

Inhibición de la Contractilidad del Utero Menstrual con Cuatro Fármacos Beta-Adrenérgicos*

Rodrigo Cifuentes B., M. D. Ph. D. **

Edgard Cobo, M. D. **

INHIBITION OF MENSTRUAL UTERINE MOTILITY WITH FOUR BETA-ADRENERGIC DRUGS.

Effect of the sublingual administration of four beta-adrenoreceptor drugs on the uterine motility in 40 normal menstruating women were studied.

The drugs and total doses tested were: Orciprenaline (40 mgr), Partusisten (10 mgr), Salbutamol (8 mgr) e Isoxuprine (40 mgr).

The uterine and antidiuretic activities were studied before and after administration of each one.

All those drugs employed reduced greatly the uterine contractions in all the patients. The cardiovascular side effects were minimal and well tolerated. It is suggested that adrenergic system has an important role in the control of uterine motility during human menstruation.

INTRODUCCION

Diferentes autores (1, 2, 3) han demostrado la existencia en el útero humano de adrenoceptores alfa y beta. Stander y Barden (4), Brugger (5,6) comprobaron mediante el empleo de estimulantes y bloqueadores específicos, la existencia de los adrenoceptores alfa de acción estimulante de la contracción y de los adrenoceptores beta, de acción espasmolítica e inhibitoria de la contractilidad uterina.

El propósito del presente trabajo fue el de realizar un aporte más al conocimiento de los probables mecanismos implicados en el control hormonal de la contractilidad del útero menstrual humano. Para ello se efectuó un estudio comparativo de cuatro fármacos conocidos como estimu-

* Con la ayuda financiera de la Organización Mundial de la Salud (Proyecto 74126) y del Programa Latinoamericano de Investigaciones en Reproducción Humana (PLAMIRH), auspiciado por la Corporación Central Regional de Población (CCRP), Donación 16.38.1.75.

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

Correspondencia: Dr. Rodrigo Cifuentes B., Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Valle. Apartado aéreo 2188. Cali. Colombia.

lantes de los adrenoceptores beta (7) utilizando la vía sublingual para su administración. Se comparó el efecto de ellos sobre la contractilidad del útero humano no grávido durante la menstruación. Igualmente, se estudió el efecto que ellos pudieran tener sobre la función renal.

Los fármacos estudiados fueron la Orciprenalina (Alupent, M. R.), el Th-1165-a (Partusistén, M. R.), el Salbutamol (Ventilán, M. R.) y la Isoxuprina (Vasodilán, M. R.). El efecto útero-inhibidor de estos fármacos administrados por vía parenteral ya fue investigado por nosotros en las fases proliferativa y secretora del ciclo sexual humano (8); sin embargo, se deseaba conocer los efectos que sobre el útero menstrual pudiesen tener ellos al utilizarlos por vía sublingual.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en 40 mujeres voluntarias, con ciclos menstruales regulares de 26 a 30 días de duración, sin evidencias clínicas de patología genital o cardiovascular.

En todas las mujeres se efectuó un registro de contractilidad uterina mediante la técnica descrita por Bengtsson (9), empleando un catéter de polietileno (PE 160 Clay-Adams) lleno de agua estéril y en cuyo extremo distal abierto se coloca una pequeña esponja de material sintético. El catéter se introduce a través de la vagina en la cavidad uterina, evitando pinzar el cerviz. El extremo proximal del catéter se conecta a un traductor eléctrico de presiones fisiológicas (Sanborn 267-A) y éste a un polígrafo multicanal (Sanborn Poly-Viso 150).

Se consideraron como contracciones todas las inflexiones del registro iguales o superiores a 5 mmHg. Para cada contracción se midió, en periodos de 30 minutos, la Intensidad (en mmHg), el Tono (en mmHg), la Frecuencia (calculada mediante el intervalo con la contracción precedente) y la Actividad Uterina (Frecuencia por Intensidad).

