante el embarazo y que aumento exponencialmente al final del primer período y durante el segundo período del parto. Sin embargo, no apareció actividad eyecto-láctea significativa durante el parto a pesar de que la glándula mamaria conservaba su capacidad para responder a dosis bajas de ocitocina. En consecuencia se concluye, que además de la ocitocina deben existir otras sustancias responsables de la activación del útero durante el parto humano.

### INTRODUCCION.

El mecanismo que controla la iniciación y el mantenimiento del parto todavía permanece desconocido. Durante los últimos 20 años han apa

recido un sinúmero de evidencias experimentales que indican que la activación del útero en este evento, podría estar controlada por la ocitocina, hormona que es almacenada en la neurohipófisis. La estimulación eléctrica de los núcleos paraventricular o supraóptico del hipotálamo, así como de las vías nerviosas que van de estos núcleos al tallo pituitario, produce contracciones uterinas comparables a las que produce la ocitocina (12,27) y además, produce la inducción del parto en la coneja (13).

Por otra parte, las lesiones eléctricas de todo este sistema producen muerte fetal y parto prolongado en la gata, la cobaya y la mona (16, 18,37). Las contracciones inducidas por la administración de ocitocina son exactamente iguales a aquellas que se registran durante el par-

- ' Este estudio ha sido financiado parcialmente con las donaciones GA MNS-6463 de la Fundación Rockefeller y M66-051 del Consejo de Población.
- '' Laboratorio de Fisiología de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad del Valle., Cali, Colombia.
- ''' Publicado en el Journal of Applied Physiology, Vol. 24 pag.317-323, 1968

to espontáneo en la coneja (25) y la mujer (4, 5). Las publicaciones realizadas sobre la determinación de las concentraciones sanguíneas de ocitocina son muy contradictorias, pero la mayoría muestran un aumento de esta hormona durante el parto (11, 19, 21, 23, 28).

En cambio, el papel de la ocitocina en el control de la eyección lactea, está mucho más claramente definido (2, 3, 14, 15, 17, 24, 31, 36). Se sabe además, que las células del miopitelio mamario reaccionan con más especificidad y que son más sensitivas que el útero, a la acción de la ocitocina (29, 32). Más aún, la dosis umbral de ocitocina para la glándula mamaria durante el embarazo avanzado, es similar a la de la lactancia (33). Por lo tanto, el estudio de la actividad eyecto-lactea del miopitelio mamario durante el parto, constituye un método excelente de ensayo biológico para estudiar la posible liberación de ocitocina endógena.

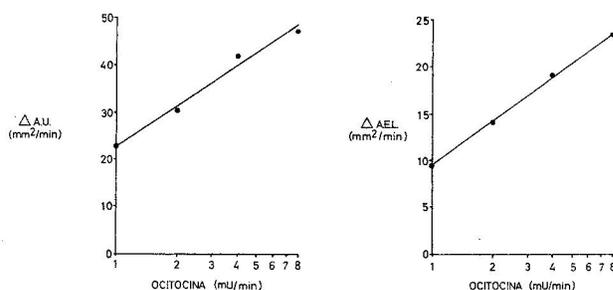
El objeto de este artículo es describir los resultados obtenidos por nosotros mediante el registro simultáneo de las actividades uterina y eyecto-lactea durante el parto humano, en pacientes que presentaron respuestas mamaras a la administración de dosis umbrales de ocitocina.

#### MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 20 pacientes durante el pre-parto y/o el parto normal de término. De este grupo se seleccionaron 13 (una de las cuales padecía diabetes insipida completa) que mostraron respuestas claras a dosis únicas de ocitocina de 1 a 2 mU I.V. y de 1 a 2 mU/min en infusión endovenosa continua. El criterio para definir la iniciación del trabajo de parto fué el aumento de la dilatación cervical por encima de 2 cms.; para definir el primer período del parto, fué la dilatación progresiva del cuello hasta alcanzar un diámetro de 10 cms. y para el segundo período, el lapso que transcurre entre la dilatación de 10 cms. y la expulsión del feto.

