

## LA INICIACION DEL TRABAJO DE PARTO Y SU CONTROL HORMONAL ACCION OCITOCICA DEL $17\beta$ ESTRADIOL Y EFECTO INHIBIDOR DE LA PROGESTERONA

Dr. ROBERTO MARTIN PINTO (\*)

Hasta el momento actual las investigaciones clínicas sobre la iniciación del trabajo de parto no pudieron aclarar cual era el factor o los factores que ponen en acción al sistema contractil uterino.

De los medios farmacológicos que se demostró que participaban en forma similar a la fisiología como estímulo de la contracción uterina, solo aparecía en el mundo, la ocitocina, neurohormona compuesta de ocho aminoácidos cuya substancia madre es producida por el hipotálamo y que es almacenada y segregada por el lóbulo posterior de la hipófisis. (3).

Por otro lado, otros investigadores (1, 2, 4, 5, 20) trataron de demostrar y en parte lo consiguieron, que la actividad uterina espontánea esta bloqueada por la acción de la progesterona segregada por el sincicio placentario. Para estos estudios se utilizaron gestágenos sintéticos y progesterona por vía intramiometrial, intramuscular y endovenosa.

El perfeccionamiento de los métodos de registro de la actividad uterina (registro de presión intraamniótica e intramiometrial) y la administración de drogas en infusión continua por vía endovenosa, simulando la producción endógena del organismo materno, permitieron obtener con el uso de nuevas hormonas, resultados que aclaran el mecanismo de iniciación del trabajo de parto (12, 13, 14).

De las tres teorías que intentan explicar la iniciación del trabajo de parto.

- A) por acción de la ocitocina;
- B) por disminución de la acción bloqueante de la progesterona;
- C) por la modificación de la relación estrógenos, progesterona.

(\*) Departamento de investigaciones de la Primera Cátedra de Obstetricia. Facultad de Medicina de Buenos Aires. Maternidad del Hospital Ramos Mejía.

Las dos primeras tienen hasta el momento hechos comprobados a favor y en contra.

La acción de la ocitocina natural o sintética es evidente y no se discute; provoca contracciones regulares, intensas, de larga duración y dolorosas. Cuando el cuello uterino está borrado y en comienzos de dilatación acelera el parto. Sin embargo su acción sobre la maduración del cuello es menos efectiva y solo lo logra usando dosis no fisiológicas de la misma por lo cual no parece tener acción específica sobre esos tejidos.

En los casos de gemelares la expulsión de uno de los fetos no va necesariamente seguida por el o los siguientes lo que significa que la ocitocina circulante materna que provocó la expulsión del primer feto fue incapaz de expulsar el o los siguientes; este hecho habla en favor de un mecanismo útero placentario de defensa (acción bloqueante de la progesterona) pero además existe una falta de actividad uterina espontánea de la cual es responsable el  $17\beta$  estradiol como mostraremos más adelante.

Otro hecho que habla a favor de un mecanismo hormonal local de iniciación del trabajo de parto es el de los casos de diabetes insípida y embarazo donde el útero se evacua sin que exista un aumento de la ocitocina circulante materna. En cambio se demostró el aumento de ocitocina circulante materna en los casos de partos cuando el cuello comienza su franca dilatación (reflejo de Ferguson).

La teoría que sostiene la existencia de un mecanismo de defensa de la progesterona asimismo tiene hechos a favor y en contra (1, 5).

Experimentos llevados a cabo con fibras miométriales "in vitro" demostraron en forma clara que la progesterona posee una acción inhibitoria sobre la acción ocitócica de la ocitocina. Nosotros demostramos que la progesterona tiene una acción inhibitoria sobre la acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol en el músculo uterino gestante humano "in vivo" en cambio es menos evidente sobre la acción ocitócica de la ocitocina. Esto plantea el problema que la acción bloqueante de la progesterona es diferente con respecto a la acción ocitócica sobre el músculo uterino según los experimentos se llevan a cabo "in vivo" o "in vitro".

De aquí que los experimentos llevados a cabo en la mujer gestante resultaron contradictorios observándose en algunos casos que las sustancias progestágenas y la progesterona administradas por vía intramuscular, intramiométrial o endovenosa provocaban una disminución de la actividad uterina espontánea provocada por el  $17\beta$  estradiol, pero menos evidente en la producida por la ocitocina. Es muy importante tener en cuenta la dosis y la vía de administración de las hormonas utilizadas. En algunos experimentos se llegó a utilizar hasta 2.500 mg. de progesterona (Kumar, D. Goodno, J. A., Barnes, A. C. Bull. Johns Hopkins Hosp. 11, 53, 1963). Nosotros como vere-

mos más adelante utilizamos dosis de 100 á 200 mg. por hora en infusión endovenoso de progesterona con resultados altamente satisfactorios.

Varios investigadores, especialmente Csapo y col. (5) de la relación entre el volumen uterino y la inserción placentaria, establecen una proporción de la cual dependería la actividad uterina. A medida que aumenta el volumen uterino y disminuye la superficie placentaria existiría un menor sector de pared uterina bloqueada en su actividad por la progesterona segregada por la placenta, llegando a un límite después del cual esta hormona sería incapaz de bloquear la contracción uterina. Esto explica muy bien los fracasos y aciertos en el tratamiento de la amenaza de aborto y el parto prematuro. El grave error de esta teoría reside en el hecho que desconoce en forma absoluta la acción ocitocica del  $17\beta$  estradiol recientemente demostrada por nosotros (12, 13, 14)

En una palabra las dos teorías, la de la ocitocina y la de la progesterona si bien sostuvieron la importancia que paro que actúen estas hormonas era necesario que el músculo uterino estuviese estrogenizado, dado que de la acción de los estrógenos depende todo el sistema contractil de la fibra miometrial, desconocieron otra de sus acciones, quizás la más importante para el problema de la iniciación del trabajo de parto, que es su efecto ocitócico.