Para comparar con el efecto útero-inhibidor obtenido en nuestro laboratorio con sobrecargas de agua (10), se estudió la actividad antiurética mediante la recolección continua de muestras de orina a través de una sonda vesical de Folley, de 3 vías, colocada a permanencia. Cada 15 minutos se tomó muestra de orina para medir el volumen minuto y antes de obtener la respectiva muestra, se introdujo por la misma sonda, aproximadamente 100 cc de aire con el objeto de asegurar un mayor vaciamiento vesical. Se tomaron muestras de sangre venosa periférica antes y después de la administración de los fármacos beta-adrenérgicos. En la orina y el suero de las muestras obtenidas, se midió la concentración de creatinina endógena, utilizando la reacción de Jaffe (11) y la osmolaridad por depresión del punto de congelación (Advanced Instruments Osmometer 64-31). Se estimó, además, la velocidad de filtración glomerular (GRF) por la depuración de creatinina endógena, así como la depuración de solutos y de agua libre (12).

Las dosis utilizadas fueron para la Orciprenalina: 40 mg, el Partusistén: 10 mg, el Salbutamol: 8 mg y la Isoxuprina: 40 mg. Se seleccionaron estas dosis, ya que la experiencia clínica ha demostrado que es la dosis mínima con la cual se obtiene una acción farmacológica notable sobre los

adrenoceptores beta. Además, los efectos cardiovasculares colaterales producidos a las dosis mencionadas, son bien tolerados por las pacientes. Se escogió la vía sublingual porque creemos que por esta vía, la metabolización de los fármacos beta-adrenérgicos por la Catecol-ortometil-transferasa, se hace más lenta y los posibles efectos producidos por ellos, serían de más larga duración. Además, por vía sublingual, sería más factible una futura aplicación clínica de estos fármacos.

Las 40 voluntarias fueron divididas al azar en 4 grupos iguales y cada uno de los grupos recibió un fármaco diferente. En todos los casos, la dosis se administró dividida en dos partes iguales, con intervalo de media hora y después de por lo menos 30 minutos de registro continuo de contractilidad uterina espontánea. El registro se continuó por 3 horas después de administrada la última dosis del fármaco. Se controló clínicamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada 15 minutos desde el inicio de la experiencia hasta una hora después de finalizada la misma.

Con los datos obtenidos para cada uno de los diferentes parámetros de la contractilidad uterina, ya mencionados, se calculó promedio ($\bar{x}$) y el error estándar de la media (S.E.M.). Para verificar la significación estadística de los resultados, se utilizó la prueba de "t" (Student) para muestras dependientes. Igualmente, se analizó mediante esta misma prueba de "t", el posible efecto diurético de cada uno de los fármacos.

Resultados

La **Orciprenalina** produjo una disminución promedio en la actividad espon-

tánea del orden de 47% (Fig. 1). Esta útero-inhibición fue estadísticamente significativa ($p < 0.02$, Tabla 1). El tono uterino disminuyó un 31% ($p < 0.05$, Tabla 1). Los efectos inhibidores de la Orciprenalina sobre la contractilidad uterina fueron de rápida instalación (10 minutos en promedio) y de una duración aproximada de 2 horas.

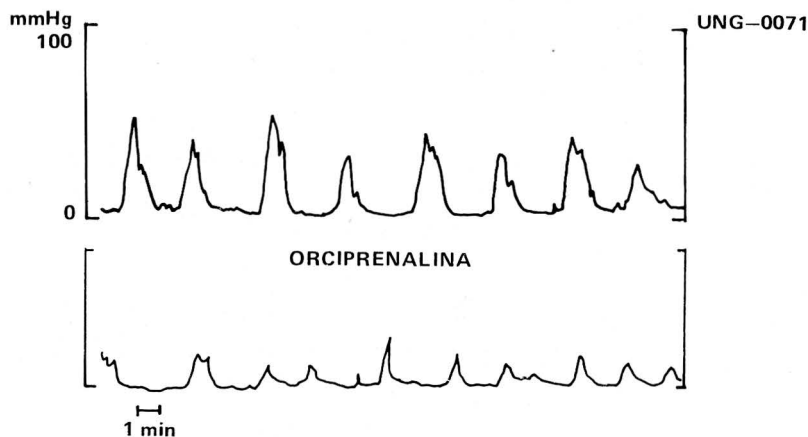
La Orciprenalina no demostró efectos significantes sobre el manejo renal del agua (volumen minuto y depuración de agua libre), ni modificaciones en la velocidad de filtración glomerular y la excreción de solutos (Tabla 1). Sin embargo, llama la atención una disminución significativa de la osmolaridad urinaria que varió desde 627.7 ± 84.0 hasta 454.6 ± 60.3 mOsm/Kg ($p < 0.001$).