Bajo anestesia local (2ml de Xilocaina al 2%) y usando una estricta técnica aséptica, se introdujo una aguja de Tuhhy # 16 dentro de la cavidad amniótica, a través de la pared abdominal. A través de dicha aguja se introdujo un cateter de polietileno (Clay Adams PE-60, diametro externo 1.22 mm), lleno con agua esterilizada y conectado a un transductor diferencial de presiones (Sanborn, 267 - A), que

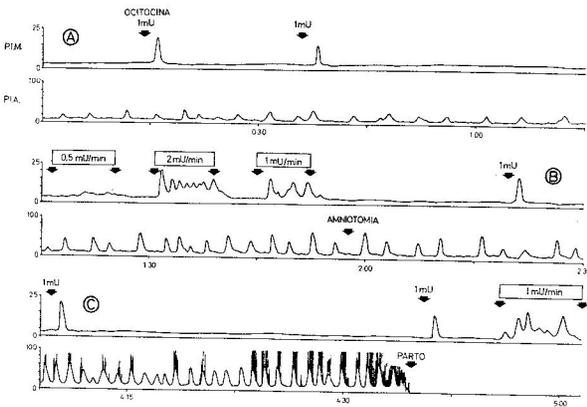
a su vez está acoplado a un sistema de amplificación y registro (Poly-Viso Sanborn, 150-1100). La velocidad del papel en el sistema de registro fué de 1 cm/min y las presiones se calibraron de 0 a 100 mmHg.. Se considera que las variaciones en la presión del líquido amniótico son una expresión de las contracciones musculares del útero. Después de 30 a 60 minutos de registro de motilidad uterina, se dilataron 1 o 2 galactóforos mamaros, mediante la introducción de dilatadores de canal lacrimal (No. 00 - 0), después de lo cual se introdujo en una longitud de 5 a 6 cms., un cateter de polietileno (Clay Adams PE-50, diametro externo .965 mm) dentro del conducto galactóforo. Para la práctica de este procedimiento no se usó anestesia. El registro de la presión intraductal mamaria, que representa la actividad eyecto-lactea, se obtuvo calibrando las presiones de 0 a 25 mmHg, en el mismo papel de registro en el cual se inscribió la actividad uterina. Una vez finalizados los experimentos se midió el área debajo de las curvas de contracción usando un planímetro compensador polar (K & E, 4238) y se expresaron las actividades uterina y eyecto-lactea en  $\text{mm}^2/\text{min}$ . La escala de 0 a 100 mmHg se tomó como 0, de tal manera que los valores obtenidos al medir la actividad eyecto-lactea debieron ser divididos por 4. Se calcularon los valores promedios de ambas actividades, que luego fueron sometidos a análisis estadístico mediante el cálculo de Error Estandar de la Media (EEM).



Gráfica No. 1. - Curva efecto-dosis. Valores promedios de las actividades uterina y eyecto-lactea, expresadas en  $\text{mm}^2/\text{min}$ .

Al comenzar cada experimento, se determinó la dosis umbral de ocitocina sintética (Syntocinon)\* en cada paciente, mediante el uso de dos métodos: uno por administración de inyecciones I. V. únicas y el otro por la administración de infusiones intravenosas continuas. Además, se administraron infusiones continuas entre 1 y 8 mU/min, durante períodos de 10 a 30 minutos, con el objeto de estudiar la relación dosis-efecto.

En cada uno de los casos, la dosis umbral encontrada se administró cada 20 a 40 minutos durante todo el trabajo de parto, con el objeto de establecer que la sensibilidad de la glándula mamaria a la ocitocina no había cambiado durante el experimento.



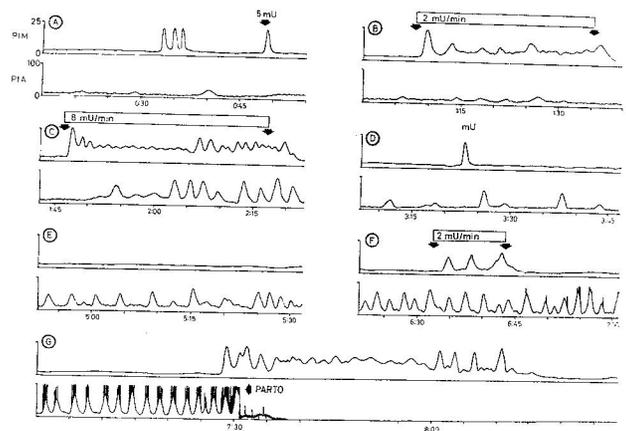
Gráfica No. 2. - Registro de las actividades uterina y eyecto-lacteas en una mujer, durante el parto espontáneo. P.I.M. = Presión intra-mamaria. P.I.A. = Presión intra-amniótica.