Es conocido que el crecimiento uterino y su sistema contractil, actino, miosina, ATP, balance de electrolitos (Na, K, Mg, Ca), el potencial de membrana el lecho arteriolo-vénulo-miometrio decidua depende en forma directa de la acción del  $17\beta$  estradiol segregado por el sincicio placentario y regulado en su acción por el efecto de la progesterona del mismo origen.

Se conoce que la concentración mayor del  $17\beta$  estradiol se halla en la vena uterina (10) y al parecer en la sangre del espacio intervelloso y en las ramificaciones de los vasos coriales como lo demostramos nosotros en experimentos con estradiol 5—6 H<sup>3</sup>.

La progesterona como dijimos antes, regula las acciones múltiples del  $17\beta$  estradiol, principalmente en la distribución del Ca y Mg en las células miometriales, el potencial de membrana y la metabolización del Na. Además tiene otras acciones metabólicas que no corresponde comentar aquí (metabolismo de la galactosa).

En el año 1962 Pinto y col. estudiando el efecto de la sobrecarga de  $17\beta$  estradiol durante la gestación a la dosis de 40 mg. en una sola vez por vía intravenosa, donde observaron la modificación del epitelio vaginal demostrado por el estudio de biopsias de vaginas y del cuadro colpocitológico y del urocitograma, llegando a la conclusión que lo sostenido hasta ahora por muchos investigadores que esos tejidos no respondían a los estrógenos durante la gestación era un error, se hallaron con un efecto colateral

del estrógeno, consistente en un aumento de la actividad contractil del útero, de características muy particulares y diferentes a las que producen la ocitocina.

La actividad uterina provocada por el  $17\beta$  estradiol consiste en contracciones del tipo de las que se conocen en Obstetricia con el nombre de "Braxton Hicks"; las hace más frecuente, de corta duración, de mediana intensidad (20 a 30 mmHg) e indoloras o ligeramente dolorosas y lo que llamó poderosamente la atención fue que algunas gestantes entraron en franco trabajo de parto y lo terminaron en forma espontánea sin que fuese necesario agregar ocitocina.

Este hecho hizo sospechar la existencia de una acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol sobre el útero gestante humano y decidimos estudiar la acción de esta hormona en infusión continua aumentando la dosis absoluta a 100 mg. en un comienzo y 200 mg. en la actualidad. Al principio utilizamos microcristales en suspensión en solución dextrosada al 5%, 500 ml. de estradiol  $17\beta$  puro y luego con el objeto de resolver el problema de la solubilidad utilizamos succinato de estradiol en la misma solución dextrosada donde se solubiliza muy bien y forma una solución completamente transparente.

La infusión se hizo de tal manera que la paciente recibiese 200 a 800 ug/min o sea 3-13 ug/minuto/100 de plasma, concentración similar a la que existe en los vasos uterinos al final de la gestación (10) (Tabla 1 y figura 1).

En la figura 2 se puede observar cómo aumenta la actividad uterina después de administrar el estrógeno obtenidas por el método de registro de presión intraamniótica ampliamente conocido (3).

Es importante destacar aquí las diferencias que existen entre la acción de dosis fisiológica de  $17\beta$  estradiol y de la ocitocina que resumimos a continuación.

| Modificación                  | Acción de dosis fisiológicas de Ocitocina (1 a 2 mU/min.) | Acción de dosis fisiológicas de $17\beta$ Estradiol (400 a 800 ug/min. dosis total de 100 a 200 mg.) |
|-------------------------------|---|--|
| Intensidad                    | 30 a 50 mnHg.   | 15 a 30 mnHg.  |
| Frecuencia                    | 3 en 10 minutos   | 5 a 7 en 10 minutos  |
| Duración                      | 60 a 120 segundos   | 40 a 80 segundos   |
| Tono                          | 4 a 8 mnHg.<br>Puede provocar hipertonia                  | 4 a 6 mnHg.<br>Rara vez provoca hipertonia   |
| Tiempo de instalación         | 20 a 30 segundos  | 30 a 60 minutos  |
| Dolor                         | Si  | No o muy leve  |
| Maduración del cuello uterino | 8 a 24 horas  | 3 a 8 horas  |
| Placenta                      | No se modifica  | Vasodilatación franca en las vellosidades coriales.  |

Como puede observarse en el cuadro el  $17\beta$  estradiol tiene una acción específica sobre la maduración del cuello uterino además de provocar una vasodilatación franca en los vasos de las vellosidades coriales por lo cual debemos suponer que el estrógeno actúa en forma directa sobre esos efectores y probablemente a través de algún intermediario química que en la actualidad estamos estudiando.

El estudio de las biopsias del cuello uterino realizado antes y después de haber administrada el estrógeno mostró cambios histológicos e histoquímicos consistentes en vasodilatación capilar, edema por depolimerización de los mucopolisacaridos y vacuolización del epitelio estratificado que lo recubre (Pinto y col. Medicina 196A, 2A, 65).

Es decir que en el plazo de 3 a 6 horas observamos que el estradiol ha mostrado una acción ocitocica y de maduración del cuello semejante a lo que ocurre durante la evolución de la gestación en los días preliminares a la iniciación del trabajo de parto.

Se planteaba entonces el problema de si la acción del  $17\beta$  estradiol se llevaba a cabo en forma directa o indirecta a través del hipotálamo.

Con el objeto de aclarar este punto proseguimos la investigación utilizando para explorar la acción  $17\beta$  estradiol, la respuesta del efecto eyecto-lacteo, reflejo muy sensible a variaciones de ocitocina circulante del orden de las 0,25 mU (Pinto R.M, Fisch L, Schwarcz R, Montuori E; Amer. J. obst. and Gynec. a publicarse y Rev. Soc. Ginec. Bs.As. 314,42,1963). Para ello se llevó a cabo el registro simultáneo de la presión intramniótica y la presión intramomaria comprobando que el  $17\beta$  estradiol o la dosis utilizadas por nosotros no tuvo efecto sobre el reflejo eyecto-lacteo aunque si produjo su acción ocitocica del estrógeno es directa y específica sobre el útero y que en su efecto no media el aumento de ocitocina segregado por la neurohipófisis.