Sobre el sistema cardiovascular, la orciprenalina produjo un aumento en la frecuencia cardíaca basal de 20 lat/min y una disminución en la presión arterial diastólica de 20 mmHg en promedio. Estos efectos cardiovasculares fueron bien tolerados por las pacientes y su duración fue menor que la de los efectos uterinos.

El **Partusistén** produjo una disminución casi inmediata en todos los parámetros de la contractilidad uterina (Fig. 2). Cinco minutos después de su administración sublingual, la inhibición uterina era del orden del 80%. La Actividad Uterina espontánea promedio fue de $1.073.3 \pm 233.1$ antes de administrar el Partusistén. Después de su administración disminuyó a 266.9 ± 63.5 ($p < 0.001$, el tono uterino que era de 18.8 ± 4.2 antes de dar el fármaco, disminuyó hasta 7.9 ± 1.5 mmHg (58%) ($p < 0.01$, Tabla 2).

FIGURA No. 1

Efecto de la Orciprenalina sobre la contractilidad uterina durante la menstruación



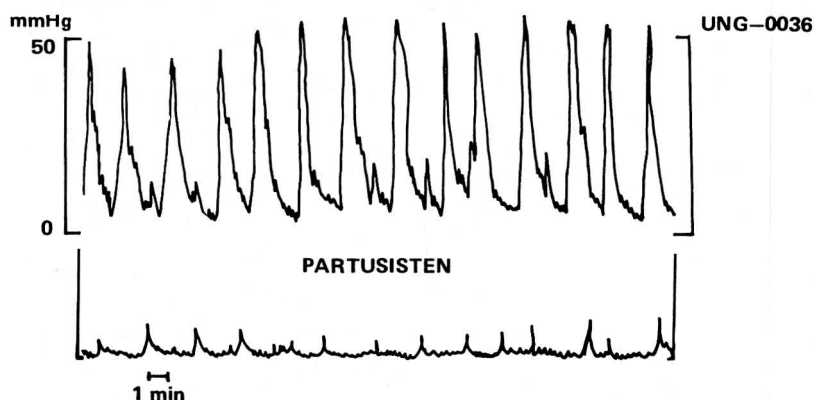
Obsérvese la contractilidad uterina espontánea el 2o. día del ciclo menstrual y la marcada inhibición (47% en promedio) producida por 40 mgr de Orciprenalina vía sublingual.

TABLA No. 1

Efecto de la Orciprenalina sobre las Actividades Uterina y Antidiurética durante la menstruación

	Antes	Después	t	p
Actividad Uterina (Fxl)	642.4 $\pm$ 193.1	327.6 $\pm$ 106.8	2.76	<0.02
Intensidad (mmHg)	30.3 $\pm$ 5.6	21.7 $\pm$ 5.3	2.12	< 0.05
Frecuencia (en 15 min)	21.2 $\pm$ 4.3	15.1 $\pm$ 3.0	2.93	< 0.01
Tono (mmHg)	8.7 $\pm$ 1.8	6.0 $\pm$ 1.2	2.12	< 0.05
Osmolaridad Urinaria (mOsm/Kg)	627.7 $\pm$ 84.0	454.6 $\pm$ 60.3	4.02	< 0.001
Depuración de Agua libre (ml/min)	0.8 $\pm$ 0.7	0.3 $\pm$ 0.3	1.2	N. S.
Depuración de Creatinina Endógena (ml/min)	6.01 $\pm$ 8.5	53.4 $\pm$ 5.6	0.5	N. S.
Depuración Osmolar (ml/min)	2.6 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.3	1.0	N. S.
Volumen (ml/min)	3.4 $\pm$ 0.4	2.6 $\pm$ 0.1	1.1	N. S.

