



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Estudios Superiores
"CUAUTITLAN"

**"VALORACION DEL EFECTO DEL MALEATO DE
METILERGONOVINA Y LA OXITOCINA EN EL UTERO
DE LA RATA (Rattus norvegicus)"**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Presenta:

JUAN RAUL AGUILAR TOVAR

Director de Tesis:

M. V. Z. RUBEN TREJO RODRIGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice.

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Objetivo general.....	18
Material y método.....	19
Resultados.....	32
Discusión.....	43
Conclusiones.....	45
Anexo.....	47
Bibliografía.....	52

Resumen.

En el presente trabajo se valora la respuesta miométrica a la oxitocina y al maleato de metilergonovina, utilizando al fisiógrafo y como modelo biológico de experimentación se utiliza a la rata albina (Rattus norvegicus), divididas en tres grupos; Jóvenes, Adultas vacías y Adultas gestantes.

Se obtuvieron los resultados de la actividad observada tanto en cuerno uterino derecho como en cuerno uterino izquierdo, siendo sometidos a un análisis de variancia con un nivel de significancia de $\alpha=0.05$, se muestran también las curvas de respuesta para ambos fármacos.

Para el maleato de metilergonovina se observa capacidad de respuesta solo con la presencia de estrógenos y bajo pre-estimulación con oxitocina, con un rango de 2.35-19.41g de amplitud.

En el caso de la oxitocina se encuentra una amplia capacidad de acción dando respuesta inicial en los tres grupos experimentales con un rango de 5.05-20.00g de amplitud, llegando a producir espasmo en cuerno uterino derecho.

No se observa efecto de bloqueo entre ambos fármacos.

Introducción.

Durante varias décadas la actividad normal que presentan los diferentes órganos que interesan a un ser vivo, han despertado el interés por su estudio, al igual que su comportamiento bajo condiciones específicas; esto es, a la experimentación.

Desde el punto de vista reproductivo, es quizá el útero uno de los órganos que despiertan mayor interés, a comparación de la glándula mamaria y de los demás órganos integrales de la economía, no se encuentra otro órgano capaz de manifestar tan variados cambios, todos obedeciendo a una ciclidad definida.

Existen varios fármacos que modifican o alteran la actividad normal del útero; estrógenos, prostaglandinas, progesterona, oxitócicos, y otros. Todos manifestándose de manera diferente en este órgano.

De los ejemplos expuestos los oxitócicos son los que nos competen, ya que bajo este título encontramos a la oxitocina, como principal representante, y a la metilergonovina en segundo término. Aunque calificados bajo el mismo título, la oxitocina y la metilergonovina son totalmente diferentes en cuanto a origen, composición y acción sobre el órgano blanco.

La metilergonovina, también denominada; ergometri-
na (16) o metergina (20), es un derivado de los alcaloides
del cornezuelo del centeno, el Claviceps purpurea (10,19,25)
o Secale cornutum (10), es un hongo que infecta al centeno,
el cual ya se conocía 600 años A.C., una tablilla asiria men-
ciona "la pústula nociva en la espiga del cereal"; en un li-
bro sagrado de los parsis (400 a 300 años A.C.), menciona:
"Entre las cosas malignas creadas por Angro Maynes están las
hierbas nocivas que hacen que la mujer preñada aborte y muer-
ra después del parto".

Los griegos rechazaban al "negro y mal oliente pro-
ducto de Tracia y Macedonia", y no comían centeno.

En la edad media se hace mención de la enfermedad
"Fuego de San Antonio", describiendo una gangrena seca de las
extremidades. En 1670 se demostró que el cornezuelo era la
causa de las destructivas epidemias.

John Stearns (1808) lo calificó como remedio para
acelerar el parto. (3,19)

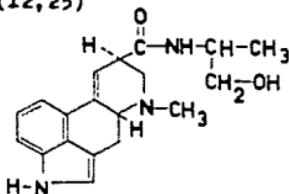
Desgrandes (1818), utiliza de manera oficial al cor-
nezuelo en el parto. (19)

Hosack (1824), observa que el número de niños naci-
dos muertos había aumentado mucho desde la introducción del
cornezuelo. (19)

Stoll y Hoffman (1943), sintetizaron la metilergonovina a partir del ácido d-lisérgico. (28)

En México en los años 50's se utilizaba con cierta frecuencia y no se reporta complicación alguna. (8)

La metilergonovina se la clasifica como alcaloide hidrosoluble (16,33) y aminado (25), que carece de efecto bloqueador adrenérgico (20), droga oxiotóica de uso exclusivo en obstetricia (20,28), cuya fórmula estructural se muestra a continuación; (12,25)



Pararmacodinamia.

La metilergonovina manifiesta un efecto agonista y antagonista sobre receptores alfa-adrenérgicos (19,20,25,27) y de la serotonina y acción agonista en los receptores dopamínicos del sistema nervioso central.

Presenta un efecto agonista sobre un receptor putativo de la triptamina en el musculo liso vascular (25). Actúa sobre las fibro células musculares del útero aumentando el ritmo y amplitud de sus contracciones (9,16,19,25,27,33),

las contracciones provocadas en útero de coneja alcanzan los 20g de amplitud (28), en humanos se observan amplitudes de 110 a 350 mmHg (13). El útero a término y el no gestante se muestran muy sensibles a la metilergonovina (3,25). Las contracciones producidas son tan fuertes que impiden la salida del producto o placenta (6), para otros las principales contracciones se desarrollan en el cérvix y no en fondo uterino. (3)

El tipo de contracciones estimuladas por la metilergonovina, son aisladas, entre las cuales la musculatura se relaja completamente sin tendencia al espasmo (16), además de que el efecto del fármaco dura poco, evitándose así aún más el peligro de contracciones espásticas. (33)

La metilergonovina, además, puede determinar la aparición de las contracciones uterinas en casos de inercia del órgano (33), aunque para algunos dichas contracciones no sean de un carácter "natural", como las producidas por oxitocina (20), por esta razón y por provocar contracciones cervicales uterinas, muy a pesar de ser calificada de oxitócico no se emplea para inducir un parto (3,20,30). Existe de manera aislada reportes acerca de el efecto que presenta la metilergonovina al momento del parto; en el cual se ha presentado estreñimiento fetal y tetania uterina. (31)

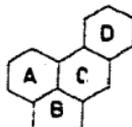
La acción de la metilergonovina sobre el músculo liso ha sido calificada de inespecífica (34), manifiesta poder

vasoconstrictor tanto en humanos (2,19), como en animales (11), el empleo rutinario de la metilergonovina en obstetricia se reporta como seguro y sin antecedentes de complicaciones en la década de los 50's, ya que se le utilizaba para inducir y conducir un parto de manera confiable. (8)

Farmacocinética.

La absorción de la metilergonovina se dá por vía parenteral, aún en esta, goza de buena absorción en el tracto digestivo. (20)

Es fácilmente metabolizada en el organismo, tiene una semivida de 1.8 minutos (28), los metabolitos primarios son hidroxilados en el anillo "A", ver figura abajo, (25), y se excreta principalmente por filtración glomerular renal. (28)



Terapéutica.

Como se ha venido mencionando de una manera reiterativa, el empleo de la metilergonovina hace 40 años, dista mucho del uso otorgado en nuestros días; se le utilizó disuelta en solución glucosada, para iniciar y conducir un parto, así como para acortar el puerperio, a dosis bajas y suspendiendo su aplicación tan luego se obtenía el efecto deseado.

El fármaco de elección era el "Ergotrate" (Laboratorios Lilly), también era empleado para resolver problemas de metrorragia y en ningún momento se mencionan complicaciones, tales como; estallamiento uterino, problemas de presión arterial o estrés fetal. (8)

A la fecha, y desde el marco de divulgación comercial, el uso terapéutico de la metilergonovina no cambia sustancialmente; manejo activo del tercer periodo de el trabajo de parto, atonía uterina, hemorragias que ocurren durante o después del tercer periodo de el trabajo de parto o en asociación con la operación cesárea o después del aborto, subinvolución uterina, loquiometra, sangrado puerperal, (9,12,20,25,30), todo lo anterior citado y aplicable dentro de la obstetricia.