Además es conveniente recalcar que el trabajo uterino que provoca el estradiol  $17\beta$  a la dosis de 100 a 200 mg. administrados en dos o tres horas y que provocó contracciones uterinas y la maduración del cuello uterino, es incapaz de hacer lo mismo si ese trabajo uterino lo produce la ocitocina.

Este hecho muestra en forma decisiva que la acción ocitocica del  $17\beta$  estradiol es totalmente distinta a la que provoca la ocitocina. De aquí surge la posibilidad muy probable que hoy podríamos afirmar por otros hechos que comentamos más adelante de la existencia de un mecanismo hormonal local de iniciación del trabajo de parto que nada tiene que hacer con la secreción de ocitocina por parte del organismo materno y que depende pura y exclusivamente de la función hormonal homeostática feto-placentaria.

Para demostrar esta posibilidad era necesario demostrar el papel que desempeña la progesterona en este balance hormonal, y que como comentamos antes, tiene según varios investigadores una acción bloqueante de la

actividad uterina espontánea aunque mucho menos sobre la acción ocitócica de la ocitocina.

Para nuestro estudio utilizamos progesterona en suspensión coloidal (microcristales) a la dosis de 100 a 200 mg. administradas en solución dextrosada al 5%, 500 ml. en infusión endovenosa en el plazo de 1 a 2 horas, o sea a razón de 200 a 1.200 ug/min o sea 3 a 20 ug. minuto/100 de plasma, concentración inferior o igual a las halladas en gestantes a término (4,9 a 15,7 ug/100 de plasma). Estas cifras son más elevadas en la sangre fetal 40 a 187 ug/100 de plasma en la vena umbilical y 22 ug a 80 ug/100 de plasma en la arteria umbilical (7) (tabla 1 y figura 1).

En la figura 2 se ve el gráfico donde se puede observar la acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol y la acción bloqueante de la progesterona aún manteniendo el pasaje del estrógeno. En trabajos todavía no publicados hemos podido demostrar que la progesterona es menos efectiva en anular la acción ocitócica de la ocitocina aunque la modifica en parte en su frecuencia e intensidad pero sin anularla (fig. 3). Este hecho ya había sido observado y explica los fracasos de la terapéutica con progesterona y gestágenos cuando se intentó detener un trabajo de parto que se había iniciado (amenaza de aborto, parto prematuro).

De acuerdo a estos resultados puede asegurarse la existencia de un mecanismo hormonal homeostático estrógeno/progesterona que juega un importante papel en el desarrollo y crecimiento del útero y en su actividad contractil. Además es importante aclarar entonces que papel juega la ocitocina en el trabajo de parto.

Si como ya dijimos anteriormente no existe aumento de ocitocina circulante en el organismo materno antes de iniciarse el trabajo de parto y si después del borramiento del cuello, si bien la progesterona bloquea aparentemente la actividad uterina espontánea durante la gestación, disminuyendo paulatinamente su efecto bloqueante a medida que se acerca la fecha probable del parto, puesta de manifiesto por la aparición de las contracciones de Braxton Hicks cabía preguntarse cuál era la substancia o substancias que estaba bloqueando la progesterona y porque la ocitocina recién aumentaba en la circulación materna después del borramiento del cuello uterino y no antes.

Es decir faltaba un eslabón que vinculara la acción bloqueante de la progesterona sobre la actividad uterina y la acción francamente ocitócica de la ocitocina que completa el trabajo de parto. El descubrimiento por nosotros de la acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol y de maduración del cuello uterino completa la cadena, es decir es el eslabón de enlace entre las otras dos hor-

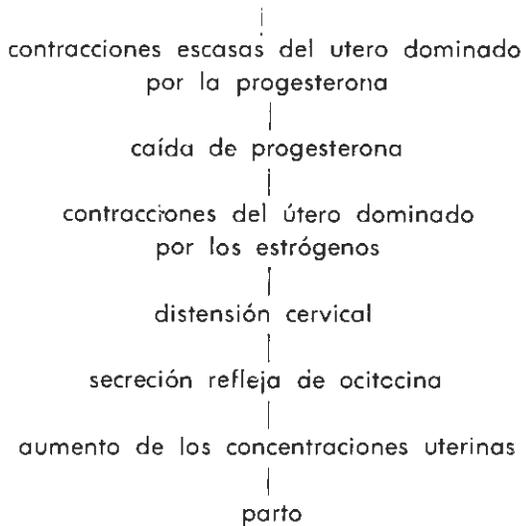
monas, la progesterona al comienzo y durante la gestación y la ocitocina en trabaja de parto.

Resulta evidente que el crecimiento uterino está bajo el control de la acción estrogénica del  $17\beta$  estradiol, regulada por la acción de la progesterona, ambas hormonas producidas por el sincicio placentario y cuya función está supeditada y en relación directa con el desarrollo fetal. La perturbación de la vida fetal trae aparejada una disminución de la producción del  $17\beta$  estradiol. La acción demostrada por nosotros del estrógeno sobre los vasos de las vellocidades coriales y la que demostraron otros investigadores sobre los vasos del lecho arteriolo-venulo-miometrio-decidual nos permite sospechar que la circulación feto-placentaria está en estrecha relación con la producción de estos esteroides, que aumenta durante la gestación en estrecho paralelismo hasta poco antes del término de la gestación donde los estrógenos siguen la curva ascendente y la progesterona se estabiliza, es decir se cruzan las curvas de producción a favor de los estrógenos como lo demostrara recientemente Klopper y Billewicz (8).

Este último hecho es de un significado estroordinario puede aclarar el papel que desempeña el estradiol al final de la gestación al quedar liberado en su acción ocitócica y de maduración del cuello uterino por su aumento relativo en relación al de la progesterona.