FIGURA No. 2

Efecto del th-1165-a (Partusistén) sobre la motilidad uterina

La administración de 10 mgr. de Partusistén vía sublingual a una mujer, durante el primer día del ciclo menstrual, produce una disminución casi inmediata en todos los parámetros de la contractilidad uterina, del orden del 80%.

TABLA No. 2

Efecto del Partusistén sobre las Actividades Urinaria y Antidiurética durante la menstruación

	Antes	Después	t	p
Actividad Uterina (PxI)	$1.073.3 \pm 233.1$	266.9 ± 63.5	4.07	< 0.001
Intensidad (mmHg)	60.3 ± 7.1	31.4 ± 4.2	5.59	< 0.001
Frecuencia (en 15 min)	17.8 ± 3.4	8.5 ± 1.3	2.96	< 0.01
Tono (mmHg)	18.8 ± 4.2	7.9 ± 1.5	3.79	< 0.01
Osmolaridad Urinaria (mOsm/Kg)	491.9 ± 88.8	449.9 ± 37.7	0.74	N. S.
Depuración de Agua libre (ml/min)	0.0	-0.2 ± 0.2	1.0	N. S.
Depuración de Creatinina Endógena (ml/min)	58.7 ± 6.1	54.1 ± 3.8	0.3	N. S.
Depuración Osmolar (ml/min)	2.1 ± 0.2	2.0 ± 0.1	0.3	N. S.
Volumen (ml/min)	2.1 ± 0.2	1.8 ± 0.3	0.5	N. S.

La disminución de la contractilidad uterina producida por el Partusistén fue de larga duración. En casi todos los casos en los cuales se administró este fármaco, la contractilidad uterina permanecía abolida 3 horas después. El Partusistén no produjo modificaciones significantes en la actividad anti-diurética existente antes de su administración (Tabla 2).

Los efectos cardiovasculares producidos por el Partusistén fueron mínimos (incremento de 10 lat/min en la frecuencia cardíaca basal y disminución en 10 mmHg en la presión arterial diastólica) y la duración de los mismos fue mucho menor que la duración de los efectos uterinos. Además, no produjo molestias subjetivas a las pacientes.

Con el **Salbutamol** también se obtuvo una disminución marcada de todos los parámetros de la contractilidad uterina estudiados (Fig. 3). Es así, como la Actividad Uterina disminuyó de 1106.7 ± 228.1 a 461.2 ± 123.2 ($p < 0.001$).

Con el Salbutamol, la osmolaridad urinaria que era de 389.0 ± 52.4 mOsm/Kg descendió a 368.7 ± 61.5 mOsm/Kg, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$, Tabla 3). Además, las demás variables estudiadas de la función renal, no mostraron diferencias apreciables (Tabla No. 3).

Los efectos producidos por este fármaco sobre la presión arterial fueron mínimos: descenso en la diastólica de 10 mmHg, mientras que la frecuencia cardíaca basal aumentó en promedio 16 latidos por minuto.