## RESULTADOS.

La duración promedio del primer período del parto fué de 7.42 horas (rango 3.15-9.28) y la del segundo período 0.50 horas (rango 0.08-1.03). En todas las pacientes estudiadas, el parto fue espontáneo, normal y todos los recién nacidos tuvieron un índice de Apgar de 10.

Curva efecto - dosis. - Al aumentar las velocidades de infusión de ocitocina de 1 a 8 mU/min, tanto la actividad uterina como la eyecto-lactea

\* La ocitocina sintética, Syntocinon, fué donada generosamente por la Compañía Farmacéutica Sandoz, S.A.



Gráfica No. 3. - Registro de las actividades uterina y eyecto-lacteas durante el pre-parto y el parto, que muestran la presencia de actividad eyecto-lactea espontánea durante el segundo período del parto. A, B, y C = Pre-parto; D = Iniciación espontánea del parto, aproximadamente 3½ horas después del comienzo del experimento. En B, la administración de 2 mU/min de ocitocina produce una pobre respuesta uterina y una clara respuesta mamaria. En C, la administración de 8 mU/min, produce una clara respuesta uterina y mamaria. E, F, y G muestran ausencia de actividad eyecto-lactea durante el primero y casi todo el segundo período del parto. En las dos últimas contracciones del período expulsivo aparece una clara activación mamaria. Este es el único caso en el cual se registro esta activación mamaria.

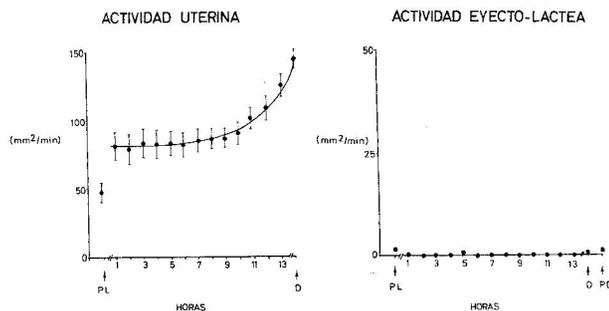
aumentaron como funciones lineales del logaritmo de la velocidad de infusión (Gráf. No. 1) Después de la administración de ocitocina, la actividad uterina regresó a los valores que tenía antes o a valores muy cercanos a aquellos, lo cual indica que la estabilidad de la preparación experimental no se alteró durante el parto (Gráficas Nos. 2 y 3). Para realizar una estimación del progreso de la actividad uterina espontánea durante el parto, aquellos períodos en los cuales hubo actividad inducida por ocitocina exógena fueron eliminados y substituidos por valores determinados por interpolación.

Actividad Uterina. - El patrón de actividad de pre-parto solo pudo ser registrado en 6 de las 13 pacientes estudiadas, en las cuales el valor

promedio fué de  $49.3 \pm 7.3 \text{ mm}^2/\text{min}$ .

En todas las pacientes estudiadas, se obtuvo un nivel constante de actividad uterina después de la iniciación espontánea del parto, el cual se sostuvo hasta bien avanzado el primer período del parto ( Gráfica No. 4 izquierda); los valores promedios de este nivel constante estuvieron entre  $77.5 \pm 10.4$  y  $88.1 \pm 7.1 \text{ mm}^2/\text{min}$ . En los momentos finales del primer período del parto, la actividad uterina aumentó progresivamente alcanzando valores de  $124.1 \pm 8.5 \text{ mm}^2/\text{min}$ , en los últimos 30 minutos. La actividad uterina más alta se encontró durante el segundo período del parto, con un valor promedio de  $146.9 \pm 7.3 \text{ mm}^2/\text{min}$  ( Cuadro No. 1). Estos resultados indican que durante el parto la actividad uterina muestra un aumento significativo.

De hecho, las diferencias entre los valores obtenidos durante el pre-parto y aquellos obtenidos durante el primer período, es estadísticamente significativa ( $P = 0.001$ ). La misma afirmación debe hacerse para la diferencia entre la actividad uterina del primero y el segundo períodos ( $P = 0.001$ ).



Gráfica No. 4. - Valores promedios de las actividades uterina y eyecto-lactea, registradas simultáneamente. Cada punto representa el valor promedio de períodos de 30 minutos, durante el primer período del parto. P.L. = Pre-parto; P = Parto ó segundo período; P.D. = Post-parto. Las líneas verticales corresponden a un Error Estandar de la Media. ( E.E.M ).

