

Efectos de los Glucósidos Cardíacos *

Sobre la Dinámica Uterina

Por

Dr. Mario Pacheco Mena **

Este trabajo, resume otro más amplio, mi tesis recepcional, dirigida por el Dr. Luis Senties Gutiérrez y con la colaboración del Dr. Guillermo Arellano Hernández; fue hecho con el propósito de investigar la existencia de un posible efecto estimulante de los cuerpos digitálicos sobre el útero humano grávido, mediante el método de registro de presión amniótica, reconocida como el más exacto, fiel y digno de crédito hasta el momento actual.

Al respecto se han hecho varios trabajos, todos "in vitro", y fueron Palat y Confalonier (20), los primeros que citan datos úteroestimulantes de la digital. Posteriormente Vandelli y Giacomelli (76) aconsejaron usar el sulfato de esparteína y la estrofantina en las mujeres que presentan hipotonía uterina post parto. En 1961, Norris (51) con estudios "in vitro", también encontró incremento de la actividad uterina al aplicarle a tiras de músculo uterino digoxina. Lendle y Mercer (41), también en 1961, consideran que los cuerpos digitálicos pueden actuar como estimulantes o paralizantes de la fibra muscular lisa, incluyendo al útero. Más adelante, en 1963, Carbonini (25), usando la tocodinamometría interna, encontró una acción inotropa-cronotropa sobre el útero, de la Q-estrofantina y el Lanatósido C.

MATERIAL:

Se estudiaron 18 pacientes embarazadas, internadas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia número uno del I. M. S. E.

A.—Condiciones generales:

La edad de las pacientes fluctuó entre 18 y 38. En 16 pacientes, por minucioso interrogatorio y examen físico se comprobó la ausencia previa o actual de patología cardiovascular, respirato-

* Trabajo presentado al XXXV Congreso Médico Nacional en San José de Costa Rica.

** Residente de Cirugía Hospital San Juan de Dios.

ria o renal. Las condiciones normales del corazón fueron corroboradas electrocardiográficamente.

Ninguna paciente recibió recientemente terapéutica diurética ni esteroides.

Cinco pacientes presentaron glicemias rebasando discretamente las cifras normales pero sin cuadro clínico de diabetes.

B.—Condiciones obstétricas:

Excepto 3 pacientes primigestas, todas las demás fueron multiparas.

La edad del embarazo osciló entre 36 y 42 semanas. Todas las pacientes, al iniciarse el estudio, se encontraban en pre parto valorado por la actividad uterina y las condiciones cervicales.

En un caso, el registro se hizo cuando se estaba iniciando el trabajo de parto.

En todos los casos las membranas se encontraron íntegras.

En todas las pacientes, la presentación fue libre o abocada, excepto en uno que se encontraba en primer plano de Hodge.

C.—Pacientes con patología:

Seis pacientes presentaron feto muerto "in útero", cuyas edades de embarazo fueron de 36 semanas en cuatro, 37 semanas en uno y 39 semanas en otro. La muerte fetal fue comprobada clínica y radiológicamente. Dos de estos casos cursaron con polihidramnios.

Dos pacientes presentaban cardiopatía de origen reumático con válvulopatía mitral. Recibieron digitalización lenta durante 4 meses una y 20 días la otra, antes del registro.

D.—Digitálico usado:

La droga usada una solución inyectable de ouabaina 0.25 mg. en 1 ml. de agua destilada. Se escogió la ouabaina por ser el glucósido cardíaco de más rápida acción (35, 44, 59, 28). Para la digitalización lenta se usó la digitoxina en comprimidos de 0.2 mgrs.

M E T O D O :

1.—Las pacientes elegidas que se sometieron a digitalización

rápida fueron objeto de un interrogatorio exhaustivo y una minuciosa exploración física, estudio éste orientado a comprobar la ausencia de patología cardiovascular, diabética y la ingesta reciente de medicación diurética o esteroidea. El estado normal del corazón fue corroborado electrocardiográficamente.

2.—Se efectuó minucioso tacto vaginal antes de iniciar el registro de la actividad uterina. El tacto fue repetido siempre por una misma persona con el objeto de evitar errores de interpretación, antes de la administración de cada dosis de digital, con el fin de apreciar si variaron las condiciones cervicales (5, 56).