Podríamos esquematizarlo así estableciendo relaciones en forma de quebrado entre las hormonas esteroideas y la ocitocina. En un comienzo domina la acción de la progesterona P/E/O. Luego a medida que avanza la gestación las hormonas esteroideas se equilibran P/E/O y a medida que se acerca la fecha probable del comienzo del trabajo de parto la acción bloqueante de la progesterona disminuye dejando en libertad a la acción ocitócica y de maduración del cuello uterino apareciendo entonces la actividad uterina espontánea con las contracciones características de Braxton Hicks, indoloras, de mediana intensidad, etc. El quebrado se transforma en P/E/O; De la acción ocitócica y de maduración del cuello uterino provocada por el  $17\beta$  estradiol se pasa insensiblemente al trabajo de parto y en los comienzos de la dilatación del cuello uterino el quebrado se modifica en este sentido P/E/O es decir pasamos al dominio de la ocitocina que completa el trabajo de parto.

Nuestra concepción que acabamos de describir convalida la de Cross (1) que esquematiza su concepción para aclarar la iniciación del trabajo de parto en la coneja de la siguiente manera, aunque el no se refiere ni conocía, la acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol.



Nuestras comprobaciones completan y cierran el ciclo de Cross (1959, leer 1) porque donde él dice contracciones del útero dominado por los estrógenos corresponde a nuestra comprobación de la acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol y al seguir con distensión del cuello él no conocía el efecto de maduración que sobre el mismo tiene el estrógeno.

RESUMIENDO PODEMOS DECIR QUE EL PAPEL QUE JUEGAN ESTAS HORMONAS SE HACE EN UN MARAVILLOSO MECANISMO HOMEOSTÁTICO EVOLUTIVO DONDE DOMINA EN UN PRINCIPIO LA PROGESTERONA, REGULANDO LA ACCIÓN DEL ESTRADIOL E INHIBIENDO SU ACCIÓN OCITOCICA Y PERMITIENDO ASÍ QUE DESARROLLE SUS ACCIONES DE DESARROLLO Y CRECIMIENTO. LUEGO DOMINA EL ESTRADIOL Y ASÍ AUMENTA LA ACTIVIDAD UTERINA ESPONTÁNEA Y SE COMPLETA LA MADURACIÓN DEL CUELLO HASTA QUE ESTE SE BORRA Y COMIENZA A DILATARSE PROVOCANDO EL ESTÍMULO REFLEJO NECESARIO QUE PRODUCE LA PUESTA EN MARCHA DEL SISTEMA HIPOTALAMO-HIPOFISARIO QUE AUMENTA SU PRODUCCIÓN DE OCITOCINA QUE PERFECCIONA Y COMPLETA LA EXPULSIÓN DEL CONTENIDO UTERINO.

Csapo y otros (1,4,5) han agregado a los factores hormonales que acabamos de comentar otro factor, que es la relación entre el volumen uterino (VU) y el área placentaria intrauterina valorada como dominancia del factor hormonal progesterona (PP). Estos autores consideran que a medida que

aumenta el volumen uterino la relación con la progesterona placentaria va disminuyendo y por lo tanto la acción bloqueante de la progesterona cae, relación que provocaría el aumento de la actividad uterina. A esta concepción, que en algunos aspectos es correcta, le falta explicar cuál es el intermediario que desencadena esa actividad uterina y que de acuerdo a nuestras comprobaciones es el  $17\beta$  estradiol y que estaría ubicado en la concepción de Csapo y otros en la posición que pasamos a describir. Al comienzo de la gestación el volumen uterino VU, es inferior a la dominancia de la progesterona placentaria PP, y lo mismo es inferior la acción del  $17\beta$  estradiol bloqueada por aquella E, de donde lo podemos expresar con la ecuación siguiente:

$$\frac{VU.E}{PP} = K < 1$$

donde k es una constante de actividad uterina espontánea; a medida que avanza la gestación el volumen uterino crece más que la zona placentaria por lo cual disminuye la acción bloqueante de la progesterona y asimismo deja más libre algunas de las acciones del  $17\beta$  estradiol

$$\frac{VU.E}{PP} = K = 1$$

este fenómeno de disminución de la actividad bloqueante de la progesterona placentaria en relación al volumen uterino y la acción del  $17\beta$  estradiol se hace mucho más evidente a medida que se acerca la fecha probable del parto y la ecuación se transforma en

$$\frac{VU.E}{PP} > 1$$

es decir que queda liberada la acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol y de maduración del cuello uterino favoreciendo el volumen uterino que se produzca este efecto hallándose entonces en la INICIACION DEL TRABAJO DE PARTO sin que la ocitocina hasta este momento haya desempeñado algún papel conocido hasta la fecha pero que lo hará en seguida de la siguiente manera y así lo muestra la siguiente ecuación

$$\frac{VU.E}{PP} = K > 1 + O$$

Donde O es ocitocina y significa que nos hallamos en franco trabajo de parto.

Queda de esta manera demostrada la importancia fundamental y decisiva de la acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol y de maduración del cuello uterino, los dos factores que faltaban aclarar en el mecanismo de iniciación del trabajo de parto, hecho transcendental en la fisiología de la reproducción.

De los hechos descriptos se desprende una conclusión de gran importancia de un mecanismo local hormonal feto-placentario responsable de la iniciación del trabajo de parto. Ese mismo mecanismo hormonal feto-placentario es el que dirige el crecimiento armónico del útero y su lecho vascular con repercusión directa sobre la madre que debe adaptar su hemodinámica a las exigencias del mismo. Este aserto está ampliamente corroborado por el conocimiento de las múltiples acciones metabólicas del estradiol y la progesterona.

La acción ocitócica del  $17\beta$  estradiol y de maduración del cuello uterino inicia el trabajo de parto una vez que se libera de la acción bloqueante de la progesterona y esto ocurre cuando el feto está maduro y en condiciones de hacer frente a la vida extrauterina. Hasta este momento la ocitocina no desempeña ningún papel aparente y aparece en escena cuando los estímulos de origen feto-placentario-uterinos, en especial el borramiento del cuello provocan en la madre un aumento de la secreción de ocitocina que perfecciona y ayuda a la salida del que va a ser recién nacido.