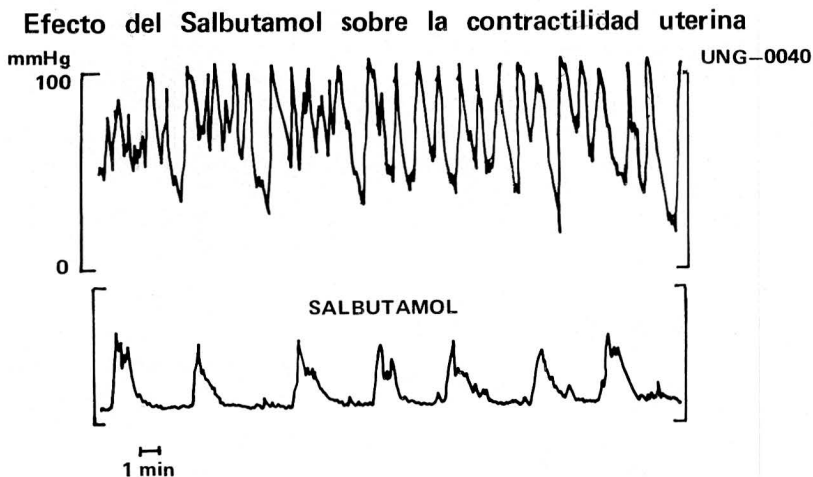
La **Isoxsuprina** disminuyó significativamente la Actividad Uterina de 654.9 ± 132.2 a 316.3 ± 61.8 ($p < 0.02$, Fig. 4). No tuvo efecto cuantificable sobre el tono uterino ni sobre la actividad diurética. (Tabla 4). Además, este fármaco produjo por estimulación de los beta receptores cardiovasculares disminución en la tensión arterial diastólica (20 mmHg) con aumento en la frecuencia cardíaca basal (25 lat/min).

Comparación entre los fármacos utilizados y los efectos útero-inhibidores

A pesar de existir normalmente una gran diferencia individual entre los valores espontáneos de la contractilidad uterina, se estudió la variación porcentual de esa contractilidad comparándola antes y después de la administración sublingual de los fármacos ya mencionados. Es así como el T 50% para la Orciprenalina (40 mgr) fue de 54 minutos, para el Partusistén (10 mgr) de 42 minutos, para el Salbutamol (8mgr) de 59 minutos, y para la Isoxsuprina (40 mgr) de 44 min. (Fig. 5). Se puede concluir que de estos fármacos, con el Partusistén y la Isoxuprina son los que más rápido se obtiene la mitad del efecto inhibitor deseado sobre la contractilidad uterina.

En cuanto al curso de desaparición de los efectos útero-inhibidores, no se pudo cuantificar ya que al finalizar la experiencia, la recuperación de la contractilidad uterina era mínima y en la mayoría de los casos, particularmente cuando se utilizó Partusistén, permaneció abolida hasta 3 horas después.

FIGURA No. 3



El Salbutamol a la dosis de 8 mgr por vía sublingual, administrado el primer día del ciclo menstrual produce marcada inhibición de la contractilidad uterina. En todos los casos, los efectos cardiovasculares fueron mínimos y bien tolerados por las pacientes

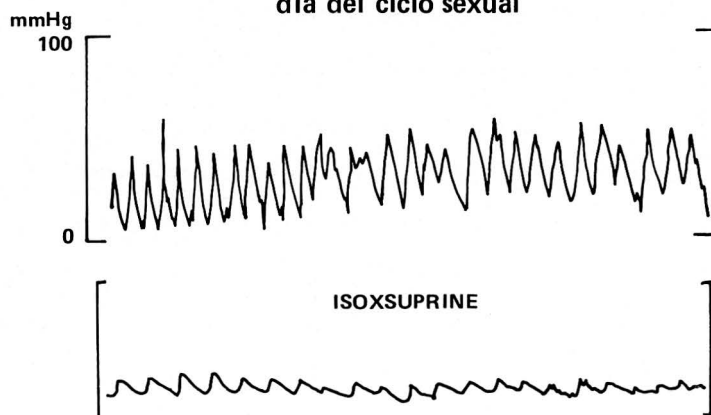
TABLA No. 3

Efecto del Salbutamol sobre las Actividades Uterina y Antidiurética durante la menstruación