3.—Se hicieron estudios electrocardiográficos antes y después de la administración de cada dosis de digital, así como en los intervalos entre las mismas, con una frecuencia de cada 20 minutos (29).

4.—Se tomó una muestra de sangre venosa antes y durante la digitalización, con el objeto de cuantificar las variantes que se pudieran presentar en las concentraciones de sodio, cloro, calcio, potasio, fósforo y glucosa (35, 44, 57, 29, 60, 30, 32). La potasemia previa a la digitalización fue factor determinante para la selección de las pacientes.

5.—Cuando las pacientes mostraron gran estado de excitación o bien contracciones sumamente dolorosas, se sedaron con demerol a dosis total de 50 a 100 mgrs. (15).

6.—Mediante punción aséptica trans-abdominal, se introdujeron a la cavidad amniótica dos catéteres de polietileno (1, 2, 3, 14). La razón por la cual se hicieron dos punciones fue por que así se obtuvo registro de la actividad uterina en dos canales, pudiendo en esta forma evitar interrupciones del registro por obstrucción o compresión de alguno de los catéteres. Dichos catéteres fueron conectados cada uno a un transductor de presiones fisiológicas que convierte la presión hidráulica intrauterina a energía eléctrica, la cual es transmitida a un sistema de registro (Poliviso Sanborn), inscribiéndose sobre papel milimétrico una gráfica fielmente representativa de la actividad uterina. De esta manera se tomó un registro de la actividad uterina espontánea, esperando el tiempo necesario hasta que se obtuvieran trazos bien estabilizados. Durante el tiempo en que se tomó el registro, la paciente se mantuvo en decúbito dorsal.

7.—En todos los casos, con el objeto de evitar una punción que alterara la respuesta de la dinámica uterina (3) a la ouabai-

na, ésta se aplicó mediante punción a un tubo de polietileno de venocisis con suero glucosado que se instaló antes de iniciar el registro.

8.—Se aplicaron dosis de ouabaína diluída en agua bidestilada por vía intravenosa lenta (10 minutos) (35, 37), en dosis fraccionadas (llegando a una dosis total no más de 1.25 mgrs (35-44) en 10 casos y en dosis única total de 1 mg. en 5 casos. Sólo en 1 caso se dio una dosis única de 0.25 mgrs.

9.—Las condiciones del producto fueron valoradas de acuerdo con el esquema de Apgar (4).

10.—En el post-parto inmediato y mediano, se controló el tono uterino (3, 78, 21).

11.—Durante el registro se hicieron controles clínicos periódicos de presión arterial, (35, 29), pulso, respiraciones y frecuencia cardíaca fetal.

12.—Se trató de evitar estímulos externos que pudieran modificar la dinámica uterina y cuando los hubo, fueron considerados al interpretar el trazo (ruidos, punciones, etc.) (3).

13.—Para la interpretación de las gráficas se siguió el método recomendado por por Alvarez, H. y Caldeyro-Barcia, R. en Uruguay.

14.—El análisis de las gráficas se hizo de la siguiente manera: Con el objeto de apreciar los incrementos en la actividad uterina posterior a la administración de digital, se registró la actividad uterina espontánea durante 60 a 90 minutos, tiempo necesario para lograr su completa estabilización (13, 65); se evitó cualquier maniobra que pudiera alterar la actividad uterina como tactos (5), cambios de posición de la paciente (19, 50), administración de alguna droga, etc. El promedio de la actividad uterina en el lapso en que se registró espontáneamente fue comparado con el promedio de la actividad uterina de un período similar posterior a la administración de una dosis única o fraccionada de ouabaína administrada por vía endovenosa, deduciendo posteriormente el incremento que ésta produjo.