En la medicina veterinaria la metilergonovina se aplica para solucionar retenciones totales o subtotales de membranas fetales, formas agudas o crónicas de infecciones catarral, mucosa o mucopurulenta, metritis y piometras y en la inercia uterina de vacas y cerdas. (33)

El uso rutinario de la metilergonovina en medicina veterinaria es mucho muy estrecho, es un poco más utilizada en obstetricia, pero en los siguientes casos; para el control del sangrado disfuncional por legrado terapéutico y en puerperio (6,34), siempre y cuando no existan restos placentarios, queda totalmente fuera de uso para iniciar, inducir o contro-

lar un parto, debido a su acción inespecífica sobre músculo liso. (6,34)

Con respecto a la oxitocina se enfrenta un panorama totalmente distinto.

La oxitocina se deriva del griego $\bar{\text{O}}\text{xys}$; rápido y tokos; parto, tiene como sinónimos; hipofamina alfa, pitocina (17), y pituitrina. (13)

Comparte ciertas características y origen con otra hormona, la hormona antidiurética (ADH), también conocida como arginina vasopresina (AVP), esta, de manera conjunta con la oxitocina son sintetizadas y liberadas por neuronas del sistema hipotalámico-neurofusal (3), de los núcleos supra-óptico y paraventricular del hipotálamo (17,20,35), aunque se sabe que una estimulación directa sobre núcleo paraventricular provoca una sustancial liberación de oxitocina, específicamente. (19.23)

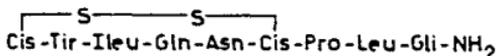
La oxitocina es procesada, al parecer como precursor, una pequeñísima y activa molécula que es transportada por el axoplasma por proteínas de 30,000 de peso molecular (3,35), para ser almacenada en el lóbulo posterior de hipófisis y de aquí ser liberada a torrente sanguíneo, fenómeno conocido como neurosecreción. (23)

Du Vigneaud y Col. (1953), no solamente determinaron

la estructura de la oxitocina utilizando extractos de glándu las hipofisarias de cerdo y bovino, sino que lograron sintetizarla, lo que les valió el premio Nobel de Medicina en 1955 (20,29).

La oxitocina se la clasifica como una amida polipeptídica compuesta de 8 o 9 a.a., dependiendo de si la cisteína se toma como uno o dos residuos de aminoácidos (18,23), y amoniaco, peso molecular de 1.007 (18).

Su secuencia de aminoácidos se muestra a continuación; (20,23,25)



Farmacodinamia.

Tanto la oxitocina como la AVP, no son reguladas en su secreción por factores liberadores hipotalámicos. (25)

La oxitocina ofrece efectos selectivos sobre útero y glándula mamaria; específicamente en las células mioepiteliales de esta, facilitando la eyección láctea. (15,19,20,21, 23,25)

Las contracciones que promueve en útero se producen en el fondo del mismo (19), gracias a la estimulación de su actividad eléctrica mediante la alteración en el intercambio

ionico a través de la membrana en las células de el músculo liso del miometrio (25), éste, en particular, responde a la oxitocina en cualquier etapa del ciclo reproductivo, aún estando presente una gestación con avance del segundo tercio se dan contracciones (19), en el útero no crávido y por estimulación coital, se da liberación de oxitocina, facilitando el transporte de esperma. (15)

En estados de preñez, hablando básicamente al final de la gestación, el útero se torna extremadamente sensible a la oxitocina. (20,21,23,25,30,31)

Dentro de la actividad de la oxitocina como iniciador del parto (19), cabe hacer mención que los estrógenos sinergizan esta función, la progesterona la inhibe (15,23), aun que la acción uterotónica de la oxitocina es independiente de la participación de progesterona, los receptores miométricos para oxitocina y progesterona son separados funcionalmente (7), por otra parte la secreción de oxitocina aumenta con el estrés y se inhibe con el alcohol (15). La acción de la oxitocina puede ser suprimida tajantemente con sulfato de magnesio o anestésicos inhalados. (25)

También ya se ha mencionado que la glándula mamaria es blanco de acción de la oxitocina en la etapa de pos-parto (20), puesto que se ha encontrado una importante actividad de el núcleo paraventricular cuando la hembra amamanta a sus crías. (32)

El efecto que manifiesta la oxitocina sobre el aparato cardiovascular es totalmente opuesto al encontrado en la metilergonovina, la oxitocina no provoca vasoconstricción e incluso a grandes dosis causa relajación del músculo liso vascular, disminuye la presión sistólica y diastólica, puede haber taquicardia, además si se llega a suministrar bajo anestesia disminuye considerablemente la presión arterial. (19,20)

Farmacocinética.

Al ser administrada por vía oral la oxitocina es destruida en estómago e intestino delgado, no se fija a las proteínas plasmáticas y se cataboliza en hígado y riñón, presenta una semivida circulante, hablando del caso si se aplicó por vía endovenosa, de 1 a 6 minutos. (14,19,25)

Durante la gestación y lactancia la semivida plasmática de la oxitocina es sumamente breve (19), las concentraciones plasmáticas son de \pm 16.1 a \pm 2.0 pg/ml (14), en estas circunstancias en el plasma se presenta una glucoproteína aminopeptidasa (oxitocinasa y vasopresinasa), la cual inactiva a la oxitocina desdoblándola en el enlace peptídico entre 1-Cis y 2-Tir. (19)

Terapéutica.

De manera rutinaria para algunos autores, la oxitocina se emplea para la inducción de labor de parto y expul-

sión de placenta, así como en la estimulación de la eyeción láctea, solucionar estados de inercia uterina y pimetras. (3,16,22,33)

En ginecología se utiliza para solucionar las hemorragias uterinas pos-parto (25), en medicina veterinaria se recomienda en casos de debilidad en la vejiga de caballos y perros. (33)

Para la realización del presente trabajo se utilizó como modelo biológico de experimentación a la rata albina (Rattus norvegicus), de la cual se muestra su clasificación taxonómica y los aspectos más relevantes sobre su fisiología reproductiva.

Clasificación taxonómica de la rata albina (Rattus norvegicus). (5)

Reino: Animal.
Phylum: Chordata.
Subphylum: Cranista.
Clase: ~~Mammalia~~.
Subclase: Theria.
Infraclasse: Eutheria.
Orden: Rodentia.
Suborden: ~~Miomorpha~~.
Familia: Muridae.
Genero: Rattus.
Especie: norvegicus.
sepa: Wistar.

Identificación: El cuerpo mide 21-27 cm. de longitud, la cola 17-22 cm., su peso oscila entre 280-520g. El cuerpo es bastante tosco, la cola está cubierta por escamas dispuestas en anillos, el manto es blanco, ojos rojos, hocico romo y orejas muy cortas. (1)

Constantes del ciclo estral. (5,22)

Tipo de ciclo estral: Poliéstrica.

Duración del ciclo: 4-6 días.

Duración del estro: 9-20 horas.

Ovulación: espontánea.

Momento de ovulación: 8-11 horas de iniciado el estro.

Viabilidad del óvulo: 8-12 horas.

Implantación del óvulo fecundado: 5 días pos-coito.

Periodo de gestación: 20-23 días.

Número de crías por camada: 5-16.

Presenta estro inmediato al parto.

El diagnóstico de gestación se puede realizar a partir del día décimo cuarto de apareamiento por medio de palpación de los fetos y observando el desarrollo mamario, así como por el aumento de peso y el volumen abdominal de la ratas. (5)

Anatomía reproductiva:

Bolsa ovárica.- infundíbulo y ovario insertados en un pliegue del mesosalpinx que forma un saco periovárico.

Fimbrias.- poco desarrollada, hace contacto limitado con la superficie ovárica.

Unión uterovárica.- montículo simple; porción intramural del oviducto corto.

Utero, cuello y vagina.- dos úteros, dos cuellos, una vagina.