	Antes	Después	t	p
Actividad Uterina (Fxl)	1.106.7 $\pm$ 228.1	461.2 $\pm$ 123.2	4.48	< 0.001
Intensidad (mmHg)	51.0 $\pm$ 9.4	36.9 $\pm$ 8.4	6.13	< 0.001
Frecuencia (15 min)	21.7 $\pm$ 4.1	12.5 $\pm$ 2.4	3.83	< 0.01
Tono (mmHg)	19.5 $\pm$ 4.5	10.8 $\pm$ 2.2	4.46	< 0.001
Osmolaridad Urinaria (mOsm/Kg)	389.0 $\pm$ 52.4	368.7 $\pm$ 61.5	0.42	N. S.
Depuración de Agua Libre (ml/min)	0.2 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.2	0.9	N. S.
Depuración de Creatinina Endógena (ml/min)	55.2 $\pm$ 9.0	52.9 $\pm$ 6.0	0.3	N. S.
Depuración Osmolar (ml/min)	2.8 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.3	1.5	N. S.
Volumen (ml/min)	3.0 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.8	0.4	N. S.

FIGURA No. 4

Efecto de la Isoxsuprina sobre la motilidad uterina el tercer día del ciclo sexual



Puede observarse una disminución significativa en la motilidad del útero menstrual, al administrarse Isoxsuprina (40 mgr) vía sublingual.

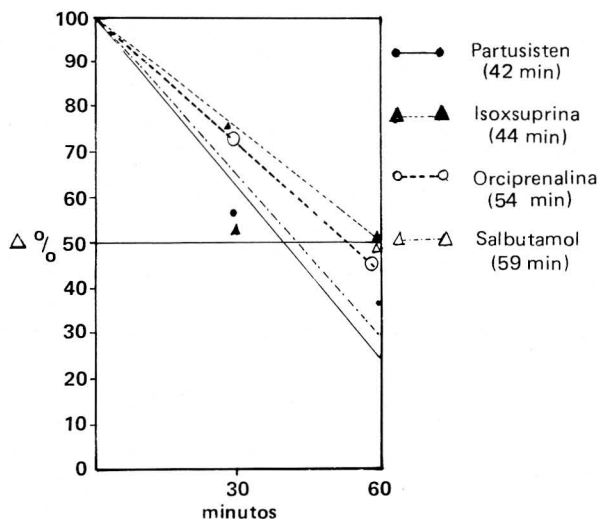
TABLA No. 4

Efecto del Isoxsuprine sobre las Actividades Uterina y Antidiurética durante la menstruación

	ANTES	DESPUES	t	P
Actividad Uterina (Fxl)	654.9 $\pm$ 132.3	316.3 $\pm$ 61.8	3.02	< 0.01
Intensidad (mmHg)	28.7 $\pm$ 5.9	21.7 $\pm$ 5.4	2.18	< 0.05
Frecuencia (en 15 min)	26.9 $\pm$ 5.2	19.9 $\pm$ 4.9	3.10	< 0.01
Tono (mmHg)	10.8 $\pm$ 3.2	9.1 $\pm$ 2.7	0.36	N. S.
Osmolaridad Urinaria (mOsm/Kg)	354.2 $\pm$ 78.2	418.3 $\pm$ 87.5	0.97	N. S.
Depuración de Agua libre (ml/min)	0.1 $\pm$ 0	0.3 $\pm$ 0.3	-0.7	N. S.
Depuración de Creatinina Endógena (ml/min)	65.7 $\pm$ 0	62.8 $\pm$ 0	0.3	N. S.
Depuración Osmolar (ml/min)	2.4 $\pm$ 0	2.1 $\pm$ 0.2	1.5	N. S.
Volumen (ml/min)	2.5 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0	1.0	N. S.

FIGURA No. 5

Comparación entre 4 fármacos beta-adrenérgicos y sus efectos útero-inhibidores.



Se puede observar la variación porcentual de la contractilidad uterina antes y después de la administración de 4 fármacos estimulantes de los adrenoceptores beta. Con el Partusisten y la Isoxsuprina se obtiene más rápidamente la mitad del efecto útero inhibidor deseado (T50% de 42 y 44 min respectivamente).