Actividad eyecto-lactea. De los 6 sujetos en los cuales tuvimos la óportunidad de estudiar el

pre-parto, únicamente uno mostró actividad eyecto-lactea ( Gráfica No. 3-A). De los 13 sujetos estudiados, únicamente una que padecía de una diabetes insípida, mostró actividad eyecto-lactea durante el primer período del parto. Durante el segundo período del mismo, no hubo ninguna evidencia de eyección lactea en 10 pacientes; en una de ellas dicha actividad apareció coincidiendo con las dos últimas contracciones del período expulsivo ( Gráfica No. 3 -G); y en otra, esta actividad fué prácticamente despreciable en los últimos minutos del parto. Estos resultados son muy importantes si se tiene en cuenta que las dosis umbrales de ocitocina determinadas en estas pacientes fueron tan bajas como  $1.0 \text{ mU}$  y  $1.0 \text{ mU}/\text{min}$  en 8 de ellas y  $2.0 \text{ mU}$  y  $2.0 \text{ mU}/\text{min}$  en las 5 restantes ( Cuadro No. 1). Durante el tercer período del parto, o alumbramiento, la actividad eyecto-lactea apareció únicamente en una de las 13 pacientes estudiadas ( Gráfica No. 3 - G).

La eyección lactea como criterio para establecer la liberación de ocitocina durante el parto. La Gráfica No. 2, que representa una observación característica de nuestros resultados, es un ejemplo que jerarquiza la validez de este criterio. En dicho gráfico puede observarse que la administración de  $1$  a  $2 \text{ mU}/\text{min}$  de ocitocina, produce respuestas uterinas y mamarias muy definidas. En este momento del procedimiento experimental es razonable suponer que, si durante el parto espontáneo que vendrá después, la actividad uterina alcanza los valores inducidos por  $2 \text{ mU}/\text{min}$ , la glándula debe mostrar también un aumento equivalente al que tuvo cuando se administró dicha dosis de ocitocina. Esta afirmación, por supuesto, solo sería verdadera si el útero estuviera controlado totalmente por la liberación de ocitocina durante el parto. Sin embargo, como se observa en la parte C de dicha gráfica, no se observa ninguna actividad de la glándula mamaria, cuando al mismo tiempo la actividad uterina no solo ha aumentado progresivamente, sino que, ha llegado a valores mayores que aquellos que fueron inducidos por  $2 \text{ mU}/\text{min}$ . Este resultado permite deducir que la activación del útero durante el parto no está controlada solamente por la liberación de ocitocina endógena.

Descripción de la paciente que presentaba diabetes insípida completa.-

Esta paciente ha estado bajo nuestra observa-

ACTIVIDAD UTERINA

EXP. No.	ESPONTANEA		
	PRE-PARTO	PRIMER PERIODO	SEGUNDO PERIODO
0140	58.4	92.5	154.8
0142	64.5	100.0	146.4
0144	53.4	103.2	174.2
0154	--	113.6	174.2
0156	--	138.7	154.8
0162	--	96.1	129.0
0163	30.0	59.7	142.6
0164	--	115.5	180.6
0168	--	71.8	141.9
0169*	24.4	70.6	91.1
0170	55.2	82.5	--
0173	--	103.2	129.0
0175	--	102.2	141.9

ACTIVIDAD EYECTO-LACTEA

ESPONTANEA			INDUCIDA			
PRE-PARTO	PRIMER PERIODO	SEGUNDO PERIODO	DOSIS UMBRAL		RESPUESTA UMBRAL	
40.3	0	29.2	2.0+	1.0++	17.7+	9.9++
0	0	0	2.0	1.5	32.2	14.5
0	0	0	1.0	0.8	20.9	6.4
--	0	0	2.0	2.0	11.3	20.9
--	0	0	1.0	1.0	32.3	6.4
--	0	0	2.0	2.0	33.8	12.9
0	0	0	1.0	1.0	16.9	9.7
--	0	4.8	0.5	1.0	9.7	6.4
--	0	--	1.0	1.0	16.8	13.4
0	21.4	0	2.0	2.0	9.7	5.6
0	0	--	1.0	1.0	11.8	5.6
--	0	0	1.0	1.0	33.8	22.6
--	0	0	1.0	1.0	15.1	13.4

CUADRO No. 1.- Valores de las actividades uterina y eyecto-lactea obtenidos simultaneamente durante el parto espontáneo humano. -