Con el objeto de estudiar la reactividad a la ocitocina del útero humano grávido en pacientes digitalizadas, se siguieron los siguientes procedimientos:

- a) En pacientes normales, sometidas a digitalización rápida con ouabaina, en las que se estudió la reactividad del útero a la ocitocina, una vez estabilizada la actividad uterina espontánea se les administró ocitocina por infusión continua intravenosa de 1 a 2 mU·min., y al obtener una respuesta estable a la misma, se suspendió esperando llegar a conseguir la desaparición de su efecto que fue de 20 minutos aproximadamente (56, 65, 16) y luego nuevamente su estabilización que fue de una hora aproximadamente. Seguidamente se llevó a cabo la digitalización rápida con ouabaina y se espera el tiempo necesario hasta que desaparecieron los cambios en la actividad uterina incrementados por el digitálico, administrándose entonces nuevamente una dosis igual a la anterior de ocitocina. Las variantes que sufrió la actividad uterina espontánea por la dosis de ocitocina previa y posterior a la digital fueron comparadas mediante curva dosis-efecto (56).
- b) En pacientes cardiopatas, que por insuficiencia cardíaca habían recibido digital de acción lenta (35) hasta el momento del registro, fue cuantificada su actividad uterina espontánea estabilizada y seguidamente se le administró inyección continua por vía intravenosa a 1 a 4 mU/min. de ocitocina, construyendo posteriormente una curva dosis-efecto, que fue comparada con los patrones previamente establecidos por Caldeyro (56).

RESULTADOS:

De las 16 pacientes sometidas a digitalización rápida con ouabaina, en todas se produjo modificación de la dinámica uterina: como respuesta a la digital. Su incremento varió de 0.09 a 3.95 contracciones en 10 minutos. Hubo taquisistolia en 6 casos (6, 12 a 8.46 contracciones en 10 minutos). (6, 7, 9).

2.—INTENSIDAD:

En 10 casos ésta aumentó de 1 a 16 mm/Hg. En tres casos no hubo variante y en 4 casos disminuyó entre valores de 3 a 7 mm/Hg.

3.—TONO:

En todos los casos el tono uterino espontáneo fue normal y en 13 pacientes se conservó dentro de límites normales. En dos casos se presentó ligera hipertonia y en otro hubo hipertonia manifiesta con polisistolia.

4.—ACTIVIDAD UTERINA:

En todos los casos de actividad uterina aumentó con un incremento variable entre 2 a 175 unidades Montevideo. De los 3 casos en los que el incremento fue mayor de 60 mmHg. se presentó asimismo taquisistolia e hipertensión en dos de ellos. En 7 casos en los que el incremento fue menor de 40 mmHg. todos presentaron incoordinación al administrarse la droga.

5.—COORDINACION:

En 9 de los casos la digital produjo un efecto incoordinante, siendo éste fenómeno más frecuente cuando se usaron dosis fraccionadas.

6.—INSTALACION DEL EFECTO:

Varió entre 2 a 6 minutos.

7.—DURACION DE EFECTO:

Este osciló entre 45 y 130 minutos, con duración promedio de 85 minutos.

Este osciló entre 45 y 130 minutos, con duración promedio de 85 minutos.

8.—MODIFICACIONES CERVICALES:

En 9 casos la administración del digitálico no modificó las condiciones cervicales previas. En 6 casos, éstas variaron en cuanto a acortamiento y dilatación.

9.—RESULTADOS ESPECIALES EN RELACION CON LA DOSIS Y FORMA DE APLICACION:

Los mayores incrementos se obtuvieron cuando se usaron dosis altas aplicadas en una sola inyección. Dosis únicas bajas o fraccionadas dieron respuestas más pobres.

10.—REPERCUSION SOBRE EL PRODUCTO:

En los casos de feto vivo, las condiciones del mismo siempre fueron satisfactorias, al igual que las del producto al nacer los cuales nunca presentaron alteraciones atribuibles a la droga. No hubo cambios en la frecuencia cardíaca fetal, antes ni después de la administración del digitálico.

11.—REPERCUSION SOBRE LA MADRE:

No sufrieron variaciones importantes la presión arterial, frecuencia cardíaca ni la concentración de electrolitos. Tampoco hubo sangrados anormales ni reacciones secundarias a la droga. En todos los casos el electrocardiograma fue normal antes, durante y después del registro.

