

59
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE LA FUNCION
DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL PROCESO
DEL PARTO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

NOE DIONICIO OCHOA SANTANA

DIRECTORES DE TESIS:

M.V.Z. MARICELA ORTEGA VILLALOBOS

M.V.Z. ADALBERTO DURAN VAZQUEZ



CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
- Importancia del estudio de las prostaglandinas	1
- Descubrimiento de las prostaglandinas	2
- Bioquímica	3
- Origen tisular	5
VARIACION DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE PROSTAGLANDINAS	6
- En diferentes fases del ciclo estral	6
- Durante la gestación y el parto	7
FACTORES QUE FAVORECEN LA MODIFICACION DE LA PRODUCCION DE - PROSTAGLANDINAS	12
- Aumento de corticosteroides fetales	12
- Disminución de progesterona	19
- Aumento de estrógeno	23
EFFECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE ALGUNAS DE LAS ESTRUCTURAS - ANATOMICAS INVOLUCRADAS EN EL PARTO	26
- Ovario	26
- Miometrio	28
- Hipotálamo	36
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFIA	46

INTRODUCCION.

- Importancia del estudio de las prostaglandinas.

Desde su descubrimiento a principios de siglo, las prostaglandinas (PG) han sido objeto de una gran variedad de estudios, como resultado de éstos, a la fecha se les ha clasificado en diferentes tipos con base en sus características bioquímicas. Actualmente las PGE se sintetizan artificialmente para ser utilizadas como sustancias terapéuticas en diferentes padecimientos, entre los que se pueden señalar: el síndrome del niño azul, enfermedad vascular periférica, úlceras gástricas, sangrado intestinal, asma e hipertensión. (43,89).

En Medicina Veterinaria, cabe destacar que las prostaglandinas, han sido estudiadas sobre todo en lo que se refiere a la fisiología de la reproducción y han sido utilizadas con el fin de incrementar la eficacia productiva de los animales domésticos.

Esos estudios comenzaron cuando se observó que la prostaglandina P_2 alfa (PGF_2 alfa) era capaz de interrumpir la preñez en vacas, y se compararon entonces las habilidades del 17-Beta estradiol, y de la PGF_2 alfa, para la inducción del aborto durante la primera fase de la gestación en vacas preñadas (41,68).

Esto a su vez dio lugar al concepto de que la PGF_2 alfa, puede considerarse como hormona tomando en cuenta el sentido clásico de la palabra, como lo demuestran los experimentos realizados en ovejas, en las cuales, al final del ciclo estral se incrementa notablemente la concentración de PGF_2 alfa en la sangre venosa proveniente del útero, de tal manera que al llegar al ovario, se disminuye la actividad secretora de progesterona del cuerpo lúteo, induciéndose así la presentación de un ciclo nuevo. (7,11,28,39,109)

Mediante la administración de PGF_2 alfa, se puede sincronizar un hato bovino en su presentación del estro, lo cual se logra debido a que se interrumpen los ciclos estrales, de tal forma que se acortan en algunos animales, coincidiendo con el estro del resto del hato. Esto ofrece ventajas desde el punto de vista del manejo reproductivo, ya que permite reducir al mínimo las visitas de Médico Veterinario o técnico inseminador, así como obtener nacimientos en fechas muy cercanas, de tal suerte que el manejo de las terneras y comercialización de los terneros pueden resultar mas económicos. (116,150).

La PGF₂ alfa puede ser usada en varios esquemas para el control del estro en diferentes animales, porque es capaz de estimular los mecanismos de control fisiológico que causan la regresión lútea (41,167,173).

Los ejemplos señalados hasta aquí nos dan una idea de la importancia clínica y zootécnica que tienen los efectos conocidos de las PGs. Sin embargo, — muchas de sus acciones se encuentran aún en proceso de investigación, y se requiere tiempo y difusión de los avances, para que éstos puedan ser aplicables de manera práctica por el Médico Veterinario.

En este estudio se presentarán los aspectos centrales de los trabajos de investigación que ligan los efectos de las PGs, al proceso fisiológico de parto el cual, a pesar de su importancia pecuaria, no es conocido de manera completa, ignorándose hasta la fecha no solo el principal factor desencadenante, sino la participación precisa de los eventos nerviosos y endocrinos que han sido relacionados con él.

El presente trabajo pretende dar a conocer de una manera organizada las acciones de las PGs, relacionadas con el proceso del parto, señalando los aspectos básicos de la participación de estas hormonas, como son: bioquímico, tejidos de origen, otras hormonas relacionadas y órganos blanco.
—Descubrimiento de las prostaglandinas.

Desde 1907, se demostró la presencia de un factor vasodepresor en la próstata del perro y el toro. (166,175). Se realizó además un trabajo para probar la influencia del fluido seminal en el útero humano, y los autores reportaron que el semen humano, causaba tanto relajación como estimulación del útero (167, 172).

En el mismo estudio se preparó un material purificado de la próstata, — el cual demostró tener un ácido graso, con potente efecto estimulador de los músculos uterino e intestinal; así como de presentar un efecto vasodepresor. (33, 104,167).

En la década de los años 30, tres laboratorios en forma independiente, — describieron una actividad contráctil del músculo liso uterino, por acción de una sustancia derivada del semen, a la que se le denominó "prostaglandina"; ya que se asumió que su origen se hallaba en la próstata. (104,114,167).

Se encontró, sin embargo, que la prostaglandina del semen se producía - principalmente en la vesícula seminal (104,166,174).

En los años 60 se demostró que la actividad prostaglandínica derivaba de varios compuestos, y llamaron a los dos primeros E y F (PGE y PGF) debido a sus respectivos solventes de partición es decir, éter y fosfatos. Actualmente se han identificado nueve grupos de PGs: PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF alfa, PGF beta, PGG y PGH (167,168,176).

- Bioquímica.

Las PUs se encuentran en forma natural como ácidos grasos insaturados con mucha actividad biológica. (71). Estos son derivados de los ácidos grasos esenciales linoléico y araquidónico. (36,82). Las PGs tienen 20 átomos de carbono, un anillo ciclopentano, dos bandas alifáticas y un grupo carboxilo terminal, - del hipotético precursor "ácido prostanoico" (168,176).

Probablemente muchas si no todas, las acciones de las PGs, en sistemas biológicos, son mediadas por sistemas cambiantes de los nucleótidos cíclicos: AMPc (3,5 monofosfato cíclico de adenosina) y GMPc (3,5 monofosfato cíclico de guanidina) (33,80).

Desde el punto de vista bioquímico, las PUs derivan de una serie de metabolitos oxigenados de ciertos ácidos grasos no saturados, son ácidos carboxílicos formados por un anillo central y dos cadenas con longitud de 7 a 8 carbonos (169,178).

La presencia de uno, dos o tres dobles enlaces en las cadenas laterales de las prostaglandinas, determina la pertenencia a una u otra serie. Además, poseen varios substitutos oxigenados, los cuales establecen el tipo de PG (25).

La estructura básica común de todas las PGs, conocida como ácido prostanoico, consiste en un anillo pentanoico con dos cadenas laterales y alifáticas, (71,84).

Existen nueve grupos de PGs, que con excepción de los grupos E y F inicialmente descubiertos, son designados de manera arbitraria por las letras comprendidas entre la A y la I, por orden alfabético (169,184). Las PGs difieren unas de otras por las substituciones entre los carbonos 9 y 11. Los dos epímeros de los grupos F se designan PGF₂ alfa y PGF beta.

Las PGs G y H son intermediarios endo peróxidos de vía corta en la formación de todas las demás PGs (36,183). Con excepción de la PGG, la cual tiene una sustitución en el carbono 15, las PGs restantes tienen un grupo hidroxilo en esta posición; además todas las PGs tienen un doble enlace Δ^{13} . (51,160).

Las posiciones más importantes son la C-9 y la C-11 en el anillo, y la C-15 en las cadenas laterales (36,50,161). Casi todas las PGs biológicamente activas presentan un grupo hidroxilo en C-15 y un doble enlace en C-13 (168,186).

Algunas PGs como las del grupo E, contienen a los radicales 11 alfa hidroxilo y 9 ceto, en el anillo 5 (55,113).

Cada grupo de estos compuestos, excepto PGI, puede ser clasificado en una de tres series, designadas por los números 1, 2 y 3, después de la designación del grupo. Este subíndice indica el número total de dobles ligaduras en las dos cadenas laterales de la molécula de PG y refleja el hecho de que estos compuestos pueden ser sintetizados de tres distintos ácidos eicosanoicos que difieren a su vez en el número total de dobles ligaduras presentes. La serie 1, deriva del ácido 8,11,14 eicosatrienoico (ácido dihomo-gammalinoleico), la serie 2, al parecer la más abundante en el hombre, deriva del ácido 5,8,11,14 eicosatetraenoico; la serie 3 deriva del ácido 5,8,11,14,17 eicosapentenoico. La PGI, solo existe en las series 2 y 3; ya que requiere el doble enlace Δ^5 para su síntesis (168,188, 191).

Las sustituciones en el anillo pentánico, parecen responsables de las actividades cualitativas de los diferentes grupos, en tanto que el enlace Δ^{13} y el radical hidroxilo del carbono 15 son necesarios para una completa actividad (55,151).

El ácido graso poliinsaturado precursor de la serie 2 de PGs que resulta la más importante desde el punto de vista farmacológico, es el ácido araquidónico. (33,132). La ciclooxigenasa cataliza la reducción del ácido araquidónico hasta PGH_2 que es un camino común en la producción de PGF_2 alfa y otras PGs (168,169,179).

Los ácidos grasos precursores de las PGs se localizan unidos a la membrana de la célula, en forma esterificada en sus fosfolípidos; antes de iniciarse la biosíntesis de la PGs, deben ser liberados por medio de una fosfolipasa-

(25,126). Se sabe de varios estímulos hormonales, nerviosos, mecánicos y químicos que facilitan esta liberación (71,92).

El primer paso para convertir los ácidos grasos libres en PGs consiste en introducir al oxígeno en C-9 y C-14 (168,180). Estos dos sustitutos tienen su origen en la misma molécula de oxígeno y los primeros compuestos que se forman en esta reacción de oxigenación, son los endoperóxidos PGG y PGH, los cuales pueden inducir una agregación plaquetaria muy poderosa. La reacción de oxigenación por medio de la cual se forman estos compuestos, es catalizada por medio de la enzima "ácido graso ciclooxigenasa" (93,101).

Los endoperóxidos PGG₂ y PGH₃, se convierten en diferentes compuestos, entre los cuales se cuentan las PGs clásicas PGE₂, PGF₂ alfa y PGD₂; los tromboxanos, el ácido C-17 monohidroxido (HHT), el malondialdehído y la prostaciclina (PGI₂) (93,98,168).

- Origen tisular.

Los principales tejidos productores de PGs, corresponden a: próstata, vesícula seminal, ovario, endometrio, amnios, cerebro, nervio, intestino, grasa, pulmón, riñón, glándula adrenal, hígado, páncreas, corazón, iris y timo (167, 181,185). La PGI₂ es formada principalmente en el tejido pulmonar, PGF₂ alfa y PGD₂ son sintetizadas también en el pulmón humano. Varias PGs son producidas a lo largo del aparato digestivo, siendo unas de las principales: PGI₂, PGE₂ y PGF₂ alfa (168,182,187).

VARIACION DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE PROSTAGLANDINAS.

- En diferentes fases del ciclo estral.

Se ha encontrado que a lo largo de la vida reproductiva de las hembras de los animales domésticos, se presentan niveles sanguíneos variables de PGs, las cuales dependen de varios factores, como son: especie, edad, estado reproductivo, fase del ciclo estral, interrelaciones con otras hormonas incluyendo diferentes PGs entre sí y algunos otros factores que se irán mencionando más adelante al señalar su importancia en el momento del parto.

Pequeñas pero significativas elevaciones en la concentración de POF, han sido observados en la vena úteroovarica, entre los días 6 y 12 del ciclo estral de la oveja (123,144,162). Estas elevaciones son todavía mayores entre los días 13 y 15, al incrementarse la producción uterina de POF, la cual empieza antes y continúa a través del período de regresión del cuerpo lúteo (26,35,70). La elevación en la producción de POF, se manifiesta en la vena úteroovarica, como 13-14-dihidro-15-oxo-POF₂ alfa (POF₂ alfa), el más importante metabolito circulante de POF₂ alfa en la sangre periférica (131,133,141).

Los mayores niveles de POF en la vena úteroovarica, son vistos durante la regresión del cuerpo lúteo y al final de la caída de la progesterona plasmática. Similarmente, una mayor liberación de POF es asociada con la caída de la progesterona plasmática producida por una inyección de un análogo luteolítico de POF₂ alfa a la mitad del ciclo estral (23,27,28).

Como ya se mencionó, algunos factores que modifican los niveles plasmáticos de PGs, son distintos en cada especie animal; en ovejas ovariectomizadas no preñadas, tratadas con progesterona, pudo detectarse la actividad de la sintetasa de PG mientras que una administración exclusiva de estradiol fue insuficiente para incrementar los niveles de PGs (62,94).

Si bien la administración de progesterona sola incrementa la síntesis de POF y su liberación de las cárdulas uterinas de la oveja, la adición de estradiol estimula en el sistema un significativo aumento en la producción de POF caruncular (123,130). Esto se refleja en el incremento de la concentración de POF₂ alfa en la sangre periférica (65,105). El papel de la progesterona es para

déjico, si bien es posible incrementar la capacidad de la sintetasa de PG en el tejido uterino, un descenso en su concentración plasmática en animales preñados o no, provoca la liberación de PGs (79,104).

Dentro del ciclo estral de la mayoría de las especies domésticas, el cuerpo lúteo juega un papel importante en los niveles cambiantes de PGs, y esto se debe a su capacidad de síntesis de progesterona, ya que como hemos señalado, dicha hormona interviene en la liberación de PG (12,15,17).

Entre los días 14 y 16 del ciclo estral de la oveja, los niveles plasmáticos de PGF en la vena dierovarica resultan determinantes para la regresión o permanencia del cuerpo lúteo (2,5,7,10,13,123).