El ovario descansa dentro de la bolsa ovárica. El espacio periovárico se abre a la cavidad peritoneal a través de una hendidura en el lado antimesometrial de la bolsa en la punta de cada cuerno uterino.

Número de glándulas mamarias: 12, dos series ventrolaterales a lo largo de las regiones torácica e inguinal. (22)

Dentro de la parte experimental se requirió del fisiógrafo (24), equipo electrónico de experimentación e investigación desarrollado en Baylor University College of Medicine Houston, Texas.

El fisiógrafo utilizado fue un fisiógrafo de escritorio Modelo DMP-4B Narco Biosistem, el cual de manera rutinaria consta de tres unidades funcionales, también conocidas como canales de información, constituidas a su vez de tres partes:

- 1) Captor o miógrafa.
- 2) Amplificador o elaborador.
- 3) Reprodutor o registrador.

Captor o miógrafa: han sido desarrollados distintos captores para ser empleados en el fisiógrafo. Se han construido captores para registrar la contracción muscular, la presión sanguínea, la respiración, fenómenos bioeléctricos como el electrocardiograma, el electroencefalograma y el electro-miograma, los sonidos cardiacos, la presión y el flujo de aire y la temperatura.

Amplificador o elaborador: el amplificador básico del fisiógrafo es conocido técnicamente como amplificador de acoplamiento directo. Su operación se reduce, simplemente, al manejo de dos controles, uno de amplitud (sensibilidad) y el otro de posición (centrado). Por consiguiente, tanto la posición como la amplitud de la onda registrada resultan independientemente regulables.

Reprodutor o registrador: el registrador directo del fisiógrafo está constituido por una resistente pluma inscriptora del tipo d'Arsonval de bobina móvil. Simplemente es un galvanómetro, muy grande, capaz de accionar el estilete inscriptor a tinta.

Para la obtención de registros en los cuales quede acentado uno o varios eventos fisiológicos es necesaria la

interacción de los tres componentes de la siguiente forma: el captor se conecta al animal experimental. en operación su función puede ser convertir la contracción muscular, la presión sanguínea, el movimiento intestinal, la respiración, el flujo de aire, o cualquier otro fenómeno fisiológico en una señal eléctrica proporcional. Esta señal pasa al amplificador por medio de un cable normalizado de nueve vías, luego, el amplificador la amplifica. El amplificador posee un control que permite variar la amplitud del registro. Posterior a la ampliación de la señal, la misma entra al registrador para ser reproducida. La pluma inscriptora es el reproductor más ampliamente empleado en fisiología, pues la máxima velocidad de variación de muchos acontecimientos fisiológicos no excede nunca la velocidad de escritura de registradores a tinta de alta calidad. En consecuencia, el uso de una pluma a tinta instantáneamente permite que se obtengan gráficas sobre fichas de registro que describen la variación, en amplitud y en longitud del hecho fisiológico estudiado.

Objetivo.

Se obtendrán las curvas de respuesta oxitócica, utilizando una dosis conocida (0.2 ml), de oxitocina y maleato de metilergonovina, estableciendo su comportamiento en el útero de la rata albina (Rattus norvegicus).

Material y Método.

Biológico:

50 Ratas albinas (Rattus norvegicus), hembras, sepa Wistar.

Laboratorio: (figura 1)

Cristalería;

- 1) 3 ganchos y 3 estilletes de tubo capilar.
- 2) 1 vaso de precipitado de 150 ml.
- 3) 1 frasco ambar con gotero.
- 4) 1 termómetro clínico.

Equipo y accesorios; (figura 2)

- 1) 1 Pisiógrafo de escritorio Modelo DMP-4B Narco-Biosistem, serie 1524, con tres canales de información y una unidad estimuladora.
 - 2) Partes de los canales de información:
 - 3 captores tipo; B3364, B3354 y B3367.
 - 3 cables normalizados de nueve vías; verde, naranja y rojo.
 - 3 unidades amplificadoras, series: 1924, 1897 y 1918.
 - 3 motores de pluma, series: 13706, 13674 y 13648.
 - 3) 1 cable de alimentación.
 - 4) 1 cable de tierra.
 - 5) 1 juego de pesas de 20 g.
 - 6) 2 tensores.
 - 7) 1 soporte universal.

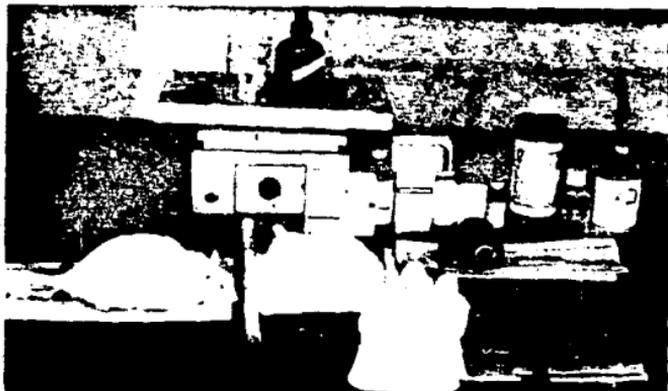


Figura 1.

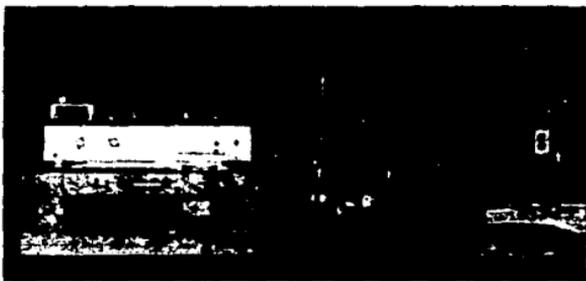


Figura 2.

- 8) 1 tabla para disección de roedores.
- 9) 1 parrilla eléctrica.

Material quirúrgico: (figura 3)

- 1) 2 mangos de bisturí del número 3.
- 2) Hojas de bisturí del número 10 y 11, un paquete de cada una.
- 3) 1 paquete de hojas para rasurar.
- 4) 1 tijeras curvas.
- 5) 2 pinzas de mosquito.
- 6) 1 tubo de hilo nylon polifilamento.
- 7) 1 tubo de hilo cáñamo.
- 8) 1 paquete de sanitas absorbentes.
- 9) 1 paquete de algodón.
- 10) 1 pastilla de jabón neutro.
- 11) 3 pares de guantes de cirujano.
- 12) 20 jeringas insulínicas.

Soluciones:

- 1) Benzal.
- 2) Agua oxigenada.
- 3) Solución Ringer.
- 4) Solución Tyrode.

Fármacos: (figuras 4,5)

Oxitocina;

- 1) Pituisin (Laboratorios Chinoin).
- 2) Oxito-Synt (laboratorios Syntex).

Maleato de metilergonovina:

- 1) Espulsina (Laboratorios Carlo-Erba).
- 2) Methergin (Laboratorios Sandoz).

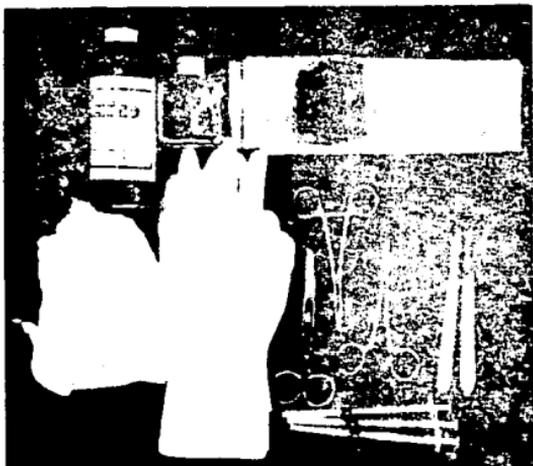


Figura 3.

Figura 4.



Figura 5.

3) Ergolan (Laboratorios Rollan).

Estrógenos:

1) ECP (Laboratorios Tuco).

Hidrocloruro de xilazina:

1) Rompun (Laboratorios Bayer).

Lidocaina:

1) Anestil (Laboratorios Fiori).

Pentobarbital sódico:

1) Anestesal (Laboratorios Smith Kline).