De acuerdo a estos conceptos, que parecen demostrar la importancia del equilibrio cambiante hormonal en la zona placentaria, responsable de la mayor o menor actividad uterina, sería discutible o inseguro la existencia de los marcapasos del músculo uterino localizados según algunos cerca de ambos cuernas uterinos.

La iniciación del trabajo de parto y la preparación previa del útero estaría bajo la dominancia de la actividad mayor o menor de la función hormonal en la zona placentaria que es de donde partirían los estímulos iniciales de la contracción uterina. Es probable que en franco trabajo de parto, bajo la acción de la ocitocina, se establezca recién el triple gradiente descendente y no antes.

Además, demostrado que la maduración del cuello uterino esta bajo la dependencia de los estrógenos regulados por la progesterona y que no hay relación directa entre la actividad uterina del parto y las modificaciones biológicas del cuello es dable pensar que deben existir distocias por cuellos incompletamente maduros, distocias por perturbaciones de la contracción uterina y distocias complejas cuando ambos factores están perturbados. Esto significa que convendría revisar el capítulo de las distocias de contracción a la luz de estos nuevos conocimientos.

Otro hecho a destacar y asimismo de fundamental importancia práctica es la interpretación y aplicación de la inducción médica al parto.

Reconocido y demostrado que el 17  $\beta$  estradiol es por su acción ocitócica mediana y de maduración del cuello uterino la hormona responsable de la iniciación del trabajo de parto resulta incorrecto iniciar cualquier inducción médica sin preparar previamente al útero bajo la dominancia de la progesterona placentaria con la dosis adecuada del 17 $\beta$  estradiol, eslabón fisiológico de enlace entre el útero en reposa y el útero en franco trabajo de parto. Pero es preciso y a tenerlo muy en cuenta; muchas gestantes entran en trabajo de parto con la administración del 17  $\beta$  estradiol y sin necesidad de ir seguidas con el agregado de ocitocina y aún más cuando hoy que agregar esta neurohormona las dosis utilizadas son muy inferiores a las que se han utilizado hasta la fecha para llevar a cabo inducciones con ocitocina solamente.

**Queremos terminar diciendo que la acción ocitócica y de maduración del cuello uterino es un fenómeno fisiológico específico dentro del campo de la fisiología obstétrica y es el factor responsable de la iniciación del trabajo de parto en el ser humano dependiente de la función metabólica feto-placentaria.**

Colaboraron en las presentes investigaciones los Dres. Roberto A. Votta, Héctor Baleiron, Esteban Montuori, León Fisch, Ulrico Lerner, Marcos Glauberman y Héctor Nemirovsky, Wenceslao Rabow y Ricardo Schwarz (h).

#### A D D E N D U M

Los resultados obtenidos por nosotros con el uso del estradiol y la progesterona sobre la contracción uterina que acabamos de describir, los últimos hallazgos de Haynes y col. (Acta Endocrinológica, 1964, 45, 297) que demuestran que el estradiol administrado es metabolizado en forma distinta por el feto que lo sulfurila y la placenta que lo deja en estado libre, la modificación de la relación estradiol-progesterona al final de la gestación que aumenta a favor de los estrógenos nos permiten sospechar que la actividad uterina del parto y el comienzo del parto, se inicia al nivel de la inserción placentaria en el útero. No existiría por lo tanto los dos marcopasos que teóricamente se aceptaban hasta la fecha y cuya existencia no ha podido ser demostrada. Además sería posible explicar en algunos casos las distintas formas de dinámica uterina de acuerdo al lugar de inserción de la placenta en el útero. Esta hipótesis es la base de nuevas investigaciones que en la actualidad estamos llevando a cabo.

The lack of knowledge of the physiological mechanisms of the onset of labour has been a long-time obstacle for obstetricians and researchers in this field.

Three hormones are of prime importance in labour: progesterone, estradiol 17  $\beta$  and oxytocin, and three theories (1) have been considered until the present time.

The oxytocin theory presented by Coldeyro-Barcia and coll. (3) at first looked as able to explain the onset of labour, but afterwards this theory presented different drawbacks. It neither explains the cervix ripening nor the premature labour or delivery in the pregnant patient with diabetes insipidus, where it was not possible to demonstrate any increase of oxytocin in the mother's blood during labour.

The progesterone withdrawal theory suggests that the onset of labour could be due to a decrease in progesterone effect, a theory which has been developed at the present time by Csapo and others (1, 4 and 20).

The progesterone blocking theory has many facts in its favour, but the same as the oxytocin theory, it presents different drawbacks.

It was demonstrated that progesterone "in vitro" blocks the oxytocic effect of oxytocin on uterine muscle strip. It was possible in some cases to block the spontaneous uterine activity with high doses of progesterone and gestagens "in vivo".

But, on the contrary, progesterone has failed to prevent in some cases premature labour, threatened abortion or labour at term.

The estrogen/progesterone ratio was based on the assumption that estrogen and progesterone have an antagonistic action on the uterine activity: the estrogens stimulating, the progesterone blocking it.

It has been impossible up to now to demonstrate the stimulating effect of estrogens on the uterine activity, although it is known that this hormone is responsible for the uterine growth and its contractile system. Diczfalussy (1) said in 1962 that there is no evidence for an "oxytocic" effect of the hormone.

These three theories reviewed, we can now present our clinical investigation works which demonstrate that the estrogen/progesterone ratio is the most acceptable theory to explain the onset of labour.

We have demonstrated that a total of 100 to 200 mg. Estradiol 17  $\beta$  administered by i. v. drip in a lapse of 2-3 hours, maintaining a concentration of 4 to 10  $\mu\text{g.}\%$  in plasma provokes a moderate "oxytocic action" on the human full-term pregnant uterus or with dead and retained fetuses (intra-amniotic pressure register). It produces painless or slightly painful contractions,

but the most remarkable effect of estradiol 17  $\beta$  was the ripening of the cervix, which took place in the short term of 3 to 6 hours. This hormone has, moreover, a potentiating action towards oxytocin (11, 12 and 13).