12.—La administración sucesiva de ouabaína y ocitocina, en cuatro casos, permitió observar los siguientes hechos:

- a) El incremento de la actividad uterina producido en una misma paciente con 1.25 mgrs. de ouabaína, produjo en dos casos un incremento semejante al obtenido con 1mU/min. de ocitocina.
- b) Cuando el segundo medicamento se administró durante el tiempo de acción del primero, se produjo suma de efectos (sinergia aditiva).
- c) La respuesta observada en un caso sobrepasó sensiblemente el resultado de la suma de efectos de ambos medicamentos.

13.—La administración lenta de digital (digitoxina), no permitió valorar el efecto de este medicamento; la respuesta observada en pacientes digitalizadas, a la acción 1, 2 y 4 mU/min. de ocitocina fue semejante en un caso a los patrones considerados como normales en la edad correspondiente de gravidez (56). En otra paciente el incremento fue superior a los valores promedio previamente establecidos.

COMENTARIO

Nuestros resultados difieren de los señalados por Palat y Confalonier (citado por Caso y Koremblit (20) y Carbonini (25), quienes observaron aumento en la intensidad y duración de las contracciones, en contra de nuestra experiencia que demostró aumento fundamentalmente de la frecuencia, la cual está de acuerdo con los resultados obtenidos por Norris (51) al respecto.

El tiempo de instalación encontrado en nuestro estudio, fue 10 veces menor que el hallado por Norris (51) usando la misma droga. Coincidimos con éste autor en cuanto a que la respuesta más notoria se encuentra en el aumento de la frecuencia de las contracciones.

En nuestros registros frecuentemente observamos incoordinación de la contractilidad posterior a la inyección de ouabaina, no señalada anteriormente por otros autores.

Al igual que Carbonini y Stelanini (25), nuestras máximas respuestas las obtuvimos al usar dosis altas, pero también se registraron modificaciones de la dinámica uterina con dosis bajas o fraccionadas.

El incremento de la actividad uterina observado en algunos de nuestros casos, es capaz de inducir un parto, cuando la sensibilidad uterina es elevada como sucede en el embarazo próximo al término.

Aceptamos como posible la hipótesis que sustenta Caso y Korembli (20), de que probablemente sea la digital un factor coadyuvante en la producción de partos prematuros en la mujer cardiópata que recibe esa droga.

Coincidimos con los autores que citan ausencia de cambios en la presión arterial cuando se somete a una persona sana a digitalización.

En términos generales, no se presentaron cambios electrolíticos de importancia, ni variaciones en los mismos atribuibles a la droga.

El efecto útero-estimulante constantemente observado, en las mujeres grávidas que recibieron dosis bruscas de ouabaina, impone la necesidad de considerar este riesgo adicional en las mujeres grávidas con insuficiencia cardíaca, que ameritan terapia digitálica, particularmente en aquéllas que cursan con embarazos avanzados.

Es fácil comprender que el riesgo es más notorio cuando el medicamento deba administrarse a una paciente con alta reactividad uterina, a dosis máxima y en corto tiempo, en vista de que pueden presentarse episodios transitorios de polistolia con hipertensión secundaria, con el consiguiente peligro de hipoxia fetal.

Nuestros hallazgos parecen confirmar las observaciones clínicas en el sentido que la digitalización puede ocasionalmente ser causante de interrupción prematura del embarazo y de partos rápidos.

Aún cuando nuestra investigación en el momento actual no es totalmente concluyente en cuanto a reactividad uterina a la ocitocina por inyección previa del digitalico es factible que dicha reactividad sea mayor en la mujer digitalizada, y por lo tanto los requerimientos de ocitócicos en mujer gravídica, pueden ser menores.