+ Ocitocina, mU  
++ Ocitocina, mU/min

-- No se registró  
\* Diabetes insipida completa

ción durante 6 años, y presenta un cuadro típico de diabetes insipida completa. Se han realizado en ella numerosas pruebas de laboratorio con administración de salicilato de nicotina y soluciones hipertónicas, que no han podido producir ninguna actividad antidiurética. En el experimento realizado con ella, se usó la succión del niño como un estímulo neurohipofisiario durante el pre-parto, obteniéndose una clara respuesta mamaria (Gráfica No. 5). Esta observación sugiere que la capacidad de liberación de ocitocina por la neurohipófisis, está respetada en este caso. Sin embargo, en esta paciente, como en las pacientes normales, no se registró actividad eyecto-lactea significativa durante el parto.

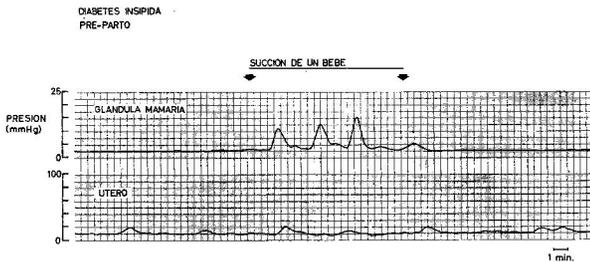
DISCUSION.

Es conveniente destacar los resultados experimentales descritos por otros autores, sobre 2 puntos importantes de la fisiología del parto : a) las posibles concentraciones de ocitocina liberadas durante el parto y b) los cambios de la reactividad del útero a la ocitocina, al termino del embarazo y durante el parto.

Comparando los aumentos de actividad uterina producidos por infusiones continuas de ocitocina durante el embarazo, con la actividad uterina progresivamente creciente encontrada durante el parto humano, se han sugerido dos posibili-

dades diferentes : algunos investigadores han concluido que al comienzo del parto se libera ocitocina en cantidades equivalentes a 2 mU/min y que, en la medida en que el parto progresa hasta la expulsión del feto, la secreción de ocitocina aumenta gradualmente hasta 8 mU/min (4-6). Otros investigadores sin embargo, establecen la posibilidad de que la velocidad fisiológica de secreción de ocitocina durante el parto, estaría entre 0.2 y 2.5 mU/min (40). Nuestros resultados estarían en favor de la última posibilidad, que indica que el parto puede realizarse sin la liberación de cantidades altas de ocitocina.

El otro punto en el cual se han obtenido resultados bastante contradictorios, es aquel relacionado al cambio de reactividad del útero a la ocitocina a través del embarazo. Algunas observaciones clínicas y experimentales sugieren que la reactividad del útero a la ocitocina aumenta en el momento del comienzo del parto (30, 38, 39, 40), momento en el cual este puede ser inducido por la administración de cantidades tan bajas como 0.2 mU/min. Sin embargo, este punto parece imposible de demostrar, como que si el cambio de reactividad se produce en el mismo momento en que comienza el parto, lo que se ha descrito como efecto de concentraciones tan bajas de ocitocina, bien podría corresponder a las contrac-



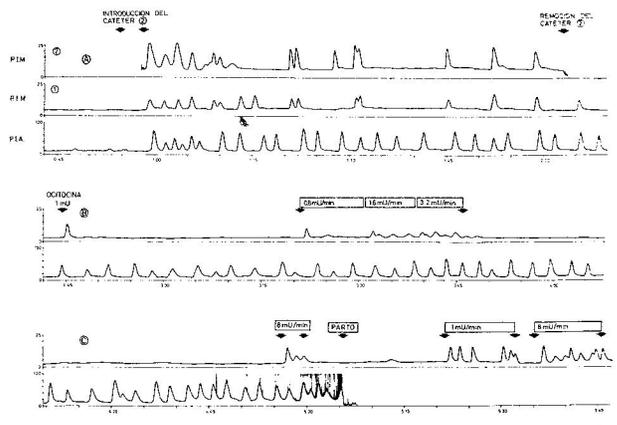
Gráfica No. 5. - Registro de las actividades uterina y eyecto-lactea, obtenido en una paciente con diabetes insípida. La succión de un niño indujo eyección lactea, sugiriendo que la neurohipofisis en esta paciente es capaz de liberar o citocina.

ciones espontáneas del útero que está iniciando el parto. Por otra parte, midiendo los incrementos de actividad uterina producidos por la administración de 1 a 8 mU/min de ocitocina, otros autores han descrito que no ocurren cambios significativos en la reactividad del útero a la ocitocina durante las 4 últimas semanas del embarazo y durante el parto (6). En estas semanas del embarazo, 1 y 2 mU/min producen efectos uterinos claros, pero son necesarias dosis mayores, entre 4 y 8 mU/min, para obtener elevaciones de la actividad uterina comparables a aquellas que ocurren durante el parto espontáneo (5).