We consider this "oxytotic action" and the cervical ripening of Estradiol 17  $\beta$  a connecting-link between the uterus at rest and the uterus in full labour. The estrogen acts as an oxytotic agent that converts spontaneous uterine activity during pregnancy at term into full labour.

The result determined us to study the progesterone effect on the oxytotic action of Estradiol 17  $\beta$ .

We prepared progesterone microcrystals and injected by i. v. drip at the rate of 100 mg. in one hour.

As soon as we had obtained the oxytotic effect with estradiol 17  $\beta$  we started the i. v. infusion of progesterone to the doses of 200 to 800  $\mu$ g./min. and five minutes later we could register a decrease in the uterine activity and 15 minutes after, a total disappearance of the same. If progesterone is stopped and estradiol 17  $\beta$  continued, uterine activity reappears a while afterwards.

These experiments confirm the results obtained by other authors (9;20) with different progesterone substances, though they do not obtain such an immediate response, notwithstanding the high doses employed. We attribute our results to the particular progesterone used, the large doses similar to physiological blood concentration, and the i. v. via.

Our investigations are in accordance with those of Bengtsson, Csape, Wood and others insofar as progesterone has blocking action on the uterine activity.

The doses employed of estradiol 17  $\beta$  and progesterone give a concentration equal or slightly lower than has the blood in uterine vessels of a full-term pregnant woman.

According to our results, which prove the oxytotic of estradiol 17  $\beta$  and the progesterone blocking effect, we believe the onset of labour to be under the control of a hormonal homeostatic mechanism specially depending on the fetoplacental function. Mother's oxytocin perfects and helps the mechanism of delivery.

Besides its oxytotic action and ripening of the uterine cervix, estradiol 17  $\beta$  has a practical implication in the obstetric field: the medical induction of labour.

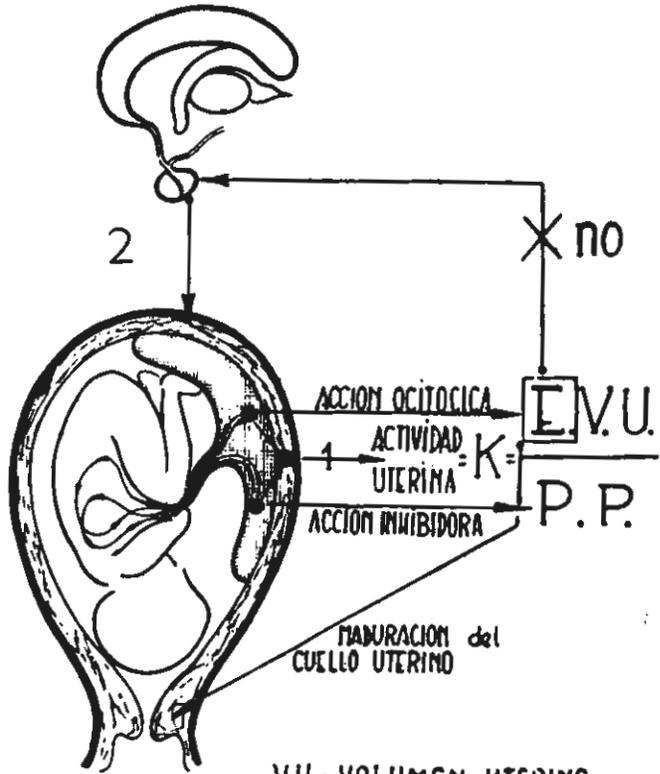
Many cases of induction of labour fail because of an incomplete ripeness of the cervix and a poor uterine spontaneous activity. Estradiol 17  $\beta$  has a specific action in both ways: ripeness of the cervix and spontaneous uterine activity; thus, any induction of labour must be started with an estrogens infusion followed by an oxytocin one when it is necessary.