BIBLIOGRAFIA

- 1—ALVAREZ, H. y CALDEYRO-BARCIA, R.: Nueva técnica para registrar la actividad contráctil del útero humano grávido. Arch. Gin. Obstet. 7:7, 1948.
- 2—ALVAREZ, H. y CALDEYRO-BARCIA, R.: Contractility of the human uterus recorded by new methods. Surg. Gynec. and Obstet., 91:1, 1950.
- 3—ALVAREZ, H. y CALDEYRO-GARCIA, R.: Fisiopatología de la contracción uterina y sus aplicaciones en la Clínica Obstétrica. Relato oficial presentado al 2º Congreso Latino Americano de Gineco-Obstetricia, Maternidad e Infancia, 13:11, 1954.
- 4—APGAR, V. Anesth. and Anal. 32:260, 1953.
- 5—ARELLANO-HERNANDEZ, G.; GONZALEZ PANIZZA, V. H.; ROLLA PIMENTEL, G.; SANTISO-GALVEZ, R.; GARCIA DE PAZ, H.; ZAMBRANA, M. A.; POSEYRO, J. M.; CALDEYRO-BARCIA, R.: Effect of Allyl-Estrenol on the motility of the fullterm pregnant human uterus. In Press.
- 6—BEESON; MC DERMOTT: Tratado de Medicina Interna. Edt. Interamericana, 11ª Edición, Tomo II, Pág. 1466, 1963.
- 7—BOUYARD: Pharmacological aspects of the cardiac muscle and of striated muscle. Actualités Pharmacol., 14:25-52, 1961.
- 8—BRISCH, AZAR: Estrogen effect in exfoliated vaginal cells following treatment with digitalis; a case report with experimental observations in mice. Amer. J. Obstet. Gynec. 85, 989, 93, 1963.
- 9—BRZEZINSKI, A.: Heart disease in pregnancy. Obstet. and Gynec. 23, 3, 363-271, 1964.
- 10—BUEMAN, B., and KRAGELUND, E. ROY.: Matern. Dept. B. Rigshosp, Copenhagen: Morbidity and mortality among infants born to mothers with heart disease. Acta Obstet. Gynec. Scand. 41:1, 80-85, 1963.
- 11—BURCH, G., TRAVIS, W.: Principios de electrocardiografía, 4ª Edición, Edt. El Ateneo. Pág. 126, 128, 1964.
- 12—CABRERA, B.: Teoría y práctica de la electrocardiografía. Edt. La Prensa Médica Mexicana. 1ª Edición, Pág. 59, 76, 85, 120, 173, 1958.
- 13—CALDEYRO BARCIA R.; SERENO, J. A.: The response of the human uterus to oxytocin throughout. Symposium on Oxytocin, Pergamon Press, Oxford, p. 177-200, 1961.
- 14—CALDEYRO BARCIA, R.: Uterine contractility in Obstetric. Main Lecture, II World Congress International Federation of Obstetrics and Gynecology, Montreal, 1:65-102, 1958.
- 15—CALDEYRO-BARCIA, R.; SICA-BLANCO, V.; POSEIRO, J. M.; GONZALEZ PANIZZA, V.; MENDEZ-BAUER, C.; FIELITZ, C.; ALVAREZ, H.; POSE, S.; and HENDRICKS, C. H.: J. Pharmacol., Exptl. Therap., 121:18, 1957.