Método.

Se utilizaron 50 ratas albinas hembras (Rattus norvegicus), 20 ratas se emplearon para establecer la vía de entrada del fármaco, cirugía, tipo de contención química, dosis de tranquilizante, ajuste, balance y calibración del fisiógrafo; para establecer las bases de experimentación y trabajar bajo las mismas condiciones a las 30 ratas restantes, las cuales se dividieron en tres grupos:

Ratas jóvenes: 10 especímenes, peso promedio 100 g se premedicaron 30 minutos antes de obtener el registro basal con estrógenos, dosis: 0.05 ml /I.M.

Ratas adultas: 10 especímenes, peso promedio 150 - 200g se manejan sin premedicación hormonal alguna.

Ratas adultas con gestación de 1 semana: 10 especímenes, peso promedio 200g, se manejan sin premedicación hormonal alguna.

Secuencia del Trabajo.

En los tres grupos todos los animales fueron sometidos a una tranquilización y anestesia local para proceder a la cirugía.

Se aplican 0.2 ml de hidrocloreuro de xilazina por vía intramuscular, 10 minutos después se aplican subcutáneamente una mezcla de 0.1 ml de hidrocloreuro de xilazina más 0.1 ml de lidocaina en la misma jeringa insulínica, obteniéndose así un estado de narcosis, el cual permite el manejo, sujeción y cirugía abdominal, así como la venodisección en las ratas, (figura 6).

Una vez sujeta la rata a la tabla de disección, se aplican 0.6 ml de anestil, subcutáneos a lo largo de la línea media y de la sínfisis púbica hacia el cartilago xifoideo 2 cm (figura 7), de igual forma se instilan subcutáneos 0.3 ml de anestil, cráneo-lateral izquierdo a la región del encuentro.

Se procede al lavado y rasurado de ambas zonas, se aplica benzal y se procede a la cirugía abdominal, (figura 8). Se cortan todos los planos al llegar a peritonéo, este se corta con tijeras, se refieren los bordes con pinzas de mosquito (figura 9), se localizan los cuernos uterinos con los ganchos de cristal (figura 10), se dejan referidos mediante la fijación de hilo nylon polifilamento sin traumatizar el teji-



Figura 6.



Figura 7.



Figura 8.

do procurando no manejar demasiado ambos cuernos uterinos.

El hilo nylon polifilamento se fija traspasando con un estilete de cristal el ligamento ancho del cuerno uterino izquierdo y derecho respectivamente, aproximadamente 1 cm por delante de el cuello del útero. Dichos hilos son de la misma longitud y en ningún momento se anudan al cuerno uterino, eo lo en el extremo libre se hace un nudo, el cual sirve para su jetarse al porta especímenes del captor, (figura 11).

En el cuello de la rata una vez rasurada y desinfec tada el área de la venodisección, se procede a diseccionar la va na yugular externa izquierda, que se encuentra entre el músculo cleidomastoideo y esternomastoideo (figuras 12,13).

Se coloca otro hilo nylon polifilamento alrededor de el tórax, lo suficientemente largo para ser colocado a otro captor.

Preparación del Fisiógrafo.

Se conecta el cable de alimentación, el cable de tierra y los tres cables normalizados de nueve vías en las entradas y de la manera correcta en el fisiógrafo, se colocan los tres captores en el soporte universal conectándolos en su respectivo cable normalizado, se procede al encendido del fisiógrafo dejándolo calentar por espacio de 5-10 minutos, pasado este tiempo se lleva a cabo el balance de cada



Figura 9.



Figura 10.



Figura 11.



Figura 12.



Figura 13.

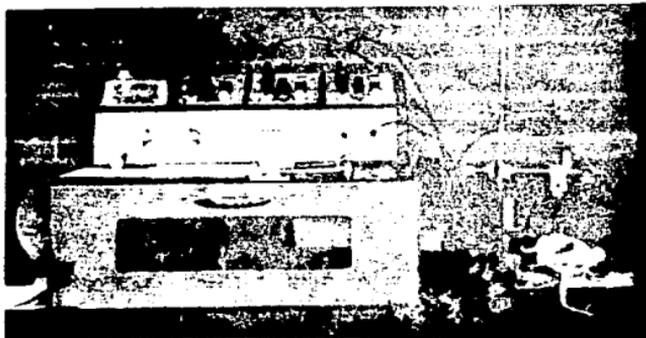


Figura 14.

una de las unidades amplificadoras, así como de la calibración de los canales de información a 20g - 8.5 cm, se comprueba el flujo correcto de tinta, la cantidad de fichas de registro, se selecciona la velocidad del papel; 0.25 cm por segundo, así como las marcas de tiempo; una cada segundo. (figura 14).

Se colocan los hilos nylon en los porta especímenes de los captores, se ajusta la sensibilidad del registro para los tres canales de información, se hace funcionar la polea de arrastre para obtener un registro basal de 5 minutos en el cual se observa la actividad normal de ambos cuernos uterinos y la frecuencia respiratoria, en la figura 15 se observa de abajo hacia arriba; plumilla blanca inscribe las marcas de tiempo cada segundo, primera plumilla roja registra la frecuencia respiratoria (F.R.), segunda plumilla roja registra la actividad normal del cuerno uterino izquierdo (C.U.I.) observándose una contracción de aproximadamente 12g con duración de 30 segundos, la tercera plumilla roja registra la actividad normal del cuerno uterino derecho (C.U.D.), observándose una contracción de aproximadamente 9g.

Una vez obtenido el registro basal se decidió aplicar inicialmente oxitocina a la mitad de cada uno de los tres grupos experimentales y metilergonovina a la otra mitad, para todas las ratas utilizadas, la aplicación de ambos fármacos se realizó de manera alternada por vía endovenosa y utilizando jeringas insulínicas (figura 16). El efecto de dicho fár-

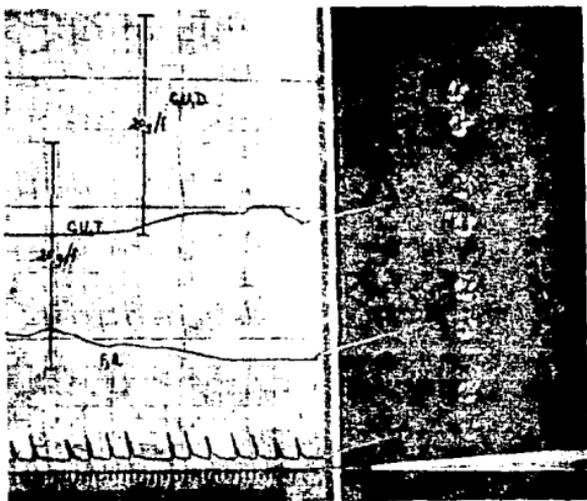


Figura 15.



Figura 16.

maco se registra durante 20 minutos.

Durante todo el proceso de experimentación, los cuernos uterinos se humedecieron con solución de Tyrode, y la ve nodisección con solución Ringer, ambas conservadas a 31°C en baño María.

Las gráficas se analizaron en su totalidad obteniendo los datos de periodos de latencia para ambos fármacos, am plitud y longitud de las contracciones obtenidas así como de la frecuencia respiratoria minuto a minuto.

Todas las ratas fueron sometidas a la misma rutina de trabajo, una vez obtenida la gráfica de registro, se apli caba la eutanasia al animal mediante el suministro de 0.4 ml endovenosos de pentobarbital sódico, con el fin de provocar un paro respiratorio.

Resultados.

Los resultados obtenidos en los grupos experimentales se ratas adultas vacías, ratas adultas gestantes y ratas jóvenes; se muestran en las tablas I, II y III respectivamente, estos se sometieron a un análisis de variancia con un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$.

Las curvas de respuesta a la metilergonovina y a la oxitocina, como pueden observarse en las gráficas "A" y "B", muestran que la metilergonovina provoca respuestas de menor intensidad y por menor tiempo que las respuestas presentadas por oxitocina.