En nuestro laboratorio no hemos podido obtener aumentos definidos de la actividad uterina, con infusiones menores de 1 a 2 mU/min, por la cual razón estamos de acuerdo en afirmar que la reactividad del útero a la ocitocina no cambia durante las 4 últimas semanas del embarazo y durante el parto. El registro que se produce en la Gráfica No. 3, muestra una pobre respuesta del útero a la administración de 2 mU/min de ocitocina exógena, justamente 3 horas antes de la iniciación espontánea del parto. Este resultado y observaciones similares realizadas du-

rante este estudio, nos obligan a estar de acuerdo con las descripciones que indican que la reactividad del útero a la ocitocina no cambia en las últimas etapas del embarazo humano. Por lo tanto, siendo como es que durante el parto la actividad uterina espontánea alcanza sus niveles máximos y que al mismo tiempo no se observa eyección lactea, podemos concluir que la sola liberación de ocitocina no puede ser la responsable de esta alta actividad uterina. Existen evidencias que indican que la 1-norepinefrina (1,7) y la vasopresina (8) podrían ser algunos de los factores que integran un complejo mecanismo responsable de la iniciación y el mantenimiento del parto.

Una serie de experimentos han demostrado que las contracciones uterinas producidas por la ocitocina tienen las mismas características de aquellas que se observan en el parto espontáneo en conejas (25) y en la mujer (4,5). Sin embargo, esta notable similitud por sí misma, no constituye una prueba definitiva de que la ocitocina sea la única, o la principal, hormona responsable del control del útero humano durante el parto. La 1-norepinefrina, por ejemplo, puede aumentar la actividad del útero humano produciendo contracciones similares a las del parto normal, cuando se administra en dosis que van desde 0.05 a 2.0 ug/min (1,7).



Gráfica No. 6. - Efecto estimulador de un cateter colocado dentro de un canalículo mamario. Obsérvese la gran activación mamaria y uterina producida por el cateter #2 (P.I.M. 2) Después de que el cateter fué retirado, no se volvió a observar actividad eyecto-lactea espontánea.

Algunos investigadores han descrito que durante el parto humano ocurre eyección lactea ( 5, 26, 34 ). Sin embargo, en nuestros experimentos la actividad eyecto-lactea espontánea no fue significativa ( Gráfica No. 4 ) ya que solo se observó en 3 sujetos ( Cuadro No. 1 ) y en ellos, apareció solamente de manera esporádica durante el parto. Una posible explicación a este hecho podría ser que la dilatación instrumental de los canalículos mamarios fuera capaz de producir eyección lactea ( Y. Sica-Blanco, comunicación personal ).

Nosotros hemos podido confirmar este hecho aproximadamente en un 30% de los sujetos sometidos a dilatación de galactoforos (10). Además, hemos postulado la existencia de receptores localizados en algún sitio del sistema canalicular de la glándula mamaria humana, los cuales podrían disparar un mecanismo liberador de ocitocina al ser estimulados mecánicamente (9).

De acuerdo con este postulado, la introducción de cateteres dentro del sistema canalicular puede actuar como un estímulo que produce liberación de ocitocina y por lo tanto contracciones mamarias. En ese caso, las contracciones registradas durante el parto bien podrían deberse a la estimulación que estuviera produciendo el cateter y no al parto mismo. Una demostración de este postulado es razonable, está expuesta en el experimento que se describe en la Gráfica No. 6.

Finalmente, las medidas de las concentraciones sanguíneas de ocitocina durante el parto, realizadas por bio-ensayo, han mostrado un aumento de los niveles sanguíneos de esta hormona (19,21). Sin embargo, datos más recientes parecen confinar la liberación de esta hormona a la segunda etapa del parto en cabras, vacas y en la mujer (11,20,22,23). También se ha descrito la ausencia de elevación de las concentraciones de ocitocina durante el parto (28). Las dos últimas observaciones y las nuestras, sugieren entonces que el parto normal no está controlado en su iniciación y su mantenimiento, solamente por la liberación de ocitocina.