- 16—CALDEYRO-BARCIA, R.; SICA-BLANCO, Y.: Oxytocin in Obstetrics. Yearbook of obstetrics and Gynecology J. Greenhill, Ed. Chicago, U. S. A. Pág. 151-160, 1962, 1963.
 - 17—CALDEYRO-BARCIA, R.; ALVAREZ, H.; POSEIRO, J. J.; POSE, S. V.; CIBILS, S. A.; SICA-BLANCO, Y.; CARBALLO, M. A.; MENDEZ-BAUER, C.; GONZALEZ-PANIZZA, V. H.; FIELTITZ, C.: Juicio crítico y resultados de la inducción y conducción del parto. Relato Oficial del 3er. Congreso Latino Americano de Obstetricia y Ginecología, 1: 131, 1958.
 - 18—CALDEYRO-BARCIA, R.; ALVAREZ, H.; POSEIRO, J. J.; HENDRICKS, C. H. SICA-BLANCO, Y.; POSE, S. V.; CIBILS, L. A.; CARBALLO, M. A.; GONZALEZ-PANIZZA, V.; FIELTITZ, C.; MENDEZ-BAUER, C.; ALBELDA DE TELIAS, S.: La inducción del parto con ocitocina sintética (Syntocinon). Relato Oficial 2º Congreso Uruguayo de Ginecología, 1:5, 1957.
 - 19—CALDEYRO-BARCIA, R.; NORIEGA-GUERRA, L.; CIBILS, L. A.; ALVAREZ, H.; POSEIRO, J. J.; POSE, S. V.; SICA-BLANCO, Y.; MENDEZ-BAUER, C.; FIELTITZ, C.; GONZALEZ-PANIZZA, V.: Effect of position changes on the frequency of uterine contractions during labor. Amer. J. Obstet. Gynec. 80:284-291, 1960.
 - 20—CASO, R.; KOREMBLIT, E.: La aceleración cutánea del parto. Prensa Méd. Argentina. 40:16, 963-970, 1953.
 - 21—CASTELAZO-AYALA, L.: Obstetricia, 2ª Edición, Edt. Méndez Oteo, Pág. 692-702, 1962.
 - 22—CATTELL, M. and GOLD H.: The influence of digitalis glucosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle. J. Pharmacol. Exper. Therap. 62, pág. 116, 1938.
 - 23—CHOU JUNG WANG CHEN: Huan and T'an Shou-yi. Chinese J. Obstet. and Gynec. 6:1, 41-44, 1958.
 - 24—CLAYTON: Heart disease in pregnancy. Post. Grad. Med. 38, 236, 244, 1962.
 - 25—CARBONINI, M.; STEFANINI, U.: Sull'azione utero dinamica di sostanze cardiotoniche in travaglio di parto (digitale e strofanto). Contributo clinico sperimentale. Ann. Obstet. Ginec. 85:11. 875-903, 1963.
 - 26—CARRAL Y DE TERESA, R.: Semiología Cardiovascular, 5ª Edición, Edt. Interamericana. Pág. 115-122, 1964.
 - 27—DATTINO: Acetyl Dygitoxin in heart diseases in pregnancy. Clin. Obst. Gynec. 65, 310-320, 1963.
 - 28—DUDLEY-WHITE, P.: Heart disease 4ª edición, Edt. Mac. Millan, Pág. 833-836, 1956.
 - 29—FERNANDEZ-PELLON, R.: La digital en el tratamiento de algunas cardiopatías. Rev. Méd. del I. M. S. S., Vol. III, 122-126, 1954.
 - 30—FRIEDBERG, CH. K.: Enfermedades del corazón, 2ª Edición. Pág. 1116, 1958.
 - 31—FRIEDMAN, M.; ST. GEORGE, S.; BINE, R.; and DYERS, S. O.: The renal excretion of digitoxin in the acute and chronic cardiac patient. Circulation 6, 853, 1952.
 - 32—GARZA-TORRES, J.: Equilibrio ácido-básico en el trabajo de parto. Tesis Recepcional, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 1963.
 - 33—GERBIE, A. B. and SKOM, J. H.: Management o the pregnant cardiac patient. Med. Clín. N. Amer. 45:1, 133-140, 1961.
-