El efecto que provocan dichos fármacos es el siguiente; en las ratas vacías, tanto adultas como jóvenes y en las gestantes; se observa respuesta a la oxitocina, las contracciones observadas manifiestan marcada ritmicidad, se sostiene el tono uterino, además de manifestarse en promedio los siguientes periodos de latencia a los fármacos:

Ratas adultas gestantes.

Oxitocina		Metilergonovina.	
C.U.D.	C.U.I.	C.U.D.	C.U.I.
34.3 seg.	42.56 seg.	38.44 seg.	36.72 seg.

Ratas jóvenes.

Oxitocina		Metilergonovina.	
C.U.D.	C.U.I.	C.U.D.	C.U.I.
24.0 seg.	18.63 seg.	74.71 seg.	102.55 seg.

Tabla I.

Registro de Resultados en Ratas con 1 Semana de Gestación.

Oxitocina.		Metilergonovina.		Oxitocina.		Metilergonovina.	
C.U.D.		C.U.D.		C.U.I.		C.U.I.	
Amp.	Long.	Amp.	Long.	Amp.	Long.	Amp.	Long.
7.52	41.4	4.70	41.67	7.70	38.17	7.05	46.25
7.53	43.36	7.29	41.75	7.84	45.66	7.99	49.00
9.73	43.71	10.25	45.00	8.10	50.09	8.47	50.00
11.25	49.20	11.42	49.40	8.62	52.11	8.72	50.00
12.64	49.63	11.76	49.57	9.01	55.31	9.04	50.04
12.51	52.00	11.99	51.44	9.80	59.31	9.12	53.25
12.70	60.65	12.54	52.43	10.48	60.66	9.41	54.33
14.62	61.33	13.61	56.28	11.42	61.16	9.55	55.75
15.29	66.29	14.50	60.00	11.60	62.73	10.27	58.00
15.88	69.60	14.70	60.27	11.69	64.40	10.39	58.20
16.32	73.75	15.29	98.33	12.21	72.40	10.87	62.33
18.94	109.0	16.05	99.00	12.45	79.17	13.72	66.83

C.U.D.: Cuerno Uterino Derecho.

C.U.I.: Cuerno Uterino Izquierdo.

Amp.: Amplitud, reportada en gramos.

Long.: Longitud. reportada en segundos.

Tabla II.

Registro de resultados en ratas no gestantes.

Oxitocina.		Metilergonovina.		Oxitocina.		Metilergonovina.	
C.U.D.		C.U.D.		C.U.I.		C.U.I.	
Amp.	Long.	Amp.	Long.	Amp.	Long.	Amp.	Long.
11.02	38.77	7.05	30.13	11.17	50.75	7.35	35.33
11.36	52.63	9.96	40.00	11.62	59.00	8.23	37.00
11.76	56.33	10.43	44.13	11.99	64.00	8.67	46.87
12.20	59.50	10.71	47.11	12.67	67.00	9.99	63.83
12.28	61.75	12.94	57.75	13.20	74.73	12.05	71.40
14.51	67.83	13.11	59.00	13.53	81.00	12.23	72.50
18.28	77.15	13.11	65.12	13.97	81.22	12.74	73.50
18.95	79.00	15.58	92.63	16.61	83.89	13.40	78.14
19.51	91.00	18.99	93.00	18.29	86.33	13.61	78.50
20.00	286.8	19.41	105.3	20.00	152.8	19.30	90.00

C.U.D.: Cuerno Uterino Derecho.

C.U.I.: Cuerno Uterino Izquierdo.

Amp.: Amplitud, reportada en gramos.

Long.: Longitud, reportada en segundos.

Tabla III.

Registro de resultados en ratas jóvenes tratadas con estrógenos.

Oxitocina.		Metilergonovina.		Oxitocina.		Metilergonovina.	
C.U.D.		C.U.D.		C.U.I.		C.U.I.	
Amp.	Long.	Amp.	Long.	Amp.	Long.	Amp.	Long.
8.70	48.78	3.52	31.29	5.05	43.69	2.35	38.50
8.94	53.92	4.41	34.25	6.11	47.05	2.74	45.41
10.40	54.61	6.91	34.50	10.65	52.40	3.92	46.75
12.43	63.80	9.24	48.63	11.87	56.22	4.70	48.33
12.67	64.00	10.97	51.70	12.28	60.35	5.88	49.54
13.97	70.11	11.17	56.33	12.65	63.00	6.96	56.60
17.90	70.14	13.43	60.69	12.83	67.22	10.37	61.50
18.23	74.25	16.25	62.00	13.93	70.27	11.34	63.83
18.68	78.94	16.26	74.83	16.35	74.25	11.59	69.29
19.63	109.4	18.23	75.27	18.82	79.91	14.37	70.09
20.00	240.0	18.78	109.4	19.00	224.0	18.82	224.0

C.U.D.: Cuerno Uterino Derecho.

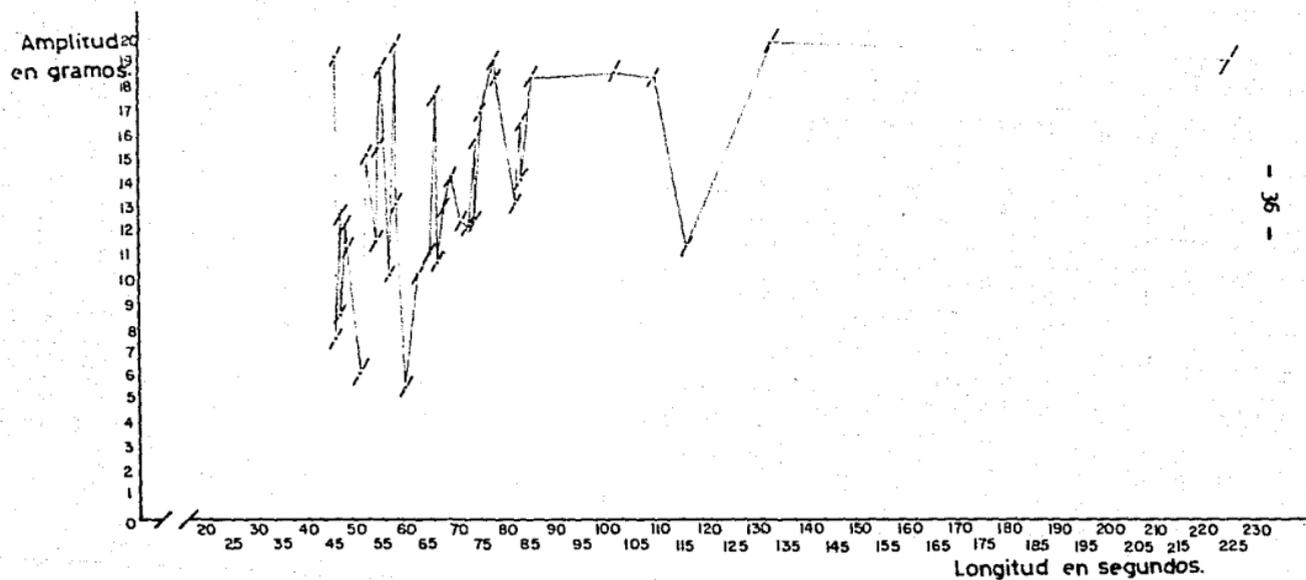
C.U.I.: Cuerno Uterino Izquierdo.

Amp.: Amplitud, reportada en gramos.

Long.: Longitud, reportada en segundos.