Se ha reportado que en la yegua, la liberación lútea o endometrial de PGF "in vitro", fue mayor durante la fase lútea del ciclo (86,108). Sin embargo, otros reportes establecen que el cuerpo lúteo y el endometrio muestreados en los días 15 y 16 del ciclo, no sintetizaban cantidades considerables de PGF a diferencia de estos mismos tejidos muestreados los días 7 y 8 (88,90,93,112).

Otra hormona relacionada con la síntesis, liberación y funciones de algunas PGs, es la oxitocina. Algunos investigadores mencionan un incremento en la concentración de PGF plasmática en la vena cava posterior de vaquillas, después del tratamiento con oxitocina, en los días 2 y 3 del ciclo estral, pero no encontraron efectos en la duración del ciclo (111,123,143).

- Durante la gestación y el parto.

Dos de los momentos más importantes en los que se pueden medir variaciones de los niveles de PGs en la sangre, son la gestación y el parto; ya que es en estas fases reproductivas en donde las PGs se encuentran en gran actividad. En un trabajo realizado en conejos, se demostró la formación de PGs a través de ciclooxigenasa, usando un tubo de ventilación de oxígeno y probando en 5 tejidos durante el último trimestre de la gestación (104,127).

Antes de analizar los resultados de trabajo mencionado, habría que aclarar el papel de la enzima ciclooxigenasa; esta enzima cataliza la conversión del ácido araquidónico a PGH_2 , que es el compuesto intermediario en la producción de PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 (prostaciclina), y de tromboxanos (ver capítulo de bioquímica) (167,187).

La actividad de la ciclooxigenasa fue medida en preparaciones microsoma-
los de cuatro tejidos fetales y de útero de coneja a los 20,24,28 y 30 días
de gestación (104,145).

En los tejidos medidos en el día 20, la actividad de la ciclooxigenasa,
fue 6 veces muestreada en la placenta, y otros tejidos. La placenta tuvo consi-
derablemente grandes actividades de ciclooxigenasa, como ningún otro tejido, --
excepto el amnios fetal de 30 días. El análisis de variancia indicó una dife-
rencia significativa en cada tejido ($P < 0.001$), la actividad de ciclooxigenasa
se aumentó de 6 ± 2 , a 228 ± 51 U/g. de tejido amniótico. El tejido placen-
tario de 30 días de gestación y que pesaba 1.6 g. contribuyó al 60% del total
de la actividad de ciclooxigenasa (62,132).

El incremento de la actividad de ciclooxigenasa, probablemente refleja
el aumento de la habilidad de varios tejidos para la síntesis de una o varias
PGs (104). Estos datos apoyan la idea de que la producción de PGs en tejidos
intrauterinos cambian tanto cuantitativa como cualitativamente durante la ges-
tación (37,146). La PGE es el producto de mayor producción en los diferentes
tejidos intrauterinos en varias especies (62,104,119).

Los picos máximos de un tipo específico de PG (PGF_2 alfa) se observan en
el momento preciso del parto en la oveja, desencadenados por diferentes facto-
res, y a su vez esta PG provoca otros efectos (123,148).

En la oveja se ha observado un aumento de PGF_2 alfa en la sangre de la -
vena uterina en las 24 h anteriores al parto; la fuente puede ser la placenta
o el endometrio (166,189). Los niveles úteroováricos permanecen constantes--
hasta las 48 h. anteriores al parto, cuando ocurre un incremento exponencial
y se alcanza una máxima concentración al momento mismo del parto (14,37,45,-
140).

Durante la fase avanzada de la preñez, en los ovinos se ha descrito un
incremento de la concentración de PGF_2 alfa en los cotiledones maternos, que -
es acompañado por un pico en la concentración en el miometrio, pero no en los
cotiledones fetales. (123,142). En contraste, otros investigadores tienen re-
portes del incremento de PGF_2 alfa y $PGFM$ en los cotiledones fetales, y de la
elevación de PGE, particularmente en los cotiledones fetales al final de la -

preñes.(2,5,62,153).

Una forma más de detectar los niveles de PGE₂, es valorar la actividad de los órganos blanco, sobre los que se sabe actúan estas hormonas. El incremento de la actividad miométrial, coincide con la progresiva liberación de PGE₂ en la sangre de la vena úteroovarica en la oveja.(123,154).

Un nuevo incremento mas moderado en la producción de PGE₂, ocurre durante la última media hora antes del inicio del parto y durante la segunda fase de la labor (88,158); Se sugiere, que este realce en la liberación PGE₂, esté relacionado con la liberación de oxitocina materna.(104,138,159).

Si bien el papel de las prostaglandinas en el proceso del inicio del parto no ha sido comprendido en forma precisa, se sabe de la presencia de grandes cantidades de PGE₂ en el plasma de la yegua durante este proceso y que el parto puede inducirse mediante la aplicación de PGE₂ sintéticas y análogos de las mismas. (12,190).

Las mediciones del metabolito de la PGE₂ alfa, fueron reportadas primeramente en la yegua, durante la fase final de la preñez y en el parto.(23,86).

La PG endógena y sus componentes metabólicos, se incrementaron en la circulación periférica durante el parto natural en mujeres, animales domésticos y de laboratorio.(137). La PGE₂ alfa se incrementa en fluido amniótico antes y durante el parto en mujeres.(149,157).

Como mencionamos anteriormente, no solo la madre participa en la producción de PGE₂, sino que también el feto desde su etapa de blastocisto, elabora y metaboliza algunas PGE₂.(166). Recordemos que el blastocisto es la etapa embrionaria que prosigue a la etapa de mórula, y que se forma a los pocos días de fecundado el óvulo, variando algunos días según la especie animal,(6-8 en la vaca, 6-7 en la yegua, borrega y cabra, 5-6 en la cerda y 2-3 en la coneja).(128). En la etapa de blastocisto, el índice metabólico aumenta en todas las especies estudiadas.(21).

Se ha reportado la presencia de PGE₂ en gran cantidad en los días 6 y 7 del blastocisto de conejo; este blastocisto tiene la habilidad de no solamente sintetizar PGE₂ sino también secuestrarlas del medio externo y almacenarlas en una forma no metabolizada.(7,14,21,37).

La observación de cambios en la concentración de PGM en la sangre periférica de la mujer refleja cambios en la concentración de PGP₂ alfa. En la Fig. 1, se presentan los niveles plasmáticos de 15-oxo-13-14-dihidro-PGP₂ alfa y de PGP₂ alfa medidos en mujeres alrededor del parto normal; puede notarse un mayor aumento del metabolito de PGP₂ alfa que la propia PGP₂ alfa conforme avanza el tiempo de gestación y que se hace particularmente marcado aproximadamente 2 h. antes del parto (22,75). Sin embargo, algunos autores manejan la posibilidad de que sea la PGM y no la PGP₂ alfa la que desencadena el mecanismo del parto en la mujer (75,86).

Existen evidencias, también en la mujer, de que los niveles de PGM y no los de PGP₂ alfa, se elevan significativamente en relación con la concentración uterina (75,86).

Durante los últimos meses de la gestación de la mujer, los niveles plasmáticos de PGM fueron menores a los 70 pg/ml. y se elevaron notoriamente durante las 5 h. precedentes al parto, relacionándose directamente con la relajación cervical uterina (99,131).

La concentración de PGP₂ alfa medida en la sangre periférica de 5 yeguas, resultó baja antes del parto. En dos de los animales se efectuó la medición una semana antes del parto y durante la fase de expulsión, encontrándose que en esta última los niveles de PG se incrementaron rápidamente y llegaron a un máximo de 1.74 ± 0.44 ng/ml (86). También ha sido reportado un marcado incremento de los niveles de PGP₂ alfa en muestras de sangre recolectadas 60 minutos después de parto de la mujer (75).

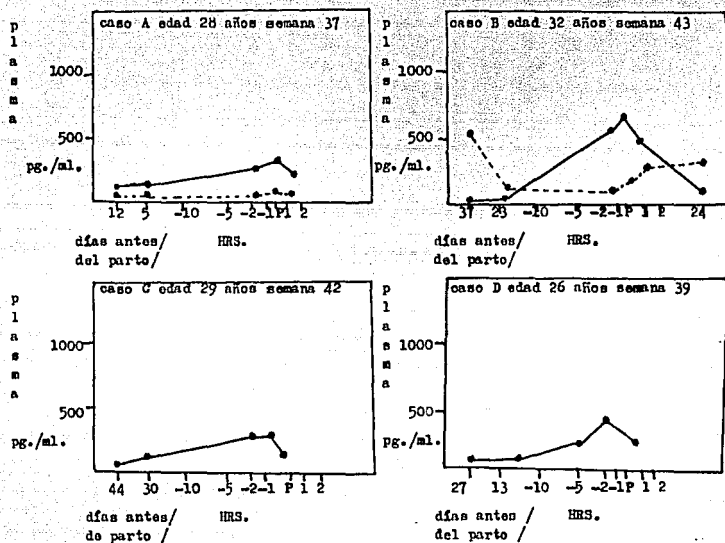


Fig. 1. Niveles plasmáticos periféricos de 15-oeto-13-14-dihidro-POF₂ alfa (—●—) y de POF₂ alfa (-----) medidos antes del parto en contra del tiempo. . Nótese el incremento discreto en los días que preceden al parto y que el nivel máximo se presenta alrededor de 2 h. antes del parto. (75).

FACTORES QUE FAVORECEN LA MODIFICACION DE LA PRODUCCION DE PROSTAGLANDINAS

- Aumento de corticosteroides fetales.

A lo largo del tiempo y a través de numerosos trabajos de investigación se ha pretendido encontrar el evento que desencadena el parto de las diferentes especies animales, el cual no ha podido ser determinado con precisión. Los hechos experimentales parecen indicar que no se trata de un solo evento, sino de varios; que participan en forma y sobre todo en grados diferentes, de acuerdo a variaciones de especie y posiblemente individuales (77).

Entre los principales factores que están involucrados en el inicio del parto pueden ser señalados; la activación del eje hipotálamico-hipofisiario-suprarrenal del feto, la disminución de la concentración de progesterona, el aumento de la concentración de estrógeno y el incremento del volumen uterino, así como la liberación de oxitocina y de PGs (PGF₂ alfa) (166).

Se ha demostrado que con cada uno de los eventos señalados se encuentran relacionados, de una u otra manera las prostaglandinas (167), además de que cada uno de ellos, por sí solo, produce la contracción del miometrio (1,28,40).

Una de las teorías que deriva de los hechos antes mencionados, postula que el incremento en la concentración de corticosteroides causa descenso de los niveles de progesterona, elevación de estrógeno y liberación de PGF₂ alfa (60).

Debemos recordar que los corticosteroides son secretados por las glándulas adrenales, específicamente en sus zonas fasciculada y reticular, las cuales son estimuladas por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), secretada esta por la adenohipófisis la cual a su vez es estimulada por la corticoliberina procedente del hipotálamo (168).

La estimulación hipotálamica puede ser influida por numerosos factores que finalmente llevarían a la secreción de corticosteroides y éstos al desencadenamiento del parto (61).

Al final de la preñez, el eje hipotálamico-hipofisiario-suprarrenal influye en el desarrollo de la actividad tanto interna como externa del feto —

ovino (1) ; Internamente, la maduración del intestino delgado y del pulmón, es grandemente influenciada por las hormonas corticosteroides, mientras que externamente este eje tiene un papel primario en la iniciación del parto en gran número de especies animales (61). Tanto la maduración del intestino delgado como el inicio del parto, son asociados con la secreción fetal de corticosteroides, fenómeno que es muy estudiado en la cabra. (Fig.2) (100,121,122).

Para tratar de corroborar esta teoría se han efectuado diversos estudios, usando métodos serológicos, histológicos, bioquímicos, etc. Uno de ellos se realizó en cabras preñadas, a las que se les tomaron muestras sanguíneas en diferentes momentos de la preñez; así como muestras histológicas de las adrenales fetales, también en diferentes fases de la preñez (61,63). Los dos eventos más significativos notados durante los últimos 12 días de la gestación, fueron; aumento en el volumen de la sexta parte del total de la corteza adrenal, la cual sintetiza glucocorticoides; y la diferenciación en el interior de la zona celular, en el aparato de máxima capacidad esteroidogénica (1,20). Durante este período, la concentración de ACTH plasmática fetal en cabras, se elevó a más del doble y en el momento del parto, la producción de corticosteroides tuvo un incremento de nueve veces (1,8,63).

Como ha sido señalado, dentro de la fisiología del parto, existen muchas controversias en cuanto a los factores desencadenantes y niveles hormonales, antes, durante y después del parto. Sin embargo, parece haber un acuerdo en cuanto a los niveles de estrógeno y progesterona en los momentos cercanos al parto, se sabe por ejemplo que cuando los niveles de progesterona empiezan a decaer, los de estrógeno se elevan. A pesar de ello subsisten dudas en cuanto al papel de estas hormonas en el parto de la yegua (63), e incluso se ha señalado que es esa especie en donde "los cambios en los niveles maternos hormonales no parecen tener una función importante" (166), a pesar de lo cual el mismo autor reconoce la elevación de los niveles de PGF_2 alfa en la sangre periférica de la yegua durante el parto.

En la yegua los niveles de cortisol de la sangre materna y fluidos fetales se elevan al acercarse el parto (135,155); los cambios son dramáticos y al --

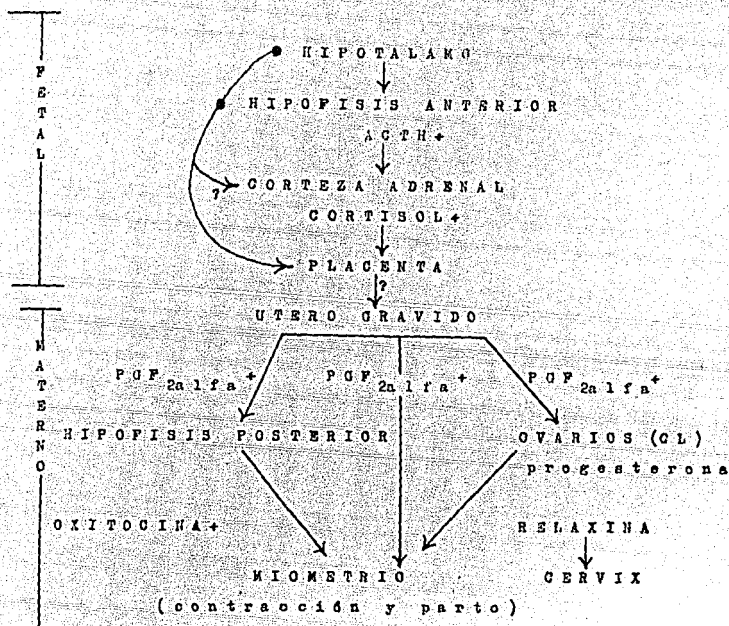


Fig. 2. Secuencia sugerida para los primeros eventos asociados con el parto en la cabra. Las hormonas tienen un efecto estimulador en el área designada con el signo (+); la fase o componente que no se conoce, es indicado con un signo (?). (121).

parecer la maduración del eje hipofisario-adrenal del potrillo y la consiguiente producción de cortisol controlan el parto a través de un mecanismo que no ha sido dilucidado por completo (28).

La relación excelente entre los estrógenos, las prostaglandinas, la progesterona y los corticosteroides ha sido poco estudiada, sin embargo el incremento de los niveles de cortisol fetal en la yegua induce la activación del sistema enzimático placentario, permitiendo que la progesterona sea convertida directamente a estrógeno, con el resultado de una disminución en la concentración de progesterona y una rápida elevación en los niveles de estrógeno, que estimulan el incremento en la producción de PGF_2 alfa y el inicio del parto (28,34,45).

En las ovejas, el mecanismo del inicio del parto, está controlado principalmente por corticosteroides secretados por las adrenales del feto (8,32,37, 57,66), y se ha confirmado la participación de la PGF_2 alfa en el parto inducido por corticosteroides (135).

Otro punto a favor de esta teoría es la observación de algunas patologías, que alteran la duración de la gestación: Se ha notado acortamiento en la gestación en el caso de hiperplasia de las adrenales fetales del bovino (40,47, 49). Se ha observado ocasionalmente un síndrome de gestación anormalmente alargada en vacas Holstein y Guernsey (47), en el cual existe evidencia de que los terneros nacidos padecen insuficiencia adrenal o aplasia de la adenohipófisis.

Ciertos procesos tóxicos en ovinos alimentados con plantas de las especies "Veratrum" y "Salsola", van acompañados de una gestación anormalmente prolongada (85). En estos casos se aprecian procesos degenerativos a nivel de la adenohipófisis y las adrenales del feto (116).

Por otro lado ha sido ampliamente demostrado que en los animales domésticos se produce un brusco aumento de los corticosteroides fetales en relación con el inicio del parto (28). Los niveles de corticosteroides en la cerda, aumentan en forma brusca 48 h. antes del parto, cayendo 48 h. luego del mismo (40). En la vaca, el nivel plasmático de corticosteroides comienza a aumentar 12 a 18 h. antes del parto (57).

Rebatiendo la información anterior, se ha postulado que la elevación en-

los niveles plasmáticos de corticosteroides puede ser un resultado del "stress" asociado con el parto, mas que una causa del mismo (121).

Algunos investigadores han demostrado que tras la infusión de corticosteroides, se produce un notable incremento en los niveles de PGF_2 alfa, lo que trae como consecuencia un aumento de la actividad miométrial de la rata (57).

En mediciones seriadas de sangre de arterias carótidas cambladas crónicamente en dos fetos ovinos al final de la preñez, se demostró la elevación en los niveles plasmáticos de cortisol justo antes del parto (123).

La infusión de ACTH o de cortisol, que es el mayor glucocorticoide en la especie ovina, precipita un parto prematuro, precedido por un incremento en la concentración de corticosteroide en la sangre fetal (60). Las hipótesis más simples que explican estos cambios, señalan que el incremento de la secreción hipofisiaria de ACTH, estimula la producción de cortisol de la adrenal fetal (63). El cortisol a su vez es el mediador que actúa en el sistema enzimático placentario en la oveja, provocando cambios severos, en particular, un incremento en la producción del estrógeno placentario el cual como ha sido indicado, tiende a elevarse agudamente en las últimas horas de la gestación (65).

El incremento estrogénico postulado, ya ha sido encontrado experimentalmente, después de la administración de ACTH o glucocorticoides al feto ovino (30). Este mecanismo explicaría como tal el incremento de la sensibilidad de la adrenal fetal, que ocurre justo antes del parto, así como el incremento de la secreción fetal de corticosteroides (40).

Contrariamente a lo mencionado hasta este punto algunos investigadores reportaron que son los niveles plasmáticos maternos de las PGs los primeros que se incrementan, estimulando directamente la corticosteroideogénesis fetal en el ovino (65), y en la rata (57).

La PGE_2 , pero no la PGF_2 alfa, estimula la liberación de cortisol de la adrenal del feto de la oveja "in vivo" a los 130 días de gestación (60); en esta edad de la gestación, la adrenal fetal ovina es relativamente insensible a la ACTH (73). Esto sugiere que la PGE_2 juega un papel en el control del incremento del cortisol fetal para la adrenal fetal a término (123).

También ha sido demostrada la relación prostaglandina-corticosteroide,

inhibiendo la producción de PGs en la oveja.(71).

En la mujer la concentración plasmática de PG fetal se eleva en los últimos días de la gestación pero esto ocurre después del incremento del cortisol plasmático fetal.(40,57).

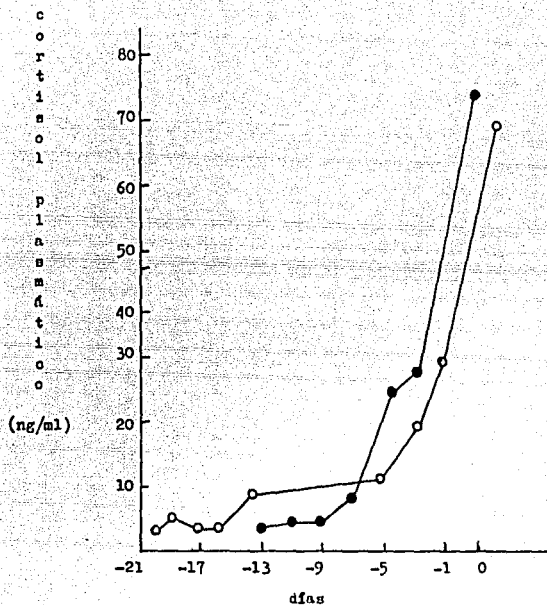


Fig. 3. Niveles plasmáticos fetales de cortisol en los días cercanos al parto de la oveja. El valor final de aproximadamente 70 ng/ml fue obtenido 48 hrs. antes del parto y probablemente no represente los auténticos - valores máximos. (123).

CORTISOL FETAL. (○—○)

CORTISOL MATERNO. (●—●)

- Disminución de progesterona.

En las hembras no gestantes, durante la segunda mitad del ciclo estral, casi toda la progesterona secretada proviene del cuerpo amarillo; sin embargo, las adrenales producen una pequeña cantidad de progesterona (P_4) o compuestos con actividad progesterónica.

Durante la gestación de la yegua, la placenta libera progesterona en forma muy abundante, cerca de diez veces la cantidad normal mensual, específicamente en la segunda mitad de la gestación (28,64,135,140). Se ha observado que la concentración de P_4 plasmática tiende a una elevación inicial de 8 a 15 ng./ml. entre los días 15 a 12 después de la ovulación, declinando parcialmente en los días 30 a 35. Una segunda elevación de 8 a 25 ng./ml. ocurre entre los días 30 a 45, la cual coincide con la formación del primer cuerpo lúteo, que pasará a ser el cuerpo lúteo secundario, cuando aparezcan los folículos luteinizados que se desarrollan en los ovarios de la yegua entre los días 40 y 150 de la gestación. Más allá del día 150, los niveles de P_4 declinan hasta 1 a 4 ng./ml., antes de una tercera elevación, la cual comienza entre los días 30 y 60, antes del parto y continua en forma moderada hasta éste (116).

La P_4 es secretada por los ovarios de la mujer en cantidades mucho mayores que los estrógenos, pero su potencia por unidad de peso es mucho menor que la de éstos. (76,81). Esta hormona juega un papel muy importante durante la gestación, de hecho gracias a ella se mantiene la preñez.(4). Sin embargo, según algunos investigadores, al momento del parto podría tener una gran significancia, ya que por ejemplo, la P_4 plasmática mantiene "in vitro" una correlación negativa con la liberación endometrial de POF, aún cuando no sucede lo mismo con la producción lútea (18,31).

La liberación de POF endometrial "in vitro" se incrementa por los días 12 a 16 del ciclo estral en la cerda, en conjunción con un decremento de la P_4 plasmática durante algún intervalo de tiempo (4,90).

Como mencionamos en el párrafo anterior y veremos más adelante, la relación P_4 :PGs, puede variar en relación a diferentes factores como son: especie animal, tipo de PG, origen tisular u órgano blanco (28). Los cambios de P_4 plasmática durante la primera mitad de la preñez, reflejan directamente la —

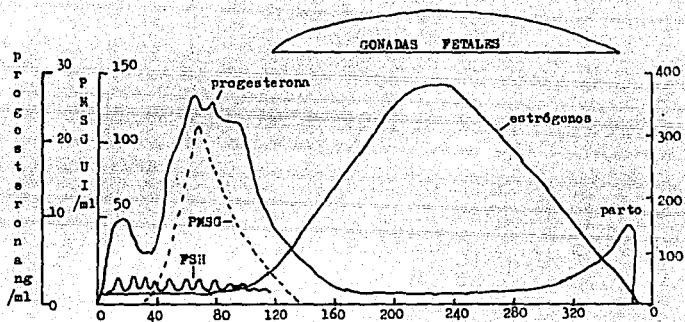


Fig. 4 Eventos hormonales durante la preñez en la yegua.(116). Se observa que los niveles plasmáticos de progesterona tienen 3 fauces de elevación, a diferencia de lo que ocurre en otras especies.

función ovárica materna (71). En la yegua, la P_4 es secretada inicialmente por el cuerpo lúteo primario, y después del día 35 también participa el cuerpo lúteo accesorio, formado bajo la influencia combinada de las hormonas estimulantes de los folículos (FSH) y la gonadotropina del suero de yegua preñada (USYP) (71,139).

En el cobayo y la rata, la P_4 agregada "in vitro", decrece la actividad de PGE y PGF (43,95,118) Otros autores mencionan que son las PGs, las que provocan la caída en los niveles de P_4 actuando como luteolisininas (2,6).

Una inyección de PGF_2 alfa (1 mg./kg.) en los primeros 8 días de la preñes de la rata, reduce la secreción ovárica de P_4 en un 50 y 80% (2,81,104,118).

La producción de P_4 por el cuerpo lúteo de cerdas preñadas, puede terminarse antes del inicio del parto (26). Algunos artículos muestran que la PGF_2 alfa es un agente natural que causa luteolisis (36,41).

En la rata se ha propuesto que la P_4 actúa sensibilizando al miométrico para la acción mioestimulante de la occitocina y las PGs al final de la gestación (36).

La disminución de PGF_2 alfa, en la borrega, disminuye el riego sanguíneo del ovario que contiene el cuerpo lúteo y también reduce la secreción de P_4 (4).

La venoclisis de PGF_2 alfa por la vena úteroovarica, en las borregas, causa una regresión rápida del cuerpo lúteo, y una disminución en las concentraciones plasmáticas de P_4 (6).

En las vacas la aplicación de dosis intrauterinas de 25 a 30 mg. de PGF_2 alfa, causa un rápido descenso de los niveles de P_4 , y los animales tratados vuelven a presentar estro en dos o tres días (166). Por lo anterior se ha recomendado la utilización de las PGs como luteolisininas, con la finalidad de sincronizar el estro en la mayoría de las especies domésticas. Sin embargo, no todos los autores coinciden con que exista una estrecha relación entre P_4 y las PGs, en el comienzo de la luteolisis, ya sea en el ciclo estral o en la gestación y en éste último caso en el desconocimiento del parto (167).

La P_4 , liberada "in vivo" por el tejido uterino en la cerda, decrece de 18 a 2.7 ng./mg. de tejido, en los días 8 a 16 del ciclo estral (4).

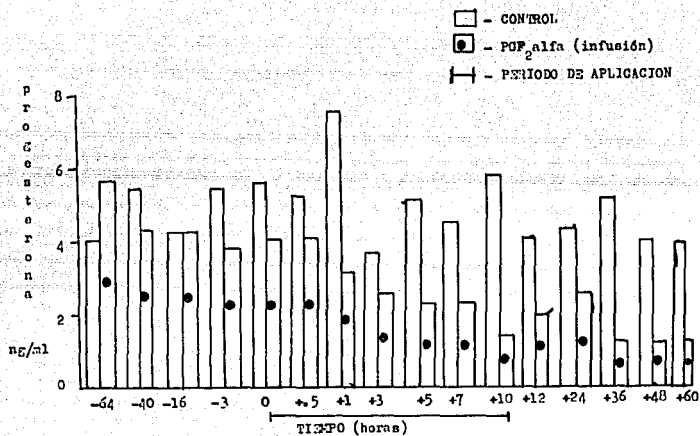


Fig. 5. Efecto de la POF₂alfa (2.1mg) aplicada durante un periodo de 10 hrs. en el promedio de los niveles de progesterona plasmática, en la fase final de la gestación en la cerda. (118).

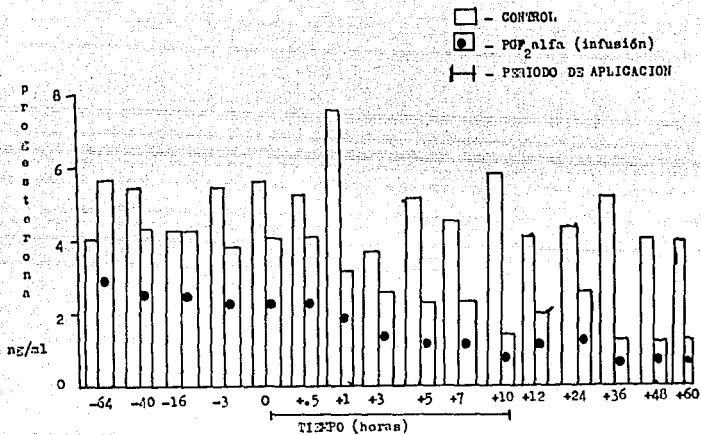


Fig. 5. Efecto de la PVP₂alfa (2.1ug) aplicada durante un periodo de 10 hrs. en el promedio de los niveles de progesterona plasmática, en la fase final de la gestación en la cerda. (118).

Los niveles de estrógeno en la orda, se incrementaron de 0.7 a 1.0 ng./-ml. en el momento de la inyección de POF₂ alfa, hasta un máximo valor de 1.4 a - 2.3 ng./ml. inmediatamente antes del parto (40,41).

Como integrante del grupo de las hormonas esteroides, los estrógenos participan activamente en la fisiología reproductiva animal, se sabe de su participación en el ciclo estrol; junto con la de las POGs, la luteolisis inducida por estrógenos probablemente origina la regresión normal del cuerpo lúteo durante el ciclo estrol de la borrega (166). Sin embargo, su participación durante la gestación en la vaca, en la vena úteroovarica empieza a aumentar, tres semanas antes del parto, mientras que los niveles de POF₂ alfa permanecen constantes hasta 48 h. antes del mismo, cuando ocurre un incremento exponencial que llega a su máximo en el momento del parto (166).

Cabe mencionar algunas de las principales diferencias encontradas en los niveles y eliminación de estrógenos de las especies domésticas; En la yegua, - las concentraciones de estrógenos plasmáticos permanecen bajas durante los tres primeros meses de gestación, posteriormente aumentan en forma continua hasta - alcanzar un pico después de los nueve y antes de los 11 meses, después de lo cual declinan en forma rápida hasta el término de la gestación (166) En la orda, los niveles de estrógeno urinario (estrona), muestran incrementos en la segunda y quinta semanas de gestación, una disminución entre la quinta y la octava semanas y un rápido incremento en el preciso momento del parto, declinando rápidamente después (135).

En la vaca, la máxima excreción de 17-alfa-estradiol y en menor grado de estrona, ocurre a los nueve meses de gestación (166).

No obstante lo anterior, la función estrogénica no se limita a favorecer indirectamente la luteolisis justo antes del parto, ya que se ha reportado su acción sensibilizadora del útero para la acción contractil a la oxitocina y POF₂ alfa, por ejemplo; el tratamiento con estradiol incrementó la sensibilidad del miometrio de rata castrada a la acción de la oxitocina; es decir se sustituye la producción estrogénica natural por una administración exógena (6,74). Además de producir este aumento de respuesta a la oxitocina o POGs también puede estimular la producción de las mismas; ya que se ha encontrado que los ---

estrógenos estimulan la producción uterina de PGs y su liberación en cobayo - (56), oveja (11), y rata (76), el tratamiento con estradiol en ratas ovariectomizadas, incrementa la síntesis de PGF_2 alfa (46), capacitando al útero para posteriores síntesis de PGs (28,138).

Se observa lo mismo en la cobaya, y la acción del estradiol no se ve afectada por la administración de progesterona (74). También en la oveja, el estrógeno endógeno puede estimular la liberación de PGF_2 alfa del útero y la administración de dosis fisiológicas de 17-beta-estradiol, directamente en la arteria uterina, resulta en una marcada elevación de PGF_2 alfa, pero con dosis menores de 1.0 mcg./ml. no hay resultados (74). Sin embargo, es posible que la estimulación se efectúe al contrario, es decir, que las PGs sean las que favorezcan la producción de estrógenos, ya que en un reporte reciente se estima que las PGs, pueden inducir a los estrógenos a incrementar el fluido sanguíneo uterino (91).

EFEECTO DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE ALGUNAS DE LAS ESTRUCTURAS ANATOMICAS --
INVOLUCRADAS EN EL PARTO.

- Ovario.

Este capítulo está directamente involucrado con el que relaciona a las PGs con los niveles plasmáticos de progesterona, ya que es el ovario y específicamente el cuerpo lúteo la principal fuente de P_4 , además de que las PGs ejercen una acción luteolítica en el ovario durante el ciclo estral normal y en la gestación (87).

Existen evidencias considerables que apoyan la teoría de que la PGF_2 alfa uterina es el factor luteolítico en la cerda (103).

La liberación de PGF_2 alfa en el tejido uterino, su propiedad vasoconstrictora y su habilidad para producir luteolisis al administrarse exógenamente, dieron lugar a la hipótesis de que la liberación a cargo del útero causa la luteolisis por la constricción de las venas úteroovarias y uterinas; así como reducción del fluido sanguíneo ovárico en el ovino (155). La observación de que el fluido total de la vena ovárica decrece durante la aplicación de PGF_2 alfa en ovejas (40), ratas (52), y conejas (30,53,57), soporta esta hipótesis.

Una hipótesis alterna postula que las prostaglandinas antagonizan el efecto esteroideogénico de la LH, lo cual se sustenta en experimentos realizados en oveja, cerda y rata (2,4,11).

En la búsqueda de datos que soporten la hipótesis de que el efecto luteolítico de las PGs, es iniciado por un mecanismo vascular, algunos parámetros hemodinámicos, incluido el fluido sanguíneo ovárico y la resistencia vascular, fueron medidos en conejas anestesiadas en pseudopreñez, antes y después de la administración exógena de PGF_2 alfa, la aplicación de 50 $\mu\text{g.}/\text{kg.}$ de PGF_2 alfa produjo una caída significativa del trabajo cardíaco, el fluido sanguíneo en la vena ovárica (medido directamente) decreció, retornando el valor inicial paralelamente con la presión sanguínea y no se detectó cambio en la resistencia del lecho vascular (115,121).

Algunas evidencias en la cabra, sugieren que la regresión del cuerpo lúteo antes del parto, se debe a la PGF_2 alfa liberada de los cotiledones maternos.

(122). En la yegua se ha reportado la existencia de nitros de union para PGP₂-
alfa en el cuerpo láteo.(129,141).

- Miométrico.

No se puede definir una acción específica provocada por las PGs en el músculo uterino, ya que el efecto varía dependiendo de muchos factores, como son; tipo de PGs (principalmente PGE_2 y PGF_2 alfa), cantidad de las mismas, especie animal, porción del útero sobre la que actúan, momento de la gestación (Fig. 6), así como la relación con otras hormonas.

PGE.

Aunque bajo ciertas condiciones la PGE_2 provoca excitación miométrial (60), se ha reportado que dosis bajas de PGE_2 inhiben la actividad del músculo en el cervix de la mujer. El grado de inhibición de la contracción de este tejido depende de la concentración (3,22,104). Con esto cambia el concepto general de que las prostaglandinas son estimulantes de la actividad miométrial.

En el miométrio humano, la frecuencia y amplitud de las contracciones espontáneas, son usualmente disminuidas por la PGE_2 ; pero son incrementadas por la PGE_1 (4). Sin embargo, el miométrio de la cobaya, rata y coneja, generalmente se contrae en respuesta a la PGE (6,20). Encontramos así una de las principales diferencias entre especie y la primera forma estimuladora de la PGE (71).

La PGE_1 y la PGE_2 ejercen un efecto característico sobre la musculatura longitudinal del oviducto, el cual consiste en un incremento del tono de la parte proximal y relajación del resto del órgano (29). Sin embargo, la PGE_3 relaja todo el oviducto en el bovino (166).

Después de inyectar PGE_1 y PGE_2 a conejas, la motilidad espontánea del oviducto se suprime, con una gran caída en el tono y la frecuencia de la contracción en la capa circular (168). En el tejido humano, la PGE_2 contrae el segmento proximal de las trompas de Falopio "in vitro"; pero relaja los segmentos distales (166). La inyección intravenosa de PGE_2 inhibe las contracciones de las trompas de Falopio (168).

La PGE_2 muestra un efecto menor en la musculatura circular que en las fibras longitudinales uterinas de la mujer y produce desensibilización (36,147, 163). En el músculo liso del oviducto de la mujer, se tiene un marcado incremento de la sensibilidad de la PGE_2 , en relación con la elevación de los niveles de P_4 después de la formación del cuerpo lúteo (3,120,147,165).

- Miometrio.

No se puede definir una acción específica provocada por las PGs en el músculo uterino, ya que el efecto varía dependiendo de muchos factores, como son: tipo de PGs (principalmente PGE_2 y PGF_2 alfa), cantidad de las mismas, especie animal, porción del útero sobre la que actúan, momento de la gestación (Fig. 6), así como la relación con otras hormonas.

PGE.

Aunque bajo ciertas condiciones la PGE_2 provoca excitación miometrial (60), se ha reportado que dosis bajas de PGE_2 inhiben la actividad del músculo en el cervix de la mujer. El grado de inhibición de la contracción de este tejido depende de la concentración (3,22,104). Con esto cambia el concepto general de que las prostaglandinas son estimulantes de la actividad miometrial.

En el miometrio humano, la frecuencia y amplitud de las contracciones espontáneas, son usualmente disminuidas por la PGE_2 ; pero son incrementadas por la PGE_1 (4). Sin embargo, el miometrio de la cobaya, rata y coneja, generalmente se contrae en respuesta a la PGE (6,20). Encontramos así una de las principales diferencias entre especie y la primera forma estimuladora de la PGE (71).

La PGE_1 y la PGE_2 ejercen un efecto característico sobre la musculatura longitudinal del oviducto, el cual consiste en un incremento del tono de la parte proximal y relajación del resto del órgano (29). Sin embargo, la PGE_3 relaja todo el oviducto en el bovino (166).

Después de inyectar PGE_1 y PGE_2 a conejas, la motilidad espontánea del oviducto se suprime, con una gran caída en el tono y la frecuencia de la contracción en la capa circular (168). En el tejido humano, la PGE_2 contrae el segmento proximal de las trompas de Falopio "in vitro"; pero relaja los segmentos distales (166). La inyección intravenosa de PGE_2 inhibe las contracciones de las trompas de Falopio (168).

La PGE_2 muestra un efecto menor en la musculatura circular que en las fibras longitudinales uterinas de la mujer y produce desensibilización (36,147, 163). En el músculo liso del oviducto de la mujer, se tiene un marcado incremento de la sensibilidad de la PGE_2 , en relación con la elevación de los niveles de P_4 después de la formación del cuerpo lúteo (3,120,147,165).

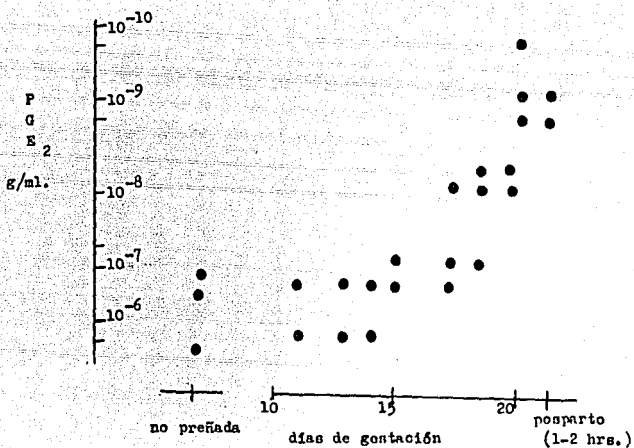


Fig. 6. Despolarización de la membrana de las células miométriales de la rata, como respuesta a la PGE₂ durante varios estados de gestación. El primer grado de respuesta incrementó la frecuencia de la descarga, a mas allá de la despolarización marcada para la membrana. (6).

Esto demuestra otra forma de acción de la PGE_2 , con la interrelación de otra hormona y el sitio de acción (38).

Otra característica encontrada en la acción fisiológica de las PGs, sobre el miometrio, es la variación de sus efectos en los diferentes momentos de la gestación, ya que durante la primera mitad de la misma, la sensibilidad del miometrio a la PGE_2 , y a la exitocina es menor que en el miometrio no preñado (6,49,110,133,137,141).

En la Fig. 7, se muestra el efecto de la PGE_2 en la actividad de la membrana del músculo longitudinal del miometrio, durante varios estados de gestación. Durante el inicio y la mitad de la gestación, el primer grado de respuesta y el bloque de despolarizaciones de la máxima actividad, aparecen a concentraciones de 10^{-8} y 10^{-5} g/ml. respectivamente. Sin embargo, durante el final de la gestación, la respuesta de la membrana aparece en concentraciones por abajo de 10^{-9} y 10^{-8} g/ml. (3,22,42,106).

Se ha establecido que la PGE_2 produce excitación e inhibición, dependiendo de la concentración usada (23). En concentraciones de 1 a 3 $\mu\text{g./ml.}$ la PGE_2 causa una respuesta excitatoria, con un incremento en la amplitud y duración de las contracciones, y se ha referido su uso como un potente oxitócico. (49, 97, 116,170,171).

La PGE_2 estimula las contracciones del miometrio humano, en el embarazo y fuera de él; en tanto que la administración uterina de PGE_2 en dosis bajas (2-5 $\mu\text{g.}$) produce contracciones, las dosis altas (20-30 $\mu\text{g.}$) producen relajación del miometrio y pueden antagonizar las contracciones producidas por PGF (168).

Al final del embarazo de la mujer, la PGE_2 ejerce un efecto excitatorio en el miometrio del cuerpo uterino, produciendo efectos débiles en las fibras musculares circulares y mayor activación de las fibras longitudinales (36).

La simple administración endocervical de un gel que contiene 0.5 $\mu\text{g.}$ de PGE_2 , ha resultado efectiva para producir relajación endocervical en la mujer (24,55), se pretende de esta manera aprovechar clínicamente el efecto inhibitorio de la PGE_2 , para facilitar el desarrollo del parto. Sin embargo, esta aplicación farmacológica solo ha sido comprobada en mujeres "in vivo", por lo que-

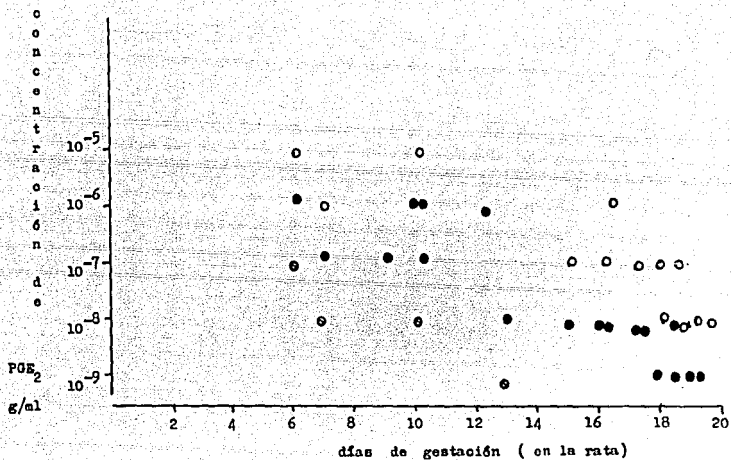


Fig. 7. Efectos de la PGE₂ en la actividad eléctrica del músculo longitudinal - del miometrio, durante varios estados de gestación ○ : primer grado de respuesta a la PGE₂. ● : segundo grado de respuesta a la PGE₂. ○ : tercer grado de respuesta (bloque de despolarización inducido por PGE₂). (43).

su uso en animales domésticos requiere de investigaciones previas.

Los sitios de unión específicos a la PGE_2 están presentes en el cérvix y no cambian durante el ciclo menstrual y posiblemente tampoco durante el parto (9,44,90).

En la mujer, los receptores para todas las PGE, son más afines que los receptores para PGF_2 alfa (43). Esto podría explicarse por que la PGE_2 estimula 8 a 10 veces más el miometrio que la PGF_2 alfa (11), aunque, es necesario hacer hincapié en que este tipo de respuesta no se encuentra en todos los sectores a lo largo del útero (86), además de que el efecto es dependiente de la dosis y el estado fisiológico.

En mujeres no gestantes, la PGE_2 muestra un efecto inhibitorio en el músculo liso cervical. A dosis de 0.7 ng./ml. la PGE_2 produce relajación cervical, mientras que a dosis mayores desencadena la contracción (3).

En la aves, tanto PGE como PGF_2 alfa, causan contracción de las fibras musculares uterinas (5,38). Además si el miometrio es desensibilizado para PGE_2 esto no influye sobre la sensibilidad a la oxitocina.

En la figura 10 se muestra la respuesta a la exposición, producida por la aplicación de ácido araquidónico (precursor de PGE). El hecho de que haya respuesta a la administración intrauterina evidencia la capacidad de biosíntesis, al menos para PGE_2 y PGF_2 alfa, del útero de la gallina (79).

La dilatación cervical durante el parto, es un proceso activo que envuelve cambios en la composición cervical. En la figura 8 se describe el efecto inhibitorio de la PGE_2 en las fibras musculares cervicales y circulares, después de la reducción tanto de la amplitud como de la frecuencia de las contracciones, sin cambios en el tono (3).

Se estableció que en el cérvix, inmediatamente después del parto, se observa un menor contenido de agua, una marcada caída en las concentraciones de colágeno y glicoproteína y un incremento en los aminoglicósidos (106). En adición, un nuevo componente no indicado, fue aislado (122). Usando un modelo "in vitro", se estableció que la PGE_2 reduce el tejido conectivo rígido cervical (138).

Otros autores investigaron solamente la densidad de la colágena del centro del cérvix, el cual no tiene efectos en la capa muscular del mismo (160).

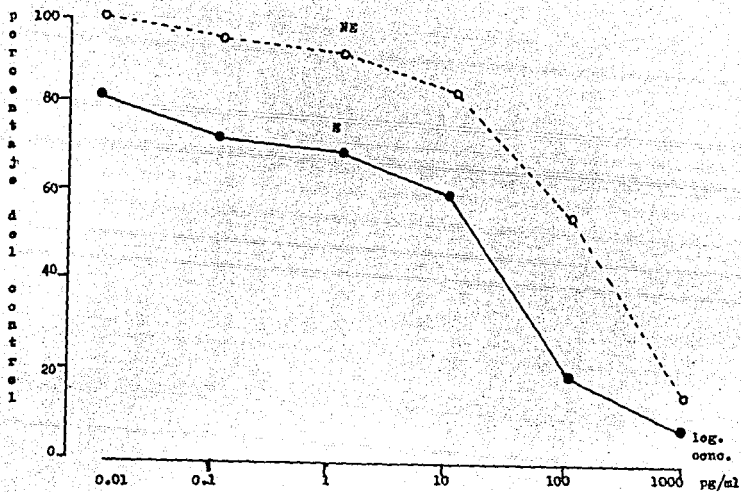


Fig.8. Efecto de la concentración de FUE₂ en la sensibilidad del cervix en mujeres embarazadas (E) y no embarazadas (NE). El cervix de la mujer gestante, es mas sensible a la FUE₂. El porcentaje del control se refiere al número de mujeres expuestas (3).

PGF₁

La PGF₁ alfa y la PGF₂ alfa, actúan como estimulantes, ejerciendo el efecto más fuerte la PGF₂ alfa, sin que haya cambios aparentes en la sensibilidad o acción durante todo el ciclo menstrual (168). La PGF₂ alfa tiene un efecto relajante en todo el oviducto (166).

La inyección de PGF₁ alfa y de PGF₂ alfa suscita un aumento sostenido en el tono muscular del oviducto en la coneja (166).

La PGF₂ alfa ejerce un efecto contráctil en todos los segmentos de las trompas de Falopio en la mujer (3). La PGF₂ alfa incrementa las contracciones de las trompas de Falopio en observaciones "in vitro".

La amplitud de las contracciones fue similar a las de las pacientes a las que les administró oxitocina y PGF₂ alfa (79). La fase de relajación, también fue exponencial. Esto puede depender de la actividad metabólica de cada fibra (tiempo de repolarización, almacenamiento de trifosfato de adenosina, contenido de glucógeno) y esto resultaría en un tiempo de recuperación diferente para cada célula muscular. En la Fig. 9, se observa el efecto de la inyección de grandes dosis de PGF₂ alfa, que indujeron un estado de contracción uterina seguido por un gradual incremento del tono, hacia los niveles normales y una actividad normal. (65,76).

La PGF₂ alfa no influye en las contracciones espontáneas del cérvix, las cuales son comunes en el músculo liso visceral (3).

La diferencia de la proporción de la actividad espontánea del músculo liso cervical de la mujer embarazada y no, tal vez se explique por cambios estructurales en tejido, conexo a cambios tróficos durante el inicio de la gestación (3,60,102).

La falta de una acción excitatoria de la PGF₂ alfa no es única, ya que en el segmento bajo del útero humano en gestación avanzada la PGF₂ alfa es poco responsable comienzo del parto (3).

En el cérvix de mujeres embarazadas, la PGF₂ alfa a concentraciones de 0.1 pg./ml. no provoca ningún efecto (3).

Las PGs F₂ alfa y E₂ fueron usadas para inducir el parto en mujeres, observándose que la fase de relajación, en la contracción uterina, tenía una

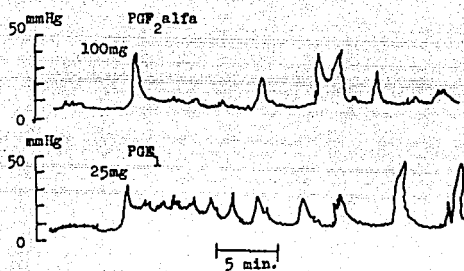


Fig. 9. Como puede verse el efecto de la inyección intravenosa de 100 mg de -
 PGF₂ alfa y 25 mg de PGE₁ en las contracciones uterinas de una mujer -
 en la semana 36 de gestación; es diferente para cada una de las dos hor-
 monas. (72).

forma oblicua, lo cual sugiere una relajación de las fibras uterinas, desigual en el tiempo.(72,75).

Observaciones recientes muestran que en la codornis japonesa (*Coturnix - coturnix japonica*) las PGs son potentes inductoras de la ovoposición, aún más que la oxitocina, pudiendo implicar un posible papel fisiológico; por el cual la oxitocina estimularía la liberación de las PGs, localmente en el tejido uterino.(72,75).

- HIPOTALAMO:

Las prostaglandinas están presentes en muchas partes del cerebro, incluyendo el hipotálamo. Se ha demostrado la liberación de estas hormonas en diversas regiones del SNC, tanto espontáneamente como por estimulación eléctrica y química (6).

Tomando en cuenta el tema que nos ocupa, salta a la vista la importancia de la presencia de estas hormonas en el hipotálamo, ya que esta estructura es el punto más importante de comunicación neuroendocrina.

Como ha sido ampliamente demostrado, el hipotálamo produce las llamadas "hormonas liberadoras" las cuales alcanzan la hipófisis anterior a través del sistema portahipotalámico-hipofisario y controlan la liberación de las hormonas adenohipofisarias; Somatotropina (STH), Tirotropina (TSH), Adrenocorticotrópica (ACTH), Foliculoestimulante (FSH), Luteinizante (LH) y Prolactina (PRL).

Se ha encontrado que la administración sistémica de PGs estimulan la liberación de gonadotropinas y existen evidencias de que dicha acción es mediada por la acción de aquellas sobre el hipotálamo; al estimular en éste la liberación de las hormonas gonadoliberinas.(76,78,166).

Se ha reportado que las PGs, actuando sobre la eminencia media son capaces de inducir la liberación hipofisaria de ACTH.(8).

Se ha indicado que la PGE_2 , actúa en forma importante en la eminencia media del hipotálamo para provocar la secreción del factor liberador de la LH, y se sugiere que; el efecto estimulador de las catecolaminas en la secreción del factor liberador de LH, es mediado por las PGs, y que las catecolaminas y la PGE_2 , pueden estimular también esta secreción, a través de las terminales nerviosas de la eminencia media hipotalámica (8). (29).

Fig. 10. Inducción de la ovoposición en la gallina mediante PGs y oxitocina.

COMPONENTES	DOSIS	VIA	No. DE	No. DE	TIEMPO
			PRUEBAS	OVOPOSICIONES	
PG ₂ ₁	0.25mg (7×10^{-10})	UTERO	39	39	3.9
	0.1 mg (2.8×10^{-10})	UTERO	6	6	3.5
	0.05mg (1.4×10^{-10})	UTERO	7	4	9.5
PG ₂ ₂	0.5mg (1.4×10^{-9})	UTERO	7	7	4.7
	0.1mg (2.8×10^{-10})	UTERO	5	5	5.2
	0.05mg (1.4×10^{-10})	UTERO	5	2	10.5
PGF ₂ alfa	1.0mg (2.8×10^{-9})	UTERO	6	6	3.2
	0.1mg (2.8×10^{-10})	UTERO	8	3	4.7
OXITOCINA	1 U.I. (2.2×10^{-9})	UTERO	8	4	4.7
	1 U.I.	I.V.	6	3	5.8
SOLUCION					
SALINA	0.5 ml	UTERO	5	0	—

Puede observarse que una dosis tan pequeña como 0.1 mg de ácido araquidónico puede inducir una ovoposición prematura. (79).

En la Fig. 11, se hace una comparación entre los valores de PGE observados en animales decapitados. La concentración en la parte medial del hipotálamo (PMH) es sólo inducida por un incremento marginal en los niveles de PGE en la hipófisis. Sorpresivamente la PGE contenida en la eminencia media, fue significativamente reducida ($P < 0.02$) (124).

La última sugerencia de que las PGEs, actúan en el sistema nervioso central estimulando la liberación de las gonadoliberinas, es muy convincente, por los experimentos envueltos en esto, que miden los cambios sanguíneos del factor liberador de LH (LHRH) inducidos por PGE_2 (125). Además la liberación de LH provocado por PGE_2 , está demostrada por la supresión, al administrar un antisuero de LHRH (90).

Se ha sugerido que la PGE_2 actúa directamente en las neuronas secretoras de LHRH, por la observación de una variedad de receptor neurotransmisor, que bloquea la caída del factor liberador, para prevenir el incremento en los niveles de LH inducidos por las PGEs (83).

Cuando la base medial del hipotálamo (excluyendo la EM), fue incubada en presencia de catecolaminas, la norepinefrina induce una significativa liberación de PGE, con algunas dosis probadas (0.6-600 μ g.), la dopamina produjo también una gran liberación de PGE en la dosis mayor (600 μ g.) (83,137).

Las PGEs de la serie E, en particular la E_2 , son un potente liberador de LHRH, bajo condiciones "in vitro" (117). Se ha demostrado que la PGE_2 , tiene gran afinidad por los sitios de unión de los sinaptosomas desarrollados en el hipotálamo de ratas (32). Se ha demostrado también que el cobre (Cu) facilita la acción de la PGE_2 , y que las características de esta facilitación, consisten en un realce de las uniones celulares para PGE_2 , por lo que se cree que el Cu extracelular liberado en axones terminales, modula la acción de PGE_2 en las neuronas liberadoras de LHRH (38,162). En los datos mostrados en la Fig. 12, se observa que cuando el tratamiento de Cu durante 5 minutos, en la EM, se estimula la liberación de PGE_2 con valores máximos, que a su vez estimulan la liberación de LHRH obtenida con período de 5 minutos, y la liberación es mantenida en este máximo valor por otros 5 minutos y después de esto, el valor de liberación declina (73).

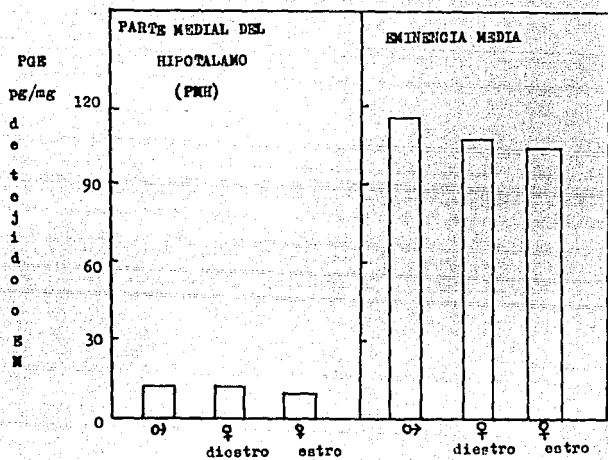


Fig. 11. Concentración de PGE en PMH; y EN del hipotálamo de ratas de ambos sexos. (124).

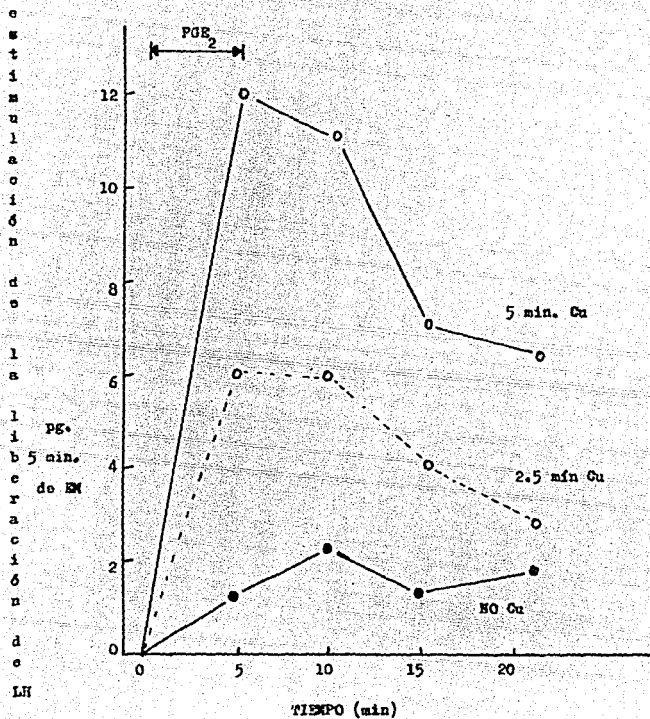


Fig. 12. Efecto del tiempo de exposición al cobre (Cu) en la amplificación de la acción de PGE_2 como liberadora del factor liberador de LH en el hipotálamo de rata. (73).

El Cu es bien conocido por su gran potencia para inducir la formación - de puentes de disulfuro.(73). Los puentes de disulfuro estan implicados en la unión de PGE₂ y PGE₁, para sus receptores en la membrana plasmática, y para la acción de PGE₂ (78,135).

También actúa sobre el hipotálamo la PGE₂, inhibiendo la liberación del factor inhibidor de la prolactina, con lo que resultaría en un incremento de la secreción de dicha hormona.(166).

CONCLUSIONES.

La elaboración de esta parte del trabajo se basa en las evidencias reportadas en los trabajos de investigación analizados, que fueron señalados en las secciones previas, y que ahora se presentan en forma de resumen, en dos partes:

I.- CONCLUSIONES GENERALES.

- A) La prostaglandina E (PGE) es la PG de mayor producción en los diferentes tejidos de las distintas especies domésticas (2,7,22,31,40,58,88,93,99,-165).
- B) El metabolito de la PGE₂ alfa, (13-14-dihidro-15-oxo-PGE₂ alfa) o PGFM, podría actuar como desencadenante del proceso del parto (10,21,34,45,75,140)
- C) La caída de la progesterona sensibiliza al miometrio permitiendo que la oxitocina y las PGs lleven a cabo su acción mioestimulante (6,18,25,44,136-153).
- D) La elevación del estradiol incrementa la sensibilidad del miometrio a la PGE₂ y a la oxitocina (11,16,37, 46,90,137,147).
- E) Los estrógenos modulan la acción de la ciclooxigenasa, que es la enzima que cataliza la transformación del ácido araquidónico a PGs, favoreciendo la síntesis de éstas (6,11,28,45,140).
- F) Las PGs estimulan la secreción de la hormona liberadora de LH (LHRH) del hipotálamo (17,34, 117,134,156).

II.- PARTICIPACION DE LAS PGs EN LA GESTACION Y EL PARTO DE LAS PRINCIPALES ESPECIES DOMESTICAS Y DE LA MUJER.

MUJER:

- Conforme avanza la gestación, la sensibilidad del miometrio a las PGs va en aumento.
- Los niveles plasmáticos normales de PGFM son bajos durante la gestación, y se elevan considerablemente momentos antes del parto.
- PGE₁ y PGE₂ incrementan el tono de la parte proximal de la musculatura longitudinal del oviducto y relajan la del resto del órgano.
- La progesterona aumenta la sensibilidad del músculo oviductal a la PGE₂, después de la formación del cuerpo lúteo.

- La PGE_1 , aumenta la frecuencia y amplitud de las contracciones miométricas a nivel del cuerpo uterino.
- La PGE_2 ejerce un efecto poco considerable en la musculatura circular uterina, mientras que en las fibras longitudinales produce contracciones moderadas, lo que trae como consecuencia que al momento del parto, el córvix amplie su diámetro y al mismo tiempo facilite el paso del producto por medio de movimientos oblicuos.
- La PGF_2 alfa, no influye sobre las contracciones espontáneas del córvix.
- La PGE provoca dilatación cervical, probablemente por disminución del contenido de colágeno en esta estructura.

VAGA:

- La PGE relaja la musculatura de todo el oviducto.
- Los niveles de estrógeno empiezan a elevarse tres semanas antes del parto, mientras que los de PGF_2 alfa, se elevan solamente 48 h. antes del parto.
- La concentración de corticosteroides fetales, aumentan 12 a 18 h. antes del parto, lo que coincide con un aumento de los niveles de PGF_2 alfa maternos.

OVEJA:

- La PGF_2 alfa aumenta sus niveles en el último tercio de la gestación, en los cotilodones maternos y el miometrio.
- El aumento en los niveles plasmáticos de estrógenos incrementa la producción de PGF_2 alfa.
- El mecanismo de inicio del parto, está controlado principalmente por corticosteroides fetales.
- La administración de PGF incrementa los niveles plasmáticos de oxitocina.
- La PGE_2 incrementa la liberación de cortisol de la adrenal fetal en la hembra "in vivo", a los 130 días de gestación.

CERVA:

- Los niveles plasmáticos de corticosteroides fetales y los de PGs maternos, aumentan 48 h. antes del parto.
- El miometrio se contrae en respuesta a las PGE y PGF .
- Los niveles de progesterona decrecen por la acción de la PGF_2 alfa, dos días antes del parto

YEGUA:

- Una semana antes de parto, los niveles de PGF_2 alfa, son bajos, pero llegan a un pico máximo 60 minutos antes del mismo y durante la expulsión fetal.

CONEJA:

- PGE_1 y PGE_2 suprimen la motilidad espontánea del oviducto, pero pueden bajo ciertas circunstancias provocar el aumento sostenido del tono muscular del mismo.
- La PGF_2 alfa, reduce el fluido sanguíneo ovárico, causando luteolisis, con lo cual se podría explicar la disminución de progesterona previa al inicio del parto.

CODAYA:

- La progesterona agregada "in vitro", provoca la caída en la actividad de PGE y PGF sobre el miometrio.
- Los estrógenos estimulan la producción uterina de PGs ; así como su liberación.
- El miometrio se contrae en respuesta a la PGE .

RATA:

- Las PGs estimulan directamente la corticosteroidogénesis fetal.
- Se presenta contracción del miometrio en respuesta a la administración de PGE y PGF .

AVES:

- En las aves, tanto PGE como PGF causan contracción uterina.

POSIBILIDADES DE APLICACIONES CLINICAS FUTURAS.

En la actualidad solamente se utilizan en forma generalizada dentro del ejercicio clínico veterinario la PGF_2 alfa y sus análogos, para sincronizar el estro en los animales domésticos (principalmente bovinos) y para producir multi ovulación, como una fase del trabajo de transplante de embriones.

Análogos de PGE_1 y PGE_2 , podrían utilizarse en especies polítoacas para inducir las contracciones de los cuernos uterinos y de esta forma, estimular la primera fase del parto.

Aunado al tratamiento anterior, la PGE_2 puede provocar la relajación de la musculatura circular del cérvix, aumentando así el diámetro del mismo y faci-

litar el paso del producto al canal pélvico. La PGP₂ alfa puede facilitar el parto distócico por inercia uterina, posiblemente aún más que la oxitocina usada comúnmente, pues además de su acción estimulante del miometrio, favorece la liberación de esta hormona.

Tanto la PGE como la PGP₂ alfa, pueden utilizarse para inducir la oviposición en aves con fines experimentales.

Las investigaciones realizadas en este trabajo no señalan, por su propia naturaleza, aplicaciones clínicas específicas, es decir, son trabajos que forman parte de líneas de investigación aún vigentes. La mayoría de ellos han sido realizados en animales de laboratorio, algunos "in vitro", y algunos únicamente han sido practicados en la mujer.

No obstante lo anterior, se vislumbran algunas posibilidades de aplicaciones clínicas veterinarias, las cuales, desde luego, requieren de una mayor sustentación experimental, de tal suerte que no se recomiendan como medidas terapéuticas, sino como aspectos abordables en futuros trabajos de investigación clínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abe, Y. et al (1974). The hormonal control and the effects of drugs and - ions on the electrical and mechanical activity of the uterus. *Endocrinology* 94; 5-9. (45).
- 2.- Abubakar, A. (1980). Pharmacologic induction of luteolysis in cynomolgus - monkeys (*Macaca fascicularis*). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137:672-680 (42).
- 3.- Allen, W.R. (1980). Hormonal control of early pregnancy in the mare. *Large animal Pract.* 2: 291-302. (154).
- 4.- Allen, W.R. (1981). The role of prostaglandins during parturition on the - mare. *Acta vet. scand. Supp.* 77:279-298. (116).
- 5.- Ayalla, B. (1985). A role for extracellular copper in modulating PGE_2 acti on: facilitation of PGE_2 stimulation of the release of gonadotropin-releasing hormone (LHRH) from median eminence explants. *Endocrinology*. 117(1): 415:417. (117).
- 6.- Barcikowski, B. (1974). The effects of endogenous and exogenous estradiol -17 Beta on the release of PGF_2 alpha from the ovine uterus. *Endocrinology*. 95 (5): 1340-1349 (74).
- 7.- Barnea, A. (1986). Evidence that a short-lived effects of copper leads to Amplification of PGE_2 stimulation on the release gonadotropin-releasing hormone from median eminence explants. *Endocrinology*. 119(3): - 1254-1261. (73).
- 8.- Bauknecht, T. (1981). Distribution of prostaglandin E_2 and prostaglandin F_2 alpha receptors in human myometrium. *Acta endocrinologica*. 98:446-450. (35).
- 9.- Bearden, H.J. (1982). *Reproducción animal aplicada*. Ed. El manual moderno, México, D.F. (191).
- 10.- Beeze, J. (1979). Studies on the uterotonic effect of prostaglandin (PGF_2 - alpha) in the bovine subinvolution syndrome. *Acta veterinariae academiae scientiarum Hungaricae*. 27 (4): 409-413. (19).
- 11.- Behrman, H.R. (1979). Prostaglandins in hypothalamo-pituitary and ovarian function. *Annual rev. Physiol.* 41: 685-700. (76).

- 12.- Behrman, H.R. (1971). Effects of prostaglandins in ovarian steroid secretion and biosynthesis during pregnancy. *American Journal of Physiology*. 21 (1); 169-193. (81).
- 13.- Bertram, G.K. (1984). *Farmacología basica y clinica*. Ed. El manual moderno. México, D.F. (169).
- 14.- Betts, J.G. (1985). Clorprostenol induced luteal regression in beef cow II-Histological evaluation of corpora lutea and correlation with luteal progesterone. *Theriogenology*. 23 (3); 523-534. (51).
- 15.- Biggers, J.D. (1981). Reduction of fertility of mice by the intrauterine injection of prostaglandin antagonists. *J. Reprod. Fertil.* 63; 365-372. (143).
- 16.- Blood, D.C. (1982). *Medicina Veterinaria*. Ed. Intermérica, 5^a edición México, D.F. (170).
- 17.- Bonte, P.M. (1878). Clinical and endocrinological aspects of induced parturition in multiparous sows. *Annales d' Endocrinologie*. 39:483-484. (41).
- 18.- Boshier, D.P. (1980). Growth and cytodifferentiation of the fetal lamb - adrenal cortex prior to parturition. *J. Anat.* 130 (1):97-111. (1).
- 19.- Bowring, S.C. (1983). The physiology role of relation in the pregnant rat III The influence of relax on cervical extensibility. *Endocr. 11b* (3):1215-1220. (175).
- 20.- Brainbaifa, N. (1984). Binding of POF_2 alfa and 20alfa-hydroxysteroid-dehydrogenase activity of immature rat ovaries throughout pseudopregnancy. *Prost. Leuko. and Medicine*. 14; 225-234. (95).
- 21.- Brainbaifa, N. (1984). In vitro effects of POF_2 alfa and metabolically stable derivative on 20 alfa-hydroxysteroid-dehydrogenase activity in - corpora lutea isolated from pseudopregnant rat ovaries. *Prost. Leuko. and Medicine*. 15; 199-200. (98).
- 22.- Braun, W.F. (1980). A REVIEW OF PROSTAGLANDIN therapeutics in reproduction *Veterinary Medicine Small animal clinician*. 649-656. (55).
- 23.- Brown, C.G. (1984). Studies on the control of prostaglandin production - by hypothalamus in relation to LH release in the rat. *J. endocr.* 103-

- 155-164. (8).
- 24.- Bryman, M.D. (1984). Influence of prostaglandins on contractility of the isolated human cervical muscle. *Obstetrics and Gynecology American College*. 63 (3):280-284. (3).
- 25.- Bydeman, M. (1970). The effect of the PGF compounds on the contractility of the pregnant human uterus. *Am. J. Gynecol.* Feb. 567-572. (72).
- 26.- Gal, G.L. (1978). Inducción del parto en bovinos y ovinos mediante la inducción de Dexametasona. *Gaceta veterinaria*. 40 (331):374-382. (40).
- 27.- Calder, A.A. (1974). Extraamniotic PGE₂ for the induction of labour at term. *J. of obstetrics and Gynecology*. 81:39-46. (127).
- 28.- Campos, C.A. (1980). Differential production of PGF and 6-keto-PGF₂alpha by the rat endometrium and myometrium in response to oxytocin, catecholamines and calcium ionophore. *Prostaglandins*. 20:297-310. (142).
- 29.- Cao, Z.D. (1984). Prostaglandin traslocation from the lumen of the rabbit uterus in vitro in relation to day of pregnancy or pseudopregnancy. *Biology of reproduction*. 31:505-519. (62).
- 30.- Garsten, M.E. (1984). Calcium-loaded microsomes from uterine smooth muscle. *Gynecology and obstetrics investigation*. 17:78-83. (61).
- 31.- Garsten, M.E. (1977). Effects of prostaglandins and oxytocin on calcium release from a uterine microsomal fraction. *The journal of biological chemistry*. 252 (2):1576-1581. (38).
- 32.- Eaton, M.P. (1984). Uterine stimulant action of some 16-phenoxy analogues of (+) - 11 Deoxy prostaglandin E₁. *Prostaglandins*. 27 (5):761-770. (50).
- 33.- Claydon, R.K. (1984). Induction of parturition in cattle during the later stages of pregnancy; A comparison of three treatments. *The veterinary record*. 114:113-114. (18).
- 34.- Codazza, M.T. (1977). Le prostaglandine F₂alpha (PGF₂alpha) negli equini. *Clinica veterinaria*. 100 (9):639-647. (47).
- 35.- Cole, C. (1969). *Reproduction in domestic animals*. Academic press. N.Y. - (180).

- 36.- Cooke, R.G. (1980). Removal of corpora lutea in pregnant goats effects of intrauterine indomethacin. *Research in veterinary science*. 29:77-84. (39).
- 37.- Csapo, A.I. (1973). Salin the delay of spontaneous labor by naproxen in the rat model. *Prostaglandins*. 3:827. (176).
- 38.- Challis, J.R. Metabolism of (³H) oestrone sulphate by fetal membranes, placenta and uterine tissues from pregnant rabbits. *J. Reprod. Fert.* 58:13-18 (1980). (149).
- 39.- Challis, R.G. (1981). Fetal and maternal estrogen concentrations throughout pregnancy in the sheep. *Can. J. physiol. pharmacol.* 59: 970-978. (66).
- 40.- Chaud, M. (1984). Sex hormones and the motility of and POF out put from, uterine horns, of immature rats. *Prost. Leuko. and Med.* 15:35-44. (97).
- 41.- De Alba, J. (1985). Reproducción animal. Ed. la prensa médica asociada. -- México, D.F. (181).
- 42.- Doy, S.T. (1980). Prostaglandin synthesis in the rabbit blastocyst. *Prostaglandins*. 19:449-453. (144).
- 43.- Dickmann, Z. (1975). Prostaglandins in rabbit blastocysts. *Science*. 190: - 997-998. (78).-
- 44.- Diehl, J.R. (1977). Effects of POF₂ alfa on sow and litter performance during and following parturition. *J. of animal science*. 44 (1):89-94. (139).
- 45.- Diehl, J.R. (1974). Induction of parturition in swine with POF₂ alfa. *J. - of animal science*. 38 (6):1229-1234. (118).
- 46.- Doebler, J.A. (1981). Uterine POF₂ alfa content and 20 alfa-hydroxysteroid-dehydrogenase activity of individual ovarian compartments during pseudopregnancy in the rat. *Biol. of reprod.* 24:871. (156).
- 47.- Douglas, R.H. (1974). Induction of abortion in mares with POF₂ alfa. *J. of animal science*. 39 (2):404-407. (138).
- 48.- Drills, V.A. (1971). *Pharmacology in medicine*. MacGraw Hill. N.Y. USA. -- 4th edition. : (168).

- 49.- Dukes, H.H. (1981). Fisiología de los animales domésticos, Tomo II. Funciones de integración y reproducción. Ed. Aguilar, México, D.F. (188).
- 50.- Echterkamo, S.E. (1986). Synchronization of parturition in beef cattle - with prostaglandin and dexametasone. Theriogenology. 25 (1); 151. (54).
- 51.- Erkkola, R. (1984). Composition of free fatty acids at the end of pregnancy and inducibility of labor. Prostaglandins Leukotrienes and Medicine. 13:311-314. (92).
- 52.- Erkkola, R. (1984). Serum prostaglandin precursors after vaginal examination and amniotomy. Prost. Leuko and Med. 13:302-310. (93).
- 53.- Evans, C.A. (1980). Concentrations of 6-keto- prostaglandin F_1 alfa in uterine sheep tissues during late pregnancy and induced parturition. - Biol. Reprod. 22 Suppl. 1 (79); 79. (150).
- 54.- Evans, C.A. (1981). Uterine prostaglandin concentrations in sheep during late pregnancy and ACTH induced labor. Endocrinology. 109:1533-1538. (152).
- 55.- Evans, C.A. (1982). The effects of indomethacin on uterine activity and - prostaglandin (PG) concentrations during labor induced by administering ACTH to fetal sheep. Can. J. Physiol. Pharmacol. 60; 1200-1209. (65).
- 56.- Fang, B.K. (1982). Prostaglandin secretion by human endometrium in vitro. American J. Obstet. and Gynecology. 142:626-633. (159).
- 57.- Fendwick, L. (1977). Production of prostaglandin by the pseudopregnant rat uterus, in vitro, and effect of Tamoxifen with the identification of 6-keto-prostaglandin- F_1 alfa as a major product. Br. J. Pharmacol. 59; 191-199. (69).
- 58.- First, N.L. (1979). Proposed mechanisms controlling parturition and the induction of parturition in swine. Journal of animal science. 48 (6); 1407-1421. (121).
- 59.- Fredriksson, G. (1986). Endotoxin induced and prostaglandin-mediated effects on corpus luteus functions in the mare. Theriogenology. 25 (2); 309-316. (52).

- 60.- Friedman, E.A. (1975). Oral PGE₂ for function of labor at term. II. Comparison of two low-dosage regimens. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123 (7): 671-674. (110).
- 61.- Fuchs, A. (1981). Oxytocin and the initiation of human parturition. II. Stimulation of prostaglandin production in human decidua by oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 141 (6): 694-697. (131).
- 62.- Puentes, V. (1985). *Farmacología y terapéutica veterinarias*. Ed. Interamericana. México, D.F. (168).
- 63.- Fujimoto, S. (1980). The effect of PGE₂ microinjected in to the rat hypothalamus urinary excretion of water and sodium. *Br. J. Pharmacol.* 70: 415-417. (161).
- 64.- Gebert, H.A. (1976). Induction of labor with oral PGE₂. *AM. J. Obstet. - Gynecol.* 125 (3): 333-338. (114).
- 65.- Galina, G.H. *Reproducción de los animales domésticos*. Ed. Limusa. México (1986). (190).
- 66.- Garfield, R.E. (1980). Gap junction formation in myometrial; control by - estrogens, progesterone and prostaglandins. *The American Physiological Society*: 81-89. (44).
- 67.- Giannopoulos, G. (1985). Prostaglandins E and F₂alpha receptors in human - myometrium the menstrual cycle and in pregnancy and labor. *Am J. of Oterics and gynecology.* 153:904-910. (9).
- 68.- Glickman, J.A. The changing response patern of sheep fetal adrenal cells throughout the course of gestation. *Endocrinology.* 106:1371-1376. (151).
- 69.- Gordon, A.P. (1979). The routine use of oral PGE₂ tablets, for induction or augmentation of labour. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 58:23-26. -- (105).
- 70.- Green, K. (1974). The role of PGE₂ in human parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120 (1): 25-31. (75).
- 71.- Guthrie, H.D. (1980). Progesterone secretion and prostaglandin F release in vitro by endometrial and luteal tissue of cyclic pigs. *J. reprod. - fert.* 60:157-163. (4).

- 72.- Guyton, A.C. (1978). Tratado de fisiología médica. Ed. Interamericana. 59^a edición. México, D.F. (171).
- 73.- Hafez, E.S. Reproducción de los animales de granja. Ed. Herrero. 2^a edición. México (1978). (185).
- 74.- Hafez, E.S. (1980). Reproduction in farm animals. Ed. Lea and Febinger. Philadelphia 4th edition. (184).
- 75.- Hafez, E.S. (1984). Reproducción e inseminación artificial en animales. Ed. Interamericana. 4^a edición. México, D.F. (166).
- 76.- Hallford, D.M. (1975). Luteal function in gilts after PGF₂ alfa. J. of animal science. 41 (6):1706-1710. (141).
- 77.- Harms, P.G. (1974). Prostaglandins-induced release of pituitary gonadotropins; central nervous system and pituitary sites of action. Endocrinology. 94:1459-1464. (80).
- 78.- Harms, P.G. (1973). Prostaglandin involvement in hypothalamic control of gonadotropin and prolactin release. Science. 181:760-761. (126).
- 79.- Harper, M.J. (1981). Poly I:C accelerated ovum transport in the rabbit by a prostaglandin mediated mechanism. J. reprod. fertil. 63:81-89. (145).
- 80.- Harper, M.J. (1983).- Prostaglandin release by zygotes and endometria of pregnant rabbit. Biology of reproduction. 28:350-362. (140).
- 81.- Harrison, L.M. (1985). Cloprostenol induced luteal regression in the beef cow. I. Ovarian response and endocrine changes. Theriogenology. 23 - (3): 511-521. (48).
- 82.- Hauth, C.J. (1977). Early labor initiation with oral PGE₂ after premature rupture of the membranes at term. Obstetrics and Gynecology. 49 (5): 523-526. (109).
- 83.- Heap, R.B. (1965). Prostaglandin P₂ alfa is transferred from the uterus to the ovary in the sheep by lymphatic and blood vascular pathways. J. reprod. Fert. 74:645-656. (30).
- 84.- Heaulme, M. (1984). Noradrenaline and PGE₂ stimulate LHRH release from rat median eminence through distinct 1-alfa-adrenergic and PGE₂ receptors Neuroendocrinology. 39:403-407. (134).

- 85.- Hertelendy, P. (1974). Induced of oviposition in domestic hen by prosta-
glandins. General and comparative endocrinology. 22:529-531. (79).
- 86.- Hillier, K. (1982). Collagen solubility and tensile properties on the ra-
te cervix in late pregnancy; effects of arachidonic acid and PGE₂ alfa.
J. endocrinol. 95:341. (174).
- 87.- Holmes, P.V. (1980). Evidence of prostaglandins involvements in bldatocy-
st implantation. J. embryol. exp. morphol. 55:109-122. (146).
- 88.- Husslein, P. (1981). Oxytocin and the initiation of human parturition. --
I. Prostaglandin release during induction of labor oxytocin. Am. J.
obstet. gynecol. 141:688-693. (111).
- 89.- Iturri, S.J. (1985). The effect of prostaglandins F₂ alfa and E₂ on the a-
drenergic activity of the uterus of lagin hens (Callus domesticus)-
in vitro. Comp. biochem. physiol. 80 (1):91-94. (5).
- 90.- Jackson, P.S. (1984).- Secondary pharmacological proprieties of prostaglandins.
Veterinary record. 114:168. (15).
- 91.- Janson, P.O. (1975). Effects of PGE₂ alfa on ovarian blood flow and vasou-
lar resistance in the pseudopregnant rabbit. Acta endocrinologica.
70:337-350. (115).
- 92.- Jones, C.T. (1977). Changes in the concentration of adrenocorticotropin -
and the corticosteroid in the plasma of foetal sheep in the latter
half of pregnancy and during labor. J. endocr. 72:293-300. (84).
- 93.- Knykty, M. (1986). Metabolism of the sintetic prostaglandin alfaprostano-
l in the cow. J. agric food chem. 34:688-694. (33).
- 94.- Killian, D.B. (1974). Controlling of forrowing with PGE₂ alfa. J. of animal
science. 39:214. (137).
- 95.- King, J.J. (1979). Induced parturition in swine herds. Can. vet. J. 20:-
157-160. (90).
- 96.- Kinoshita, F. (1982). Supressive effectos of prostaglandin D₂ on pulsati-
ve luteinizing hormone release in consious castrated rats. Endocri-
nology. 110:2207-2209. (162).
- 97.- Kitts, D.D. (1985). Studies on the endocrinology of parturition; Relative
osteroidogenesis in coexisting genetically dissimilar ovine fetuses

- concomitant with the temporal patterns of the maternal C 18 and C 19 steroids and PGF₂alpha release. *Biology of reproduction*. 33:67-68. (60).
- 98.- Kogo, H. The effect of ovarian steroids on PGE₂alpha metabolism in ovariectomized rat uterus. *Prost. Leuko and Med.* (1984). 14:351-363. (96).
- 99.- Kuriyama, H. (1976). Effects of prostaglandin E₂ and oxytocin on the electrical activity of hormonal treated and pregnant rat myometria. *J. Physiol.* 260:335-349. (6).
- 100.- LaFrance, M. (1985). Effect of pregnancy on oxytocin induced release of PGF₂alpha in Heifers. *Biol. of reproduction*. 33:1113-1119. (22).
- 101.- Laifer, S.A. (1986). The effect of aminophylline on uterine smooth muscle contractility and prostaglandin production in the pregnant rat uterus in vitro. *AM. J. of obstetrics and gynecology*. 155 (1):212-215. (23).
- 102.- Leaver, H.A. (1981). distribution of arachidonic acid and other fatty acids in lipids of Guinea-pig uterus and plasma in relation to uterine prostaglandin synthesis. *J. reprod. and fertility*. 61:325-333. (160).
- 103.- Leaver, H.A. (1984). The effect of oxytocin, estrogen, calcium ionophore A23187 and hydrocortisone on PGF₂alpha and 6-oxo-prostaglandin F₁alpha production by cultured human endometrial and myometrial explants. - *Prost. Leuko. and med.* 13:179-196. (91).
- 104.- Leung, P.C. (1985). Mechanism of gonadotropin releasing hormone and prostaglandin reaction on luteal cells. *Can. J. physiol pharmacol.* 63: 249-256. (26).
- 105.- Lovine N.M. (1985). Effects on castrated on prostaglandin mediated changes in membrane potential and prostaglandin synthesis in Guinea-pig seminal vesicle tissue. *J. of reprod. and fertility*. 73:539- 545. (25).
- 106.- Lowin, R. (1984). Biological activities of g-keto-PGE₁. *Prost. Leuko and med.* 16:303-324. (102).
- 107.- Liggins, G.C. (1983). Initiation of spontaneous labor. *Clin. Obstet. Gynecol.* 26:47. (158).
- 108.- Liggins, G.C. (1973). The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent progress in hormone res.* 29:111-159. (123).

- 109.- Liggins, G.C. (1971). Possible role of PGF_2 alfa in parturition of the sheep. *Nature*. 232:629-631. (57).
- 110.- Lorenz, R.P. (1984). Preparation of PGE_2 vaginal gel for the induction ripening of the cervix. *Prost. leuko. and med.* 14:47-53. (94).
- 111.- Mac Allister, J.R. Effect of 10Mg. PGF_2 alfa (Lutalyse sterile solution) on induction of parturition in the pig. *J. of animal science.* (1983) 57:403. (119).
- 112.- Mac kensie, I.Z. (1981). A simpler approach to labor induction using lipid based PGE_2 vaginal suppository. *AM J. obstet, gynecol.* 141 (2); 158-162. (12).
- 113.- Madsj, A. (1984). Blood levels of 15-14-keto-13-dihydro- PGF_2 alfa during the postpartum period in primiparous cows. *Therriyogenology.* 21:279-285. (58).
- 114.- Maffeo, G. (1977). L'induzione del parto in scrofe primipare e pluripare mediant PGF_2 alfa (aspetti fisiopatologici). *Clinica Veterinaria.* 100 (11); 780-784. (46).
- 115.- Malet, C. (1982). Specific binding of (3H) prostaglandin E_2 to rat brain membranes and synaptosomes. *Brain Research.* 236: 227-236. (89).
- 116.- Mattioli, M. (1983).-Characteristics of receptors of PGF_2 alfa in bovine and equine corporea lutea. *Prost. Leuko and med.* 11:259-268. (129).
- 117.- Mattiolo, M. (1985). Effects of PGF_2 alfa on progesterone production in swine luteal cells at different stages of the luteal phase. *Prost. Leuko. and med.* 17:43-54. (103).
- 118.- Mc Donald, L.L. (1981). Reproducción y endocrinologías veterinarias. Ed. Interamericana. 2^a edición. México, D.F. (187).
- 119.- Moeker, D.L. (1985). Breed differences in return to estrus after PGF_2 alfa induced abortions in swine. *J. of animals science.* 61 (2): 354-357. (2).
- 120.- Mercado, S.R. (1980). Relaxin receptor in the rat myometrium, regulation by estrogen and relaxin. *Endocrinology.* 110:120. (177).
- 121.- Miller, J.F. (1975). PGE_2 tablets compared with intravenous oxytocin in induction of labour. *British medical journal.* 4:14-16. (88).

- 122.- Milvae, R.A. (1980). Concurrent uterine venous and ovarian arterial PGE concentrations in heifers treated with oxytocin. *J. reprod. fertility*. 60: 7-15. (31).
- 123.- Mitchell, M.D. (1977).- Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy. *British medical J.* 2:1183-1185. (107).
- 124.- Mortimer, D.T. (291). Induced farrowing in sows. *The veterinary record*. 23:291. (37).
- 125.- Muller, V. Development and regulation of PGE₂ alpha receptor in the rat ovary. *Acta endocrinologica*. 98:441-445. (13).
- 126.- Murray, D.M. (1981). Prostaglandins during pregnancy and the perinatal period. *J. reprod. fert.* 62:305-315. (133).
- 127.- Murray, D. (1984).- Stimulation of PGE₂ synthesis in human amnion cell maintained in monolayer culture by a substance(s) in amniotic fluid. *Prost. leuko and med.* 15:399-407. (100).
- 128.- Nagata, I. (1983). Comparison on plasma oxytocin levels during spontaneous labor induced by amniotomy, PGE₂ alpha, and PGE₂. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147:259-267. (14).
- 129.- Nathanielsz, P.W. (1978). Endocrine mechanisms of parturition. *Ann. Rev. Physiol.* 40:411-445. (71).
- 130.- Neville, H.B. (1974). The effect of PGE₂ alpha on ovarian blood flow and corpora lutea regression in the rabbit. *Nature*. 249:176-177. (87).
- 131.- Nieder, J. (1983). Increase of PGE and PGE equivalents in amniotic fluid during late pregnancy and rapid PGE elevation after cervical dilatation. *Prost. Leuko. and Med.* 12:289-297. (128).
- 132.- Noah, M.L. (1985).- Assessment of a two dose scheme of PGE₂ gel for pre induction cervical softening. *Prostaglandins*. 30 (2): 305-311. (24).
- 133.- Noden, P.A. (1981). Prostaglandin form cyclooxygenase activity in rabbit amnion, Yolk sac Splanchnopleure, placenta decidua, and uterus at - 20 to 30 day gestation. *Biology of reprod.* 24:1042-1047. (10).
- 134.- Novy, M.J. (1980). Role of prostaglandin, prostacyclin and thromboxanes in the physiologic control of the uterus and in parturition. —

Semin perinatol. 4,45. (157).

- 135.- Oetle, S.E. (1985). Preliminary report on the effect of PGF_2 alfa on the duration of the oestrus intervals in the beagle bitches. *Theriyogenicology*- 23 (2):409-424. (53).
- 136.- O'Merlyhi, C. (1979). Influence of preinduction PGE_2 vaginal gel on cervical ripening an labor. *Obstetrics and Gynecology*. 54 (6):708-710. (113).
- 137.- Ojeda, S.R. (1982). An increase on hypothalamic capacity to shynthetise PGE_2 precedes the firste proovulation surge of gonadotropins. *Endocrinology*. 111 (4): 1037-1038. (68).
- 138.- Ojeda, S.R. (1978). PGE levels in hypothalamus, median eminence and anterior pituitary of rats of both sexes. *Brain research*. 141:274-277. (124).
- 139.- Ojeda, S.R. (1982). Evidence of involvement of Alfa-adrenergic receptors in norepinephrine-induced prostaglandin E_2 an luteinizin hormone-releasing hormone release from the median eminence. *Endocrinology*. 10 (2):409-412. (70).
- 140.- Ojeda, S.R. (1979). Release of PGE_2 by hypothalamus tissue; evidence for their involvement in catecholamine induced luteinizing hormone releasing hormone release. *Endocrinology*. 104:617. (82).
- 141.- Opel, I. (1979). The hypothalamus and reproduction in the female. *Poultry science*. 58:1607-1618. (17).
- 142.- O'Sullivan, M.J. (1978). Induction of labor in the high-risk pregnancy - with PGF_2 alfa. *Obstetrics and gynecol*. 51 (1):77-80. (112).
- 143.- Page, C.C. (1984). Rat uterine tissue and cell responses to the presences to plain and indomethacin delivering luds. *The Anatomic record*. 208:507-514. (34).
- 144.- Pashen, R.L. (1984). Maternal and foetal endocrinology during late pregnancy and parturition in the mare. *Equine. vet, J*. 16 (4): 233-238. (28).
- 145.- Peblow, P.V. (1986). Prostaglandin synthesis by rat uterine homogenates in the presence of Cu ions and the effects of indomethacin and --

- salicylic acid. Prostaglandins. Leuko. and Med. 21:15-22. (173).
- 146.- Peng, F.Ch. (1970). Effects of the PGF_1 on the hypothalamic-hypophyseal - adrenocortical axis in rats. Endocrinology. 86:202-206. (125).
- 147.- Pernsorn, H. (1986). Reconceptions of mares following termination of pregnancy with PGF_2 alfa before and after day 35 pregnancy. Equine veterinary Journal. 3:215-217. (64).
- 148.- Perez, P.F. (1985). Reproducción animal, inseminación artificial y transplante de embriones. En. Científico médica. Barcelona España. (186).
- 149.- Philips, S. (1974). Animal Reproduction. En. David and Cahries. London, (179).
- 150.- Pushpa, S.K. (1974).-Effects of GnRH in PGF_2 alfa pretreated heifers. J. of animal science. 39:214. (136).
- 151.- Racowsky, G. (1983). Are blastocyst prostaglandin produced endogenously? Biol. Reprod. 29:379-388. (147).
- 152.- Ragni, N. (1982). The use of Sulprostone to induce abortion in the second trimester. Prost. Leuko. and Med. 9:483-489. (130).
- 153.- Rath, W.B. (1987). Collagen degradation in the pregnant human cervix at term and after prostaglandin induced cervical ripening. Endocr. (178).
- 154.- Rees, L.H. (1975). Role of foetal adrenocorticotropin during parturition in sheep. Nature. 253:274-275. (63).
- 155.- Refsal, K.R. (1981). Estradiol 17- Beta Cyclopentilpropionate and PGF_2 alfa for induction of abortion during the first trimester of pregnancy - feedlot heifers. J. of Am. veterinary medical association. 179 (7): 701-703. (11).
- 156.- Resnik, R. (1978). Effects of prostaglandins E_1 , E_2 and F_2 alfa on uterine blood flow in non pregnant sheep. Am. J. physiol. 234 (5): 557-561. (56).
- 157.- Rexroad, C.P. (1984). Estradiol regulation of the frequency and site of origin of uterine contraction in ewes. J. animal science. 51:1139-1147. (153).
- 158.- Roberts, J.S. (1976). Oxytocin stimulated release of PGF_2 alfa from ovine endometrium in vitro; correlation with estrus cycle and oxytocin -

- receptor-binding. *Endocrinology*. 99: 1107-1114. (67).
- 159.- Robertson, G.J. (1974). Induction of parturition in the pig. *J. of anim. science*. 39:994. (135).
- 160.- Robertson, H.A. (1978). Control of the time of parturition in sows with PGF₂alpha. *Can. J. comp. med.* 42:32-34. (120).
- 161.- Robinson, J.S. (1977). Foetal and maternal cortisol and progesterone -- and maternal oestradiol in prolonged pregnancy after foetal hypophysectomy in sheep. *J. endocr.* 72:241-242. (85).
- 162.- Roux, J.P. (1977). Effects of elective induction of labor of prostaglandins F₂alpha and E₂ and oxytocin on uterine contraction and relaxation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 127:718. (77).
- 163.- Sanchez, G.F. El ovario en los mamiferos. Ed. Cientifico medica. Barcelona España. (182).
- 164.- Satoh, K. (1984). PGF₂alpha metabolites in plasma and urine during pseudopregnancy in the rabbit. *Am. J. obstet. gynecol.* 138:748-754. (148).
- 165.- Sharma, O.P. (1975). Reloading of PGF₂alpha during foaling in mares. *J. reprod fert.* 45:541-543. (85).
- 166.- Shimizu, T. (1984). Specific binding of PGD₂ to rat brain synapsis membrane occurrence properties, and distribution. *J. biol.chem.* 257: - 13570-13575. (163).
- 167.- Singh, P. (1979). PGF₂alpha induced response of the bovine ovary, oviduct (uterine tube) and uterus. *Am. J. of veterinary research.* 40:1789-1791. (27).
- 168.- Squires, E.L. (1984). Induction of abortion in mares with equimate of ocs on secretion on progestrone PMSC and reproductive performance. *J. of anim. science.* 50: 490-495. (155).
- 169.- Stewart, D.R. (1984). Concentration of 15-keto-13-14-dihydro-PGF₂alpha in the mare during espontaneous and oxytocin induved foaling. *Equine - veterinary J.* 16 (4): 270-274. (7).
- 170.- Strickland, D.M. (1986). PGE metabolite levels in umbilical plasma. *prost. leuko. and med.* 25: 51-52. (172).

- 171.- Suzuki, H. (1975). Comparison between PGE_2 and oxytocin actions on pregnant mouse myometrium. *J. physiol.* 25;3:5-356. (36).
- 172.- Suzuki, H. (1975). Effects of PGE_2 on the electrical property of the pregnant mouse myometrium. *J. Physiol.* 25;201-215. (43).
- 173.- Tsaka, K. (1983). PGD_2 induced released of luteinizing hormone from the rat pituitary gland without the modulation the hypothalamic luteinizing hormone releasing hormone. *J. of endoc.* 99;289-292. (13).
- 174.- Thorburn, G.D. (1979). Endocrine control of parturition. *Physiological reviews.* 4;863-909. (122).
- 175.- Tromans, P.S. (1984).- Comparative study of oestradiol and PGE_2 vaginal gel for ripening the unfavourable cervix before induction of labour. *British medical journal.* 679-681. (108).
- 176.- Viggiano, M. (1984). Prostaglandins and ovarian factors as modulators of the negative inotropic actions of histamine of isolated rat uterus. *prost. leuko and med.* 16;267-278 (.101).
- 177.- Warberg, J. (1984). Potentiation of PGE_2 induced release of LH by the prostaglandin analoge 7-oxo.13-prostanoic acid. *Acta endocrin.* 97;297-304.
- 178.- Warberg J. Studies on the release mechanism for hypothalamic hormones. *Acta endocrinol.* 250; 1-48. (165).
- 179.- White, A. (1982). Principios de bioquímica. Ed. Mc Graw Hill. 2^a edición España. (183).
- 180.- Wikland, M. (1982). Oxytocin prostaglandins and contractility of the human uterus at term pregnancy. *Acta obstet. gynecol. Scand.* 61;467-472. (21).
- 181.- Wikland, M. (1983). The role of prostaglandins in the stimulatory actions in the catecholamines on myometria activity in term pregnant women. *J. obstet. Gynecol.* 16;193-203. (20).
- 182.- William, E. (1975). The current status of prostaglandins as abortifacients. *Am. J. obstet. gynecol.