Por lo tanto, nuestras observaciones nos llevan a concluir que estamos frente a un proceso complejo en el cual pueden estar participando varios factores biológicamente activos, además, o en lugar de, la ocitocina. Tenemos por lo demás, la impresión de que el entendimiento del mecanismo disparador del parto ha sido simplificado excesivamente, al localizar el control del útero

en una sola glándula y una sola hormona. Para nosotros, es evidente que se necesita mucho más estudio y más trabajo experimental para llegar a un entendimiento adecuado de este fenómeno.

#### REFERENCIAS.

1. - Althabe, O., R.L. Schwarcz, N.L., Sala y L. Fish. "Acción del metensulfonato sobre los efectos inducidos por la 1-noradrenalina en la contractilidad del útero grávido". Latinoam. Assoc. Invest. Human Reprod. 2nd. Meet., Viña del Mar, Chile, 1966, p. 154-159.
2. - Anderson, B. "Some observations on the neurohormonal regulations of milk-ejection". Acta Physiol. Scand. 23:1-7, 1951.
3. - Anderson, B. "Further studies on the milk-ejection mechanism in sheep and goats". Acta Physiol. Scand. 23:24-30, 1951.
4. - Caldeyro-Barcia, R. Factors Controlling the Actions of the Pregnant Human Uterus. New York: Kowlessar, 1.961, p. 21 - 46.
5. - Caldeyro-Barcia, R. y J.J. Poseiro. - "Oxytocin and contractility of the pregnant human uterus." Ann. N.Y. Acad. Sci. 75 : 813-830, 1958.
6. - Caldeyro-Barcia, R. y J.A. Sereno. - "The response of the human uterus to oxytocin throughout pregnancy". In: Oxytocin, edited by R. Caldeyro-Barcia y H. Heller. London: Pergamon, 1961, p. 177-202.
7. - Cibils, L.A., S.V. Pose y F.P. Zuspan. "Effect of 1-norepinephrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system". Am. J. Obstet. & Gynec. 84 : 307 - 317, 1962.
8. - Cibils, L.A., J.J. Poseiro y L. Noriega-Guerra. "Comparison of the effects on the pregnant human uterus of highly purified natural oxytocin, pitocin, synthetic oxytocin, valyl-oxytocin and arginine -vasopressin". In: Oxytocin, edited by R. Caldeyro-Barcia y H. Heller. London : Pergamon, 1961, p. 266 - 278.
9. - Cobo, E., M. de Bernal, E. Gaitán y C. A. Quintero. "Neurohypophyseal hormone release in the human. II. - Experimental study during lactation". Am. J. Obstet. & Gynec. 97 : 519 - 529, 1967.
10. - Cobo, E., E. Gaitán, M. Mizrachi y G. Strada. "Neurohypophyseal hormone re-