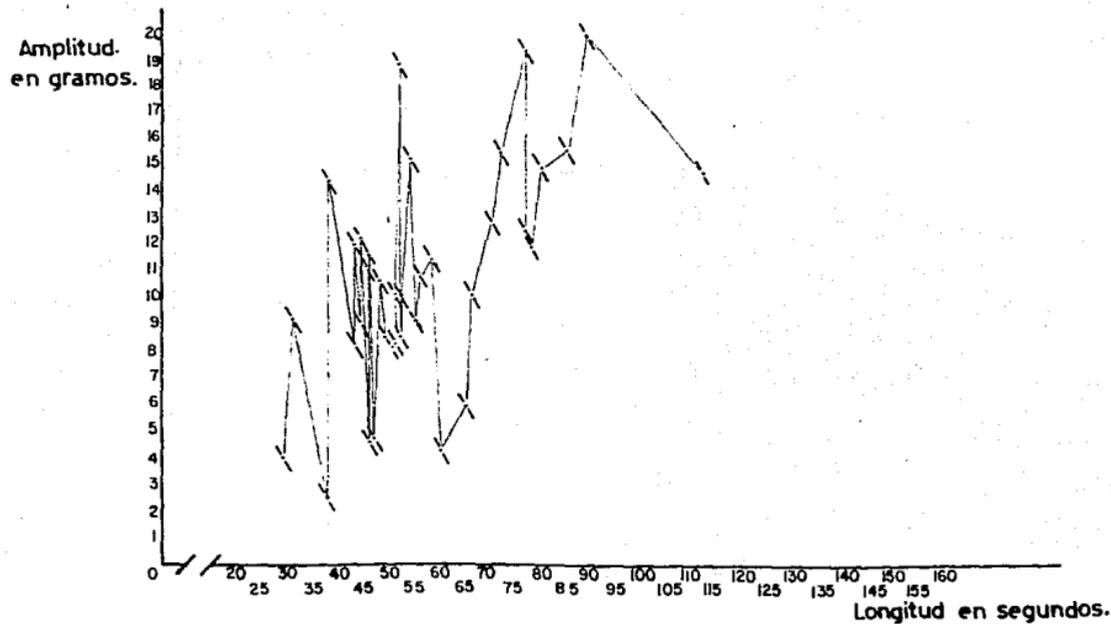
Gráfica "A".

Curva general de respuesta a la Oxitocina.



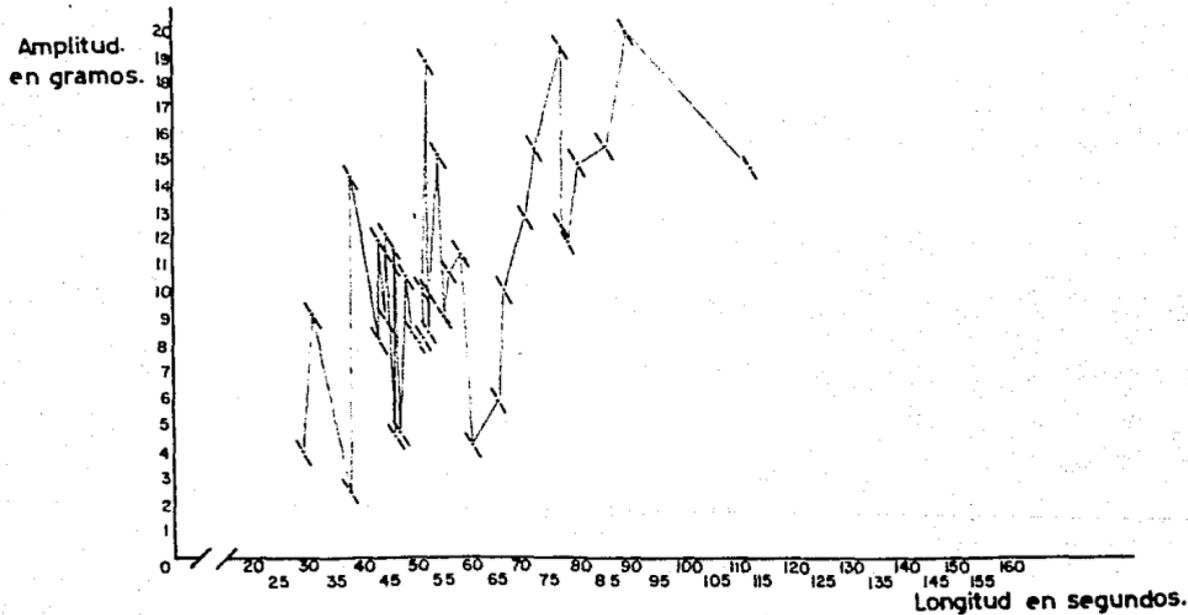
Gráfica "B".

Curva general de respuesta a la Metilergonovina.



Gráfica "B".

Curva general de respuesta a la Metilergonovina.



Ratas adultas no gestantes.

Oxitocina		Metilergonovina.	
C.U.D.	C.U.I.	C.U.D.	C.U.I.
18.72 seg.	26.55 seg.	46.10 seg.	41.14 seg.

En la figura 17 se puede apreciar la relación anatómica que guardan ambos cuernos uterinos con el resto del cuerpo de la rata, el cuerno uterino derecho se aprecia de una tonalidad más pálida a comparación del cuerno uterino izquierdo, en la figura 18 se tiene un acercamiento para observar dicha palidez, producto de la isquemia por la contracción sostenida que induce la oxitocina, también es observable el ligero acortamiento del cuerno uterino derecho y más aún el estrechamiento zonal, producto de una contracción sincitial característica del músculo liso multiunitario.

En la figura 19 es observable la respuesta a oxitocina registrada por el fisiógrafo, la pluma roja número dos registra la actividad del cuerno uterino derecho (C.U.D.), la pluma número tres registra la actividad del cuerno uterino izquierdo (C.U.I.), la pluma número cuatro registra el tiempo cada segundo.

Como podemos observar la pluma número dos registró una pequeña contracción de carácter normal y que en comparación con la pluma tres notamos que en esta hay una completa ausencia de actividad, esto se presenta de manera normal, el cuerno uterino derecho presenta hasta un aporte sanguíneo más significativo sobre el que recibe el cuerno uterino izquierdo.

ESTA TESTIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 39 -



Figura 17.



Figura 18.

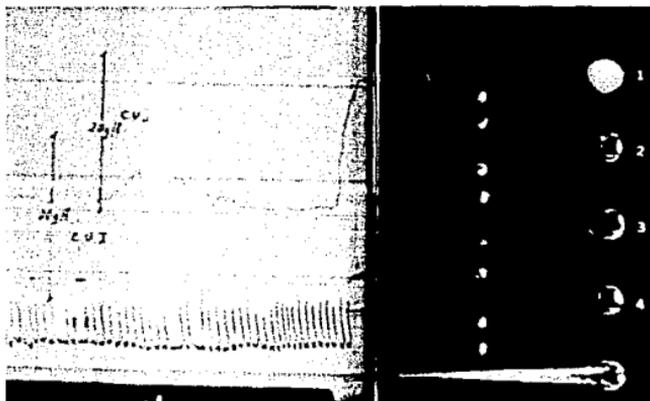


Figura 19.

do, esto se corrobora al aplicar oxitocina, en donde se observa una rápida respuesta del cuerno uterino derecho, pluma dos, alcanzando una contracción de 20g en 4 segundos, sin embargo el cuerno uterino izquierdo inicia una contracción de una forma muy lenta. La frecuencia respiratoria se aprecia sin cambio significativo.

El efecto que promueve el maleato de metilergonovina es muy diferente al observado en oxitocina, no se observó respuesta inicial alguna en ratas adultas, gestantes y vacías, solamente se obtuvo respuesta previo estímulo del miometrio, en ambas con oxitocina, y en el caso de las ratas jóvenes dosificadas con estrógenos si se obtuvieron respuestas iniciales al maleato de metilergonovina.

En la figura 20 podemos observar un acercamiento a los cuerno uterinos de la rata, a la izquierda se encuentra el cuerno uterino derecho, y a la derecha el cuerno uterino izquierdo, ambos cuernos uterinos no manifiestan diferencias significantes con respecto al estado de isquemia, se observa un ligero acortamiento del cuerno uterino derecho, como también un estrechamiento zonal producto de su actividad sincicial, pero sin llegar a manifestar similitud alguna con el efecto producido por oxitocina.

En la figura 21 se observa la actividad que muestra el miometrio pos-aplicación del maleato de metilergonovina, la pluma dos registra una contracción del cuerno uterino de-



Figura 20.

Figura 21.