Sometimes labour starts with only the estradiol  $17\beta$  therapy, another proof of the existence of a local hormonal steroidal mechanism of fetal-placental origin, to stimulate uterine work.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—BENGTSOON, L. ph.; CICZFALUSY, E.; FUCHS, F.: *Endocrinology of Pregnancy and Labour*, Acad. Obst. Ginecol. Scand. 61, Suppl. 1, 1962.
- 2.—BRENNER, W.E.; HENDRICKS, CH.: Effect of medroxyprogesterone acetate upon the duration and characteristics of human gestation and labour; *Amer. J. Obst. & Gynec.*, 83: 1094, 1962.
- 3.—CALDEYRO BARCIA, R.: *Physiology of Prematurity*; J. Macy Found. N. York, 1961.
- 4.—COUTINHO, E.H.: *International Cong. Hormonal Steroids*; Milan, Italia (Mayo 14-19), 72, 1963.
- 5.—CSAPO, A.L.; MATTOS, C.R.; SOUSA FILHO: Placental Location and the character of clinical labour; *Amer. J. Obst. Gynec.* 87: 793, 1963.
- 6.—FIELITZ, C.A.; CABOT, H.M.; BRIVETTE, J.; COCH, J.A.; CALDEYRO BARCIA, R.: Estimación de la ocitocinemia en el embarazo, parto y puerperio de una mujer con diabetes insípida. I Congr. Arg. Endocrinol. Metabol., 20-25 Octubre, Bs. As., 79, 1963.
- 7.—GREIG, M.; CEYLE, M.G.; COOPER, W.; WALKER, J.: Plasma progesterone in mother and fetus in the second half of human pregnancy; *J. Obst. Gynec. Brit. Commonw.*, 69: 772, 1962.
- 8.—KLOPPER, A.; BILLEWICZ, W.: Urinary excretion of oestriol and pregnanediol during normal pregnancy; *J. Obst. Gynec. Brit. Commonw.*, 70: 1024, 1963.
- 9.—KUMAR, D.; GOODNO, J.A.; BARNES, A.C.: *Nature (Lond.)*, 195: 1204, 1962.
- 10.—MANNER, D.F.; SAFFAN, B.; WIGGINS, R.A.; THOMPSON, J.D.; PREEDY, J.R.K.: *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 23: 445, 1963.
- 11.—OERTEL, G.W.; WEST, C.D.; EIK-NES, K.B.: Isolation and identification of estrone, estradiol and estriol in human pregnancy plasma; *J. Clin. Endocrinol.*; 19: 1619, 1959.
- 12.—PINTO, R.M.; VOTTA, R.A.; MONTUORI, E.; BALEIRON, H.: The action of Estradiol  $17\beta$  on the activity of the pregnant Human Uterus; *Amer. J. Obst. Gynec.* 88: 759; 1964.
- 13.—PINTO, R.M.; VOTTA, R.A.; MONTUORI, E.; BALEIRON, H.: Acción del  $17\beta$  estradiol en goteo endovenoso sobre la actividad uterina; *Rev. Soc. Obst. Ginec. Buenos Aires*, 42: 225, 1963.
- 14.—PINTO, R.M.; VOTTA, R.A.; MONTUORI, E.; BALEIRON, H.: Oestrogens and the myometrium; *Brit. Med. J.*; 934, 1963.
- 15.—PREEDY, J.R.K.; AITKEN, E.H.: Plasma-estrogen levels in late pregnancy in the normal menstruating female and in the male; *Lancet* 27, 1, 191, 1957.
- 16.—SALHANICK, H.A.: *Hormones in Pregnancy*; *Cli. Obst. Gynec.* 3: 295, 1960.
- 17.—SHORT, R.V.; ETON, B.: Progesterone in blood 111 Progesterone in the peripheral blood of pregnant women; *J. Endocrinol.* 18: 418, 1959.
- 18.—SLAUNWHITE, W.R.; LANDBERG, A.A.: Phenolic Steroids in human Subjects 111 Estrogens in plasma of pregnant woman; *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 101: 544, 1959.
- 19.—SOMMERVILLE, L.F.: The quantitative determination of progesterone in human plasma; *J. Clin. Endocrinol.* 17: 317, 1957.
- 20.—WOOD, C.; ELSTEIN, M.; PINKERTON, J.H.M.: The effect of progesterone upon uterine activity; *J. Obst. Gynec. Brit. Commonw.* 70: 839, 1963.
- 21.—ZANDER, J.: *Gestagens in Human Pregnancy. Recent progress in the endocrinology of Reproduction*; edited Ch. Lloyd; New York Academic Press, pág. 255, 1959.

# Mecanismo hormonal local de iniciación del trabajo de parto



- 1. Mecanismo local
- 2. Mecanismo general

V.U. - VOLUMEN UTERINO  
E. - ESTRADIOL  
P. P. - PROGESTERONA

T A B L A 1

CANTIDAD DE ESTRADIOL 17 $\beta$  ESTRONA Y ESTRIOL EN SANGRE Y ORINA (En ug.)  
(MANNER Y COL.)

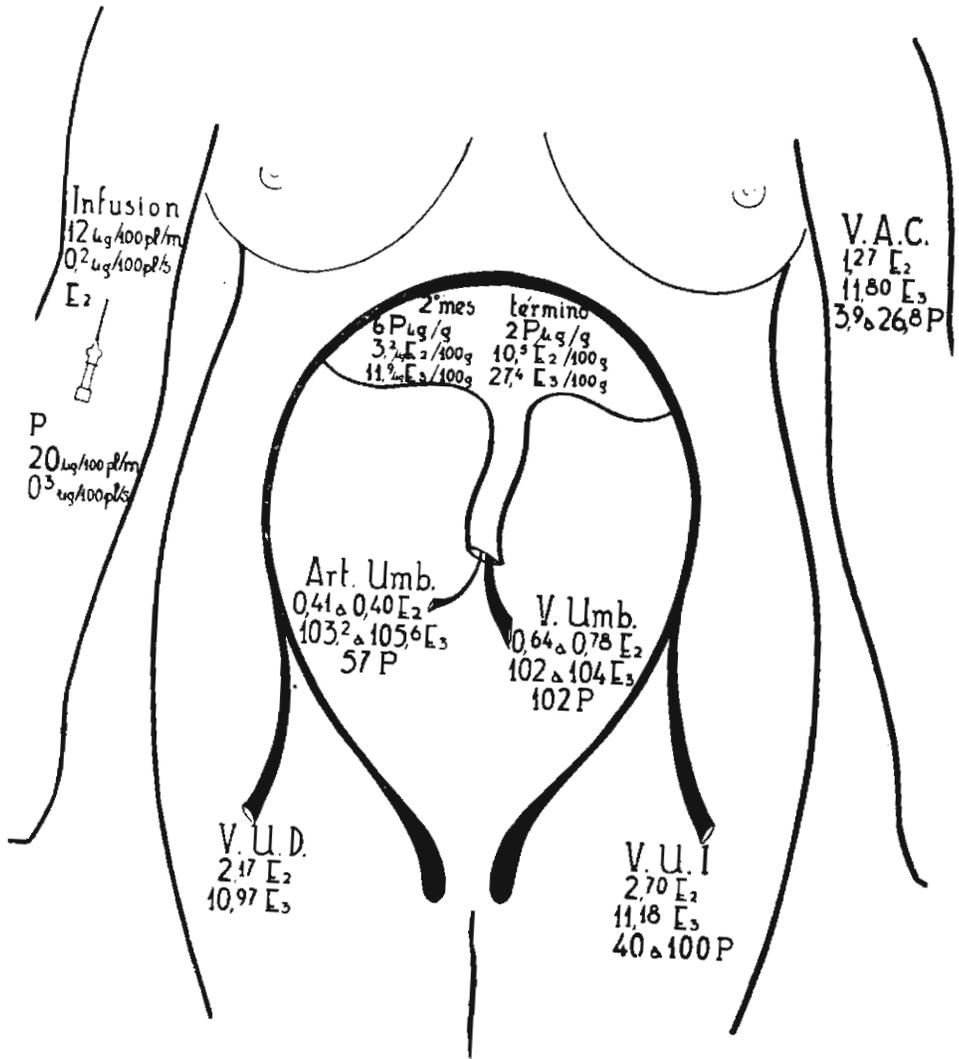
PLACENTA/100 gr.  
PESO HUMEDO  
(17, 21) (en ug.)