- 34—GOLD, H.; KWITH, N. T.; CATTELL, M. and JANET TRAVELL: Studies on purified digitalis glycosides IV. The single dose method of digitalization, *J. A. M. A.* 119, 928-932, 1942.
 - 35—GOODMAN Y GILMAN: *Bases farmacológicas de la Terapéutica*. Edt. Uthca, tomo II, pág. 750-799, 1962.
 - 36—GRAEFF, H.; JUNG, W., and STOLL, P.: *Hersleiden and Schaangers chat. Med. Wlt. (Stuttg)* 1, 45, 49, 1963.
 - 37—HAMILTON, B. E.: Report from the Cardiac Clinic of the Boston Lying in Hospital for the first 25 years. *Am. Heart. J.* 33:663, 1947.
 - 38—INSINNA, BARRESI: Adrenal cortex and digitalis urinary elimination of 17-Ketosteroids and 17-Ketogenosteroids in normal women during the age of fecundity and in pregnant women at term before and after treatment with digitalis. *Minerva Ginex.* 13:895-898, 1961.
 - 39—KATZ, L. N.: *Electrocardiography*. Edt. Lea and Febiger, 2^a Edition, Pág. 223-230, 1947.
 - 40—KATZ, L.; PICK, A.: *Clinical electrocardiography*. Part. I, The arrhythmias, Edt. Lea and Febiger, Pj. 164, 309, 212, 1956.
 - 41—LENDLE, L.; MERCRER, H.: *Extrakardiale Digitaliswirkungen*. *Ergebn Physiol.* 51:199-298, 1961.
 - 42—LEVINE, O. R.; ANDREW, P.; SOMYO: Digitalis Intoxication in premature infants. *J. of Pediatrics.* 61:1, 70-78, 1962.
 - 43—LE WINN, E. B.: Gynecomastia during digitalis therapy report of eight additional cases with liverfunction studies. *The New England Journal of Medicine*, 248: 8, 316-320, 1953.
 - 44—LITTER, M.: *Farmacología*. Pág. 786, 1963.
 - 45—LULL Y KIMBROUGH: *Obstetricia Clínica*. Edt. Interamericana. Pág. 314, 1954.
 - 46—MARZIALE; GUERRA: The relationship between the cardiac volume of pregnant women and premature births. *Clin. Oste. Ginec.* 64, 113-128, 1962.
 - 47—MASON; BRAUNWALD: Studies on digitalis. Effects of ouabain on the nonfailing human heart. *J. Clin. Invest.* 42, 1105-1111, 1963.
 - 48—MENDELSON: *Cardiac Disease in Pregnancy*. Pág. 69, 1960.
 - 49—MENDEZ, R.; MENDEZ, C.: *J. Pharmacol Exptl. Therap.* 107:24, 1953.
 - 50—NORIEGA-GUERRA, L.; CIBILIS, L. A.; ALVAREZ, H.; POSEIRO, J. J.; POSE, S. V.; SICA-BLANCO, Y.; MENDEZ-BAUER, C.; FIELITZ, C.; GONZALEZ-PANIZZA, V.; CALDEYRO-BARCIA, R.: Efecto de los cambios de posición de la parturienta sobre la intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas. *Archivos de Ginecología y Obstetricia y Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo.* 44:383, 1959.
 - 51—MORRIS, P. R.: Action of cardiac glycosides on human uterus *J. Obst. Ginec. Brit. Commonwealth.* 68:6, 916-929, 1961.
 - 52—OKITA, C. T.; GORDON, R. B.; EMK GEILING; Placental transfer of radioactive digitoxin in rats and guinea pigs. *Proc. Soc. Exper. Biol and Med.* 80:53, 1952.
 - 53—OKITA, G. H.; KELSEY, F. E.; TALSO, P. J.; SMITH, L. B.; and GEILING E. M. K.: Studies of the renal excretion of radioactive digitoxin in human subjects with cardiac failure. *Circulation* 7 161, 1953.
-