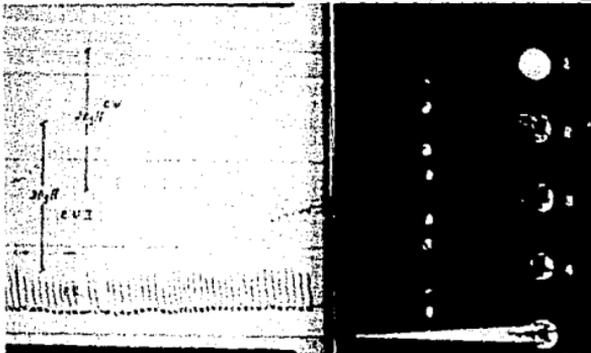
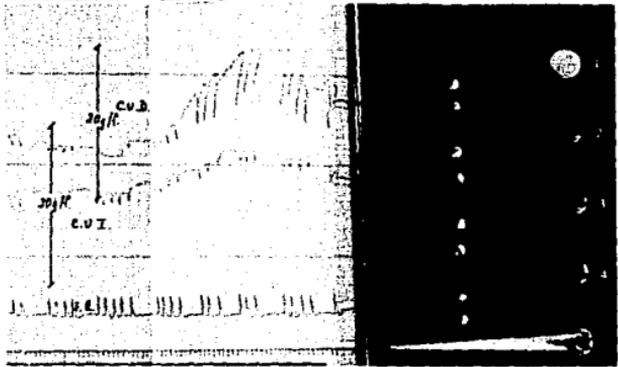


Figure 22.

recho (C.U.D.), la cual alcanza los 19g de fuerza, sin embargo, dicha contracción se ve interrumpida por drásticos descensos producto de la pérdida de la tonicidad del músculo. La pluma tres registra la actividad del cuerno uterino izquierdo (C.U.I.), se pone de manifiesto que la contracción registrada no alcanza los 20% de fuerza, dicho comportamiento, al igual que en oxitocina, se ratifica que es debido al aporte sanguíneo, la arteria uterina derecha se observa de mayor calibre en comparación con la izquierda. La pluma cuatro registra la frecuencia respiratoria en donde se observa la presencia de pausas apnéicas de aproximadamente cuatro segundos.

Discusión.

El presente trabajo indica que la oxitocina promueve importantes contracciones en útero de ratas adultas vacías y con restación de una semana, así como en hembras jóvenes, in crementándose su acción bajo la presencia de estrógenos (19, 20, 30), aunque se sabe que la presencia de progesterona in hibe la acción de oxitocina (15, 23), se comprueba la existen cia de receptores miometriales específicos para esta hormona dándose respuesta tanto en útero vacío como gestante. (7)

Las contracciones uterinas inducidas por oxitocina, fueron de una gran amplitud; 4 minutos, al igual que su ampli tud; 20%, como máximas, aunque se obtuvieron respuestas míni mas de 5.05% de amplitud con una longitud de 38 segundos; sin embargo para el maleato de metilerxonovina se encontró una total incapacidad para promover respuesta en úteros vacíos o gestantes (20), la respuesta uterina al maleato de metilergo novina se obtuvo previa estimulación con oxitocina o con es trógenos, solamente de esta forma se obtuvo respuesta miome trial, contraponiéndose a lo encontrado en la bibliografía (33).

Comparando la figura 21 con la 22 podemos corrobora r lo anterior, mientras que la pluma dos de la figura 21 describe caídas del tono miometrial, la pluma dos de la figu ra 22 presenta una contracción sostenida y sin pérdida de la tonicidad, ambas plumas corresponden al registro de la actividad de cuerno uterino derecho (C.U.D.), la figura 21 mues

tra el registro del efecto de la metilergonovina, en cuanto a la figura 22 es continuación de la figura 19, correspondiendo a la respuesta miométrial a la oxitocina.

Con el análisis estadístico realizado se reafirma in variablemente los resultados, así como las conclusiones obtenidas, se empleó el análisis de variancia con un diseño de bloques completos aleatorizados, con un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$.

Conclusiones.

- 1) La oxitocina es capaz de promover respuesta mio-
metrial en úteros gestantes y vacíos.
- 2) Grandes dosis de oxitocina provocan isquemia y es
pasmo del miometrio, específicamente del cuerno
uterino derecho.
- 3) El maleato de metilergonovina es incapaz de ini-
ciar por sí mismo contracciones uterinas.
- 4) El miometrio es sensible a el maleato de metil-
ergonovina previa estimulación con una dosis de
oxitocina o de estrógenos.
- 5) El periodo de latencia a oxitocina es relativa-
mente más corto que el presentado por el malea-
to de metilergonovina.
- 6) Las contracciones inducidas por oxitocina son de
caracter sostenido y con tendencia al espasmo.
- 7) Las contracciones inducidas por el maleato de me
tilergonovina presentan periodos de relajación
sin llegar a ser sostenidas.
- 8) El cuerno uterino derecho de la rata albina (Rattus

norvegicus), manifiesta mayor actividad sobre el cuerno uterino izquierdo.

- 9) La oxitocina satura los receptores miométriales del cuerno uterino derecho provocando isquemia del mismo.

- 10) La oxitocina y la metilergonovina no presentan entre sí bloqueo de acción.

Anexo.

Se adosan tres documentos bajo el título de ;
"Consideraciones clínicas sobre la metilergonovina." Los
cuales se utilizaron como apoyo bibliográfico para la reali-
zación del presente trabajo, como también el que ampara la
realización de el análisis estadístico para los resultados
obtenidos.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ENEP-Ixtacala.
Dra. Rosa Casco Munive.
Profesora Titular del
Módulo Obstetrical de la
Carrera de Médico Cirujano.

3/VII/90

Consideraciones clínicas sobre la
Metilergonovina.

El uso de la metilergonovina se encuentra circunscrito al siguiente caso:

- Sangrado disfuncional por:

a) Lesado Teratútico.

b) Puerperio; siendo en este caso muy raro el empleo de este fármaco.

Tanto en el inciso a y b el suministro del fármaco debe hacerse siempre y cuando no existan restos placentarios en útero, ya que la contracción inducida por el fármaco impide la expulsión de la misma.

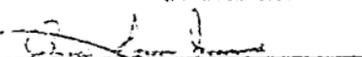
Cueda totalmente fuera de uso para inducir o conducir un parto, así como para la expulsión de placenta, para todo lo anterior se emplea la oxitocina; 2 U.I. en 500 ml de suero por vía endovenosa, controlando dosis respuesta.

La presentación comercial empleada para el tratamiento del sangrado disfuncional es el "Ergotrate" (Laboratorios Lilly); a dosis de 1 tableta (0.2mg) 48-72 hrs, dosis única.

La información arriba citada se utiliza como apoyo bibliográfico al sustentante de Tesis Juan Raúl Aguilar Tovar de la Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Atentamente.


Dra. Rosa Casco Munive.



ENSP-Istacala.
Dr. Ramiro Jesús Sandoval.
Jefe de la Coordinación de
la Carrera de Médico Cirujano.

3/VII/90

Consideraciones clínicas sobre la
Metilergonovina.

La metilergonovina es utilizada únicamente para el control de hemorragias disfuncionales pos-parto, nunca para inducir o controlar un parto, debido a su acción inespecífica en músculo liso.

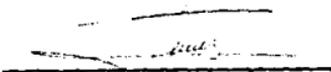
Se debe aplicar la metilergonovina en pacientes cuya presión sanguínea sea normal, pues de lo contrario se favorece el angioespasmo.

Para las maniobras obstétricas que implique un parto se utiliza de manera rutinaria la "Oxitocina" la cual ofrece una acción más controlada.

La información arriba citada se utiliza como apoyo bibliográfico al sustentante de tesis Juan Raúl Aruilar Tovar de la Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Facultad de Estudios Superiores Cuscutlán.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Atentamente.


Dr. Ramiro Jesús Sandoval.

Dr. Juan Rodríguez de Alvarado.
Médico Cirujano de niños.
Fellow American Academy of Pediatrics.
Especialista Certificado por el Consejo
Mexicano de Cirugía Pediátrica.
Profesor Titular de Pediatría de la Carrera
de Médico Cirujano de la UNAM.