Discusión

Los resultados obtenidos con los fármacos beta-adrenérgicos utilizados en el presente trabajo constituyen otro aporte a la fisiología de la contractilidad del útero humano durante la menstruación. Trabajos previos realizados por nosotros (10, 13) han puesto en evidencia el papel que desempeña la vasopresina u hormona antidiurética. En efecto, al bloquear la liberación de ADH, administrando sobrecargas de agua, se produce una marcada inhibición

de la motilidad del útero menstrual. Esta motilidad se recupera si se administra ADH en infusión I. V. continua, lo cual no sucede administrando oxitocina sintética (13). Igualmente se ha postulado por algunos autores, la posible participación de las hormonas sexuales (14), las cuales durante la fase proliferativa y luteal mantendrían bloqueado el útero y la alta contractilidad observada durante la fase menstrual, se debería a la caída en la producción ovárica de esteroides durante esta etapa del ciclo sexual femenino (14, 15).

Diversos investigadores (16,17) mencionan también el posible papel de las prostaglandinas en el control de la contractilidad uterina menstrual. Debido a que respecto a estas hormonas, hacen falta más ensayos cuantitativos, en nuestro laboratorio estamos empezando a explorar la importancia que puedan tener las prostaglandinas en la fisiología uterina menstrual.

En cuanto al papel del sistema nervioso autónomo, en el presente trabajo confirmamos lo obtenido por nosotros en investigaciones previas utilizando la vía parenteral para la administración de los fármacos beta-adrenérgicos (7,8). Se demuestra de esta manera la importancia del sistema nervioso adrenérgico en el control de la contractilidad uterina menstrual. Es de destacar, además, que los diversos fármacos utilizados en el presente trabajo mostraron diferentes grados de estimulación de los receptores beta, tanto a nivel uterino como a nivel cardiovascular. Es así como el Partusistén y la Isoxsuprina mostraron una mayor potencia útero-inhibidora con menores efectos cardiovasculares, como si ellos fuesen estimulantes casi selectivos de los adrenoreceptores beta-2 situados a nivel del útero y particularmente durante la menstruación. Sin embargo, la persistencia de la inhibición de la contractilidad uterina cuando se utiliza el Partusistén por vía sublingual, permite esbozar la posible utilidad de este fármaco para el tratamiento de algunas entidades ginecológicas que cursan con hipercontractilidad uterina y que son de difícil manejo, como la Dismenorrea esencial, el dolor pélvico causado por el uso de dispositivos intrauterinos, la expulsión de éstos cuando se utilizan como método método regulador de la fertilidad, etc.

En algunas pacientes en quienes hemos efectuado registro de presión intrauterina durante la menstruación y que además consultaban por dismenorrea esencial, la útero-inhibición producida por los fármacos beta-adrenérgicos utilizados en el presente trabajo, coincidió con la abolición subjetiva del dolor pélvico. Sin embargo, harían falta más ensayos clínicos para confirmar estas afirmaciones.

Resumen

En 40 mujeres voluntarias, con ciclos menstruales regulares, se efectuó un estudio comparativo del efecto de 4 fármacos beta-adrenérgicos administrados por vía sublingual, durante la menstruación. Los fármacos y dosis utilizados fueron: Orciprenalina (40 mgr), Partusistén (10 mgr), Salbutamol (8 mgr) e Isoxsuprina (40 mgr). Se cuantificó actividades uterina y diurética antes y después de la administración de cada fármaco. Con todos, se objetivó una disminución estadísticamente significativa en los diferentes parámetros de la contractilidad uterina analizados. Sin embargo, a las dosis empleadas en este trabajo, con el Partusistén y la Isoxsuprina se obtuvo más rápidamente la mitad del efecto útero-inhibidor deseado. Los efectos cardiovasculares fueron mínimos y bien tolerados por las pacientes.

Los anteriores resultados constituyen otro aporte respecto del papel que desempeña el sistema nervioso adrenérgico en la regulación de la contractilidad del útero humano durante la menstruación.