- 54—PETRESCU, V. D.; HAULICA, A.; PAVELESCU; MINCU, M.: L'action du potassium sur l'excitabilité de l'utérus pendant la grossesse. *Ginec. et Obstet.* 59:3 335:345, 1960.
- 55—POSE, S. V.; ALVAREZ, H.; CALDEYRO-BARCIA, R.: Contractilidad uterina en los polihidramnios. *Anales de Ginecología* 2 y 3, 116:55, 1964.
- 56—POSEIRO, J. J.; NORIEGA-GUERRA, L.: Dose-response relationships in uterine effects of oxytocin infusions. *Symposium of Oxytocin*, Pergamon Press, Oxford, p. 158-174, 1961.
- 57—RODIN MOVITT, E.: Digitalis and other cardiotonic drugs. Pág. 5, 161, 190, 198, 1949.
- 58—ROSELLO, H. J.: *Terapéutica y Farmacodinamia*. Tomo III, Uág. 598, 1945.
- 59—ROTHLIN, E. und BIRCHER, R.: Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit Herzwirksamen glykosiden. *Ergebn. inn. Med. U. Kinderh.* 5, 457, 1954.
- 60—SALTER: *Tratado de Farmacología aplicada*. Edt. Interamericana, Tomo I, pág. 276, 1953.
- 61—SCHAPOSNIK, F.: *Clínica Médica*. 3ª Edición. Pág. 834, 1962.
- 62—SHAH, S. A.; RUBLER, S. and WESTON, R. E.: Clinical studies on a new cardiac glycoside, acetyldigitoxin, *J. A. M. A.* 151, 1513 1956.
- 63—SHERMAN Jr. J. L. and LOCHE, R. V.: Transplacental neonatal digitalis intoxication. *Amer. J. Cardio.* 6:4, 834-837, 1960.
- 64—SHIGEL; IMAI; MURASE: Contracture of slow muscle fibre induced by cardiac active steroids. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Exp.* 244:510-8, 1963.
- 65—SICA-BLANCO, Y.; SALA, N. L.: Uterine contractility the the begining and end of an oxytocin infusion. In "oxytocin", R. Caldeyro Barcia and H. Heller, Edt. Pergamon Press, Oxford, p. 127-136, 1961.
- 66—SIMONSON, E.: Differentiation between Nl. and Abn. in Electrocardiography. *The C. Mosby Col.* 1ª Edición. Pág. 298 1958.
- 67—SODI-PALLARES, D.: *Electrocardiografía y Vectorcardiografía Deductivas*. Edt. La Prensa Médica Mexicana. 5ª Edición. Tomo I, Pág. 90, 1964.
- 68—SONNINO; GAZZANICA; HECHE-LUGARI: Effect in vitro of some cardiac glucosides on the motility of the insolated uterus of the guinea pig. *Arch. Ital. Sci. Pharmacol.* 11:187-90, 1951.
- 69—STANDER, H. J.: Treatment of heart disease in pregnancy. *Am. J. Obst. and Gynec.* 44; 714, 1942.
- 70—STEWART, H. J.; DEITRICK, J. E.; CRANE, N. F. and WHEELER, C. H.: Action of digitalis in uncompensated heart disease. *Arch. Int. Med.*, 62, 569, 1938.
- 71—STOLL, A.: *The cardiac glucosides*. The Pharmaceutical Press, London, 1937.
- 72—STROMME, W. B.; KUDER, K.: Heart disease in pregnancy. *Am. J. Obst. and Gynec.* 52:264, 1946.
- 73—SUTHERLAND, A. M.; BRUCE, D. F.: *J. Obstet Gynec. Brit. Commonwealth* 69:1. 99-106, 1962.
- 74—SWEET, M. B. E.: Heart disease in pregnancy, based in cases seen at the maternity hospitals controlled by the University of Cape Town. *Med. J. J.* 35:5, 87-91, 1961.

- 75—TRAVELL, J. and GOLD, H.: Studies on the absorption of some digitalis preparations from the gastro intestinal tract in the cat and man. *J. Pharmacol. Expt. Therap.* 72, 41, 1941.
 - 76—VANDELLI, L. GIACOMELLI, A.: Risultati sperimentali e clinici intorno a modificazioni della dinamica uterina indotte con associazioni diverse di farmaci cardiosmolatori. *Ann. Ostet. Gin. Milano*. Vol. 73:8, 1203-1220, 1951.
 - 77—VANDER VEER, J. B.; KUOS, P. T.: Cardiac disease in pregnancy. *Am. Heart J.* 39:2 1950.
 - 78—WILLIAMS AND EASTMAN: *Obstetrics*. 11th Edition. Pag. 1037, 1956.
 - 79—WITHERING, W.: An account of the foxglove, and some of its medicinal uses; with practical remarks on dropsy, and other diseases. London, 1785, C. G. J. and J. Robinson, reprinted in *Medical Classics*, 2:305, 1937.
 - 80—ZAMBRANA, M. A.; GONZALEZ-PANIZZA, V. H.; SANTISO-GALVE, R.; GARCIA DE LA PAZ, A.; FERNANDEZ, R.; ARELLANO-HERNANDEZ, G.: Relación de la contractilidad espontánea del útero con el progreso del parto. III Congreso Uruguayo de Ginecotorología, 3:354, 1960.
 - 81—ZOLTAN, I.; ORVOSTUD: Ujabb vizsgálatok szvbetegek szulcsevel Kaposolatban. *Magy. Noorv. Lap.* 23:3, 138-147, 1960.
-