Consideraciones Clínicas sobre la 12/VII/60
Metileronovina.

En los años 50's se utilizó la metileronovina disuelta en solución glucosada, para iniciar y conducir un parto así como para acortar el parto, se utilizaba a dosis bajas y se suspendía su administración tan luego se obtenía el efecto deseado.

El producto comercial utilizado para tales maniobras obstétricas era "Ergostat" (Laboratorios Lilly), por vía endovenosa o intramuscular.

El uso de metileronovina para estas fechas también se encuentra indicado para la solución de problemas de hipertensión.

En cuanto a la utilización de la metileronovina en las maniobras obstétricas, se informa que en ningún momento causó complicaciones tales como: espasmo uterino, problemas de presión arterial por angiospasmo o asfixia fetal, todos relacionados en la actualidad.

Por razones de especialización en "Pediatría" el Dr. Juan Rodríguez de Alvarado pierde contacto con el desarrollo clínico de la metileronovina.

La información arriba citada se utiliza como apoyo bibliográfico al sustentante de tesis Juan Raúl Arzilar Tovar de la Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Atentamente.

Dr. Juan Rodríguez de Alvarado.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

P.E.S.- C.

P.M. Fernando Flores Benítez.
Jefe de la Sección de Sistemas
Matemáticos Probabilísticos.

Por medio del presente se hace constar que se utilizó el Análisis de Varianza con un diseño de Bloques Completos Aleatorizados, con un nivel de significancia para $\alpha = 0.05$, como análisis estadístico para los resultados contenidos en la Tesis titulada; "Valoración del efecto del Maleato de Metilergonovina y la Oxitocina en el útero de la rata (Rattus norvegicus).", que presenta el pasante Juan Raúl Aguilar Tovar con número de cuenta S202891-S de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

"Por mi raza hablará el espíritu."

Atentamente.


P.M. Fernando Flores Benítez.

Bibliografía.

- 1) Bartoli S., Boitani L.
Gufa de Mamíferos.
Ed. Grijalbo. 1a. ed., España 1985.
- 2) Bertrand M.D., La Blanche J.M., Tilmand P.Y., et.al.
Frequency of Provoked Coronary Arterial Spasm in 1089 Consecutive Patients Undergoing Coronary Arteriography.
Circulatio. Vol.65:7 p.p.1299-1306 (1982).
- 3) Bowman W.C., Rand R.J.
Textbook of Pharmacology.
Ed. Blackwell Scientific Publications., 2a.ed., USA. 1981
- 4) Brownstein M.J., Russell J.T., et.al.
Synthesis, Transport and Release of Posterior Pituitary Hormones.
Science. Vol.207:25 p.p.373-378 (1980).
- 5) Burgos P.M.C., Martínez F.J.C.
La Rata de Laboratorio, Manual.
Talleres de Impresiones ENEP-UNAM, Iztacala. México 1984.
- 6) Casco M.R.
Consideraciones Clínicas sobre la Metilerxonovina.
ENEP-Iztacala. 3/VII/90.
- 7) Chan W.Y.
Relationship Between the Uterotonic Action of Oxytocin and Prostaglandins: Oxytocin Action and Release of P.G. Activity in Insolated Nonpregnant and Pregnant Rat Uteri.
Biology of Reproduction. 17 p.p.541-548 (1977).
- 8) De Alvarado R.J.
Consideraciones Clínicas sobre la Metilergonovina.
Ciudad Universitaria. 12/VII/90
- 9) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.
Ed. PLM., 35a. ed., México 1989.

- 10) Divalma R.J.
Drill's Pharmacology in Medicine.
Ed. Mc. Graw-Hill Book Company. 4a.ed., USA. 1971.
- 11) Else M.S., Tapparelli C.
Methylergometrine an Active Metabolite of Methysergide.
Cephalalgia. Vol.6:1 p.p.35-42 (1986).
- 12) Farmacopéa de los Estados Unidos Mexicanos.
Secretaría de Salubridad y Asistencia. 4a. ed.,
México 1974.
- 13) Forman A., Gandrup G., Andersson K.E., et.al.
Effects of Nifedipine on Spontaneous and Methylergome-
trine induced activity post partum.
Am. J. Obstet. Gynecol. Vol.144:4 p.p.442-448 (1982)
- 14) Fuchs A.R., Dawood M.Y.
Oxytocin Release and Uterine Activation During Partu-
rition in Rabbits.
Endocrinology. Vol.107:4 p.p.1117-1126 (1980).
- 15) Ganong F.W.
Fisiología Médica.
Ed. El Manual Moderno. 11a.ed., México 1988.
- 16) García-Valdecasas F.
Farmacología Experimental y Terapéutica General.
Ed. Salvat. 6a.ed., España 1978.
- 17) Garnier., De la Mare.
Diccionario de los Términos Técnicos de Medicina.
Co.Ed. Norma-Malcoine. 20a.ed., Madrid-París 1981.
- 18) Gerald C.M.
Pharmacology an Introduction to Drugs.
Ed. Prentice-Hall. INC. Englenwood Cliffs, New Jersey
2a.ed., USA. 1981.
- 19) Goodman., Gilman.
Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
Ed. Interamericana. 5a.ed., México 1980.
- 20) Goth N.D.A.
Parmacología Médica. (Principios y Conceptos)
Ed. Doyma. 11a.ed., Barcelona 1984.

- 21) Guyton A.C.
Tratado de Fisiología Médica.
Ed. Interamericana. 6a.ed., México 1984.
- 22) Hafez E.S.E.
Reproducción e Inseminación Artificial en Animales.
Ed. Interamericana. 4a.ed., México 1985.
- 23) Hardy N.R.
Fisiología del Sistema Endocrino.
Ed. Interamericana. 4a.ed., México 1984
- 24) Hoff R.E., Geddes L.A.
Manual de Fisiología Experimental.
Baylor University College of Medicine. Houston Texas 1966.
- 25) Kalsung G.B.
Farmacología Básica y Clínica.
Ed. El Manual Moderno. 1a.ed., México 1984.
- 26) Kishikawa T.
Alterations in the Properties of the Rat Myometrium during Gestation and Post Partum.
Jap. Jour. of Physiol. Vol.31:4 p.p.515-536 (1981).
- 27) Litter M.
Compendio de Farmacología.
Ed. El Ateneo. 3a.ed., Argentina 1984.
- 28) Mäntylä R., Kleimola T.
Pharmacokinetics of Methylergonometrine (Methylergonovine) in the Rabbit and Man.
Acta Pharmacol. et Toxicol. 40 p.p. 561-569 (1977).
- 29) Mc Donald L.E.
Reproducción y Endocrinología Veterinaria.
Ed. Interamericana. 2a.ed., México 1983.
- 30) Meyer., Jawetz., Golfien.
Review of Medical Pharmacology.
Ed. Lange Medical Publications. 6a.ed., USA. 1978.
- 31) Moise K.J., Carpenter R.J.
Methylergonovine Induced Hypertonus en Term Pregnancy. A Case Report.
J. Reprod. Med. Vol.33:9 p.p.771-773 (1988).

- 32) Paisley A.C., Sommerlee A.J.S.
Activity of Putative Oxytocin Neurons During Reflex Milk Ejection in Conscious Rabbits.
J. Physiol. 347 p.p.465-478 (1984).
- 33) Prontuario de Especialidades Veterinarias.
Ed. Centro Profesional de Publicaciones. S.A. de C.V.
1a.ed., México 1987.
- 34) Sandoval R.J.
Consideraciones Clínicas sobre la Metilergonovina.
ENEP-Iztacala. 3/VII/90.
- 35) Sumano L.H., Ocampo C.L.
Farmacología Veterinaria.
Ed. Mc. Graw-Hill. 1a.ed., México 1988.
- 36) Weisbroth H.S., Platt E.R., Krauss L.A.
The Biology of Laboratory Rabbit.
Ed. Academic Press. 1a.ed., USA. 1974.