|                           | Plasma<br>% | Orina/24 hs. | V. Cubital<br>% | Vena Ut.D.<br>% | Vena Ut.1.<br>% | Vena Umb.<br>% | Art. Umb.<br>% | 5 <sup>o</sup> Mes | Término |
|---------------------------|-------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|--------------------|---------|
| Estradiol                 | 1,27        | 163,6        | 1,25—1,16       | 2,17            | 2,70            | 0,64—0,78      | 0,41—0,40      | 3,2                | 10,5    |
| Estriol                   | 11,80       | 18.106,0     | 8,99            | 10,97           | 11,18           | 102—104,4      | 103,2—105,6    | 11,9               | 27,4    |
| Estrona                   | 5,42        | 486,6        | 3,52—8,36       | 4,32            | 3,83            | 1,94—2,01      | 1,91           | 6,4                | 4,4     |
| Semanas de gesta-<br>ción | 14—27       | 28—35        | 28—40           | 36—40           |                 | 38—42          |                |                    |         |
| Estradiol                 | 1,4         | 1            | 3,3             | 8,2             |                 | 1,2 a 2,9      |                |                    |         |
| Estrona                   | 4,3         | 5,1          | 2,9             | 6,1             |                 | 4,3 a 17,5     |                |                    |         |
|                           | 5,1         | 3,1          | 3,2             | 9,3             |                 | 2,6 a 10,3     |                |                    |         |
| (11; 15; 16; 18; 19)      |             |              |                 |                 |                 |                |                |                    |         |

CANTIDAD DE PROGESTERONA ug./plasma

PLACENTA/gr.

|                          | Plasma<br>Periférico | Vena Uterina de<br>Inserción Placentaria | Vena Umbilical | Art. Umbilical | 2 <sup>o</sup> Mes | Término |
|--------------------------|----------------------|--|----------------|----------------|--------------------|---------|
| Progesterona<br>(17; 21) | 3,9—26,8             | 5 a 10 veces más                         | 102            | 57             | 6 ug               | ug.     |



### REFERENCIAS

E<sub>2</sub>: Estradiol } en placenta:  
 E<sub>3</sub>: Estriol }  $\mu$ g/g y 100g  
 P: Progesterona } en plasma:  
 }  $\mu$ g/100ml

V.U.D.: Vena Uterina Derecha  
 V.U.I.: Vena Uterina Izquierda  
 VAC: Vena ante cubital

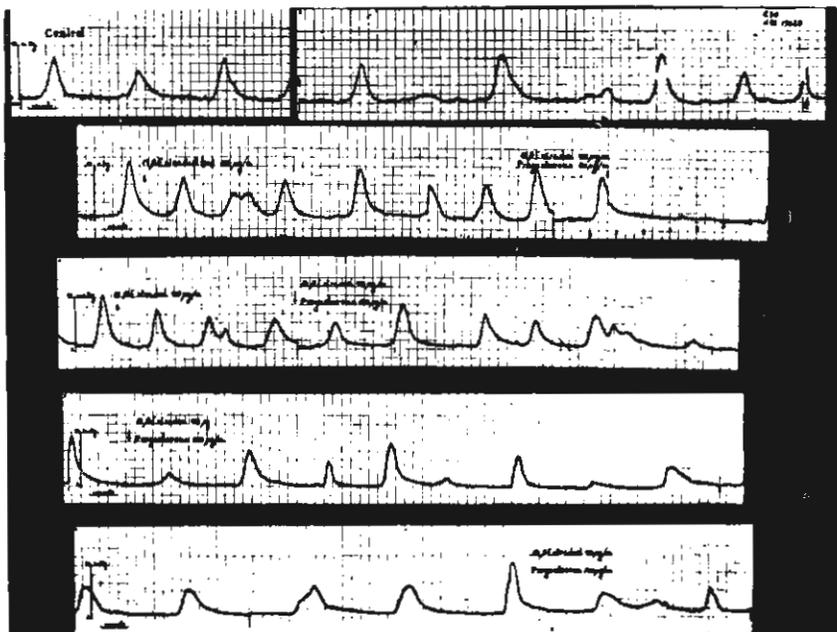


Fig. 2 En este gráfico puede observarse en la primera y segunda parte la actividad uterina espontánea y a continuación la acción ocitócica del 17 estradiol, a continuación la acción bloqueante de la progesterona

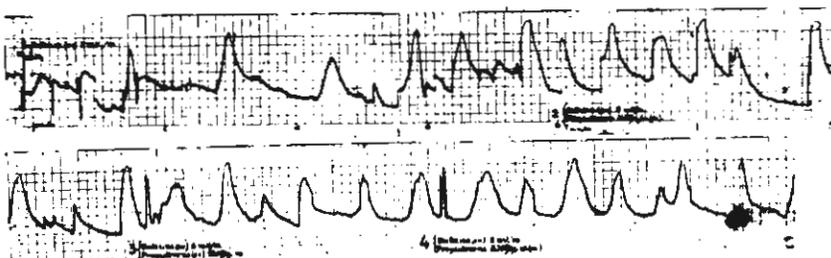


Fig. 3 En este gráfico puede observarse que la progesterona en este caso ha tenido escasa acción sobre el efecto ocitócico de la ocitocina.

1- Ocitocina: 2mU/m  
2- Ocitocina: 2mU/m  
Progesterona: 1600 ug/m

3- Ocitocina: 2mU/m  
Progesterona: 1600 ug/m  
4- Ocitocina: 2mU/m  
Progesterona: 2000 ug/m