- lease in the human. I. -Experimental study during pregnancy". *Am.J. Obstet. & Gynec.* 91 : 905 - 914, 1965.
11. - Coch, J.A., J. Brovotto, H.M. Cabot, C. A. Fielitz y R. Caldeyro-Barcia. "Oxytocin-equivalent activity in the plasma of women in labor and during the puerperium". *Am. J. Obstet. & Gynec.* 91:10-17, 1965.
  12. - Cross, B.A. "The motility and reactivity of the oestrogenized rabbit uterus in vivo; with comparative observations on milk ejection". *J. Endocrinol.* 16:237-260, 1958
  13. - Cross, B.A. "On the mechanism of labor in the rabbit". *J. Endocrinol.* 16:261-276; 1958.
  14. - Cross, B.A. y G.W. Harris. "Milk-ejection following electrical stimulation of the pituitary stalk in rabbits". *Nature* 166 : 994-995; 1950
  15. - Cross, B.A. y G.W. Harris. "The role of the neurohypophysis in the milk-ejection reflex". *J. Endocrinol.* 8:148 - 161; 1952.
  16. - Dey, F.L., C. Fisher y S.W. Ranson. - "Disturbances in pregnancy and labor in guinea pigs with hypothalamic lesions". - *Am.J. Obstet. & Gynec.* 42:459-466, 1941
  17. - Ely, F. y W.E. Petersen. "Factors involved in the ejection of milk". *J. Dairy Sci.* 24 : 211-223, 1941
  18. - Fischer, C., H.W. Magoun y S.W. Ranson. "Dystocia in diabetes insipidus. Relation of pituitary oxytocin to parturition". *Am. J. Obstet. & Gynec.* 36: 1 - 9, 1938
  19. - Fitzpatrick, R.J. "The estimation of small amounts of oxytocin in blood". In: *Oxytocin*, edited by R. Caldeyro-Barcia y H. Heller. London: Pergamon, 1.961, p. 358 - 376.
  20. - Fitzpatrick, R.J. "The posterior pituitary gland and the female reproductive tract". In: *The Pituitary Gland*, edited by G.W. Harris y B.T. Donova. Los Angeles: Univ. of California Press, 1966, p. 479.
  21. - Fitzpatrick, R.J. y C.F. Walmsley. - "The concentration of oxytocin in bovine blood during parturition". *J. Physiol.*, London 163: 13-14P; 1962
  22. - Fitzpatrick, R.J. y C.F. Walmsley. - "The release of oxytocin during parturition". In: *Advance in Oxytocin Research*, edited by J.H.M. Pinkerton. London: Pergamon, 1965., p. 51 - 73
  23. - Folley, S.J. y G.S. Knaggs. "Levels of oxytocin in the jugular vein blood of goats during parturition". *J. Endocrinol.* 33 : 301-315, 1965
  24. - Folley, S.J. y G.S. Knaggs. "Oxytocin levels in the blood of ruminants with special reference to the milking stimulus". In: *Advances in Oxytocin Research*, edited by J.H.M. Pinkerton. Oxford: Pergamon, 1965, p. 37 - 49.
  25. - Fuchs, A.R. "Oxytocin and the onset of labor in rabbits". *J. Endocrinol* 30: 217-224, 1964
  26. - Günther, M. "The posterior pituitary and labor". *Brit. Med. J.* 1: 567; 1948
  27. - Harris, G.W. *Neural Control of the Pituitary Gland*. London: Arnold, 1.955, p. 226-230
  28. - Hawker, R.W. y P.A. Robertson. "Oxytocin in human female blood". *Endocrinology* 60 : 652 - 657, 1957
  29. - Linzell, J.L. "Some observations on the contractile tissue of the mammary glands". *J. Physiol.*, London 130: 257; 1955
  30. - Nixon, W.C.W. y C.N. Smyth. "Physiological and clinical aspects of uterine action". *J. Obstet. & Gynec.* 64: 35-46; 1957.
  31. - Ott, I. y J.C. Scott. "The action of infundibulin upon the mammary secretion". - *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 8: 48-49, 1910
  32. - Ryden, G. y I. Sjöholm. "Assay of oxytocin by rat mammary gland in vitro". *Brit J. Pharmacol.* 19: 136-141; 1962
  33. - Sala, N.L. "The milk-ejecting effect induced by oxytocin and vasopressin during human pregnancy". *Am.J. Obstet. & Gynec* 89 : 626-634; 1964
  34. - Sica-Blanco, Y., C. Mendez-Bauer, N.L. Sala, H.M. Cabot y R. Caldeyro-Barcia. "Nuevo método para el estudio de la funcionalidad mamaria en la mujer". *Arch. Gynecol. Obstet. (Montevideo)* 17: 63- 72; 1959
  35. - Sica-Blanco, Y y N.L. Sala. "Uterine contractility at the beginning and end of an oxytocin infusion". In: *Oxytocin*, edited by R. Caldeyro-Barcia y H. Heller. London: Pergamon, 1961, p. 127-136.
  36. - Sica-Blanco, Y., N.L. Sala, V.H. González-Panizza y R. Caldeyro-Barcia. "Fisiología de la eyección lactea en la mujer". *Uruguayan Congr. Ginecotocol.*, 3rd, 1960 p. 283- 296
  37. - Smith, P.E. "Continuation of pregnancy in rhesus monkeys following hypophysectomy". *Endocrinology* 55 : 655-664, 1954
  38. - Smyth., C.N. "Uterine irritability. The concept and its clinical applications, -

- exemplified by the oxytocin-sensitivity test". *Lancet*: 1: 237-239; 1958
- 39.- Smyth, C.N. "The oxytocin-sensitivity test. A review of ten years results". In: *Advances in Oxytocin Research*, edited by J.H.M. Pinkerton. London: Pergamon, 1965, p. 115-123
- 40.- Theobald, G. W. "The synthesis of divergent observations concerning oxytocin". In: *Oxytocin*, edited by R. Caldeyro-Barcia y H. Heller. London: Pergamon, 1961, p. 212 - 228