Inhibition of the menstrual uterus contractility with four beta-adrenergic drugs

Summary

A comparative study of the effect of four beta-adrenergic drugs administered sublingually during menstruation was carried out in 40 voluntary women with regular menstrual cycles. The drugs and doses used were: Orciprenaline (40 mgr), Partusisten (10 mgr), Salbutamol (8 mgr) and Isoxsuprine (40 mgr). The uterine and diuretic activities were quantified before and after each drug was administered. All of them showed a statistically significant reduction of the different analyzed parameters of uterine contractility. However, of the doses used in this task only the Partusisten and the Isoxsuprine produced more rapidly half of the desired utero-inhibitor effect. The cardiovascular effects were minimum and well-tolerated by the patients.

The abovementioned results represent another contribution regarding the role played by the adrenergic nervous system in the regulation of the human uterus contractility during menstruation.

Bibliografía

1. MILLER, J. W. Adrenergic receptor in the myometrium. *Ann. Y. N. Acad. Sci.* 139(3): 788, 1967.
2. THEOBALD, G. W. Nervous control of uterine activity. *Clin. Obstet. Gynec.* 11:15, 1968.
3. MARSHALL, J. M. Adrenergic innervation of the female reproductive tract: Anatomy, Physiology and Pharmacology. *Ergbn Der Physiol.*, 62:6, 1970.
4. STANDER, R. W. and BARDEN, T. P. Adrenergic receptor activity of catecholamines in human gestational myometrium. *Obst. and Gynec.*, 28: 768, 1966.
5. BRUGGER, A., SOTO, L. y SALVA, J. A. Mecanismo receptor adrenérgico en el útero humano. X Reunión Nacional Sociedad Especialistas Ciencias Fisiológicas. Valencia. 173, 1967.
6. BRUGGER, A., ESPLUGUES, J. y BEDATE, H. Acción espasmolítica uterina de algunos simpaticomiméticos. *Acta Ginecológica (Madr.)*, 17 (4): 185, 1966.
7. CIFUENTES, R. Contractilidad del útero humano no grávido en 4 fases del ciclo menstrual. Acción de fármacos estimulantes de los adrenoceptores. Tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas, especializado en Biología de la Reproducción Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina, 1974.
8. CIFUENTES, R., BELITZKY, R., Cuadro, J. C., Ríos, R. and Caldeyro Barcia, R. Effects of adrenoceptor-stimulating drugs on the myometrium and cardiovascular system in non-pregnant women. *Physiology and Genetics of Reproduction*, edited by Coutinho, E. Fuchs, F. Part B: 243, 1975.
9. BENGTTSSON, L. Ph. The sponge-tipped catheter. A modification of the open end catheter for recording of myometrial activity in vivo. *J. Reprod. Fert.* 16 (1): 115, 1968.
10. COBO, E., CIFUENTES, R., de VILLAMIZAR, M. Inhibition of menstrual uterine motility during water diuresis. Aceptado para publicación en el *American Journal Obstetrics & Gynecology*.
11. BONSNES, R. W. y TAUSSKY, H. H. The colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction. *J. Biol. Chem.* 158:581, 1945.

12. WESSON, L. B. Jr y ANSLOW, W. P. Jr. Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis. *Am J. Physiol.* 190:255, 1952.
13. COBO, E., CIFUENTES, R., de VILLAMIZAR, M. Papel de Arginina-Vasopresina (ADH) en la regulación de la motilidad uterina durante la menstruación. *Rev. Col. Obst. y Ginec.* 28 (3): 97, 1977.
14. BENGTSSON, L. Ph. y MOAWAD, G. W. The effects of oestrogen and gestagen on the non-pregnant uterus. *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.* 73:273, 1966.
15. COUTINHO, E. M. Uterine activity in non pregnant women. *Proc. 8th Internat. Conf. of the Intern. Planned Parenthood Fed., Santiago de Chile*, 9-15 abril, 1967.
16. ROTH-BRANDEL, U., BYGDAMAN, M., WIKUIST, N. Effect of intravenous administration of prostaglandins E1 and F2 on the contractility of the non pregnant woman uterus in vivo. *Acta Obstet. Gynec. Scand.* 45 (supp. 5): 19-25, 1970.
17. HORTON, E. W. Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. *Physiol. Rev.* 49: 122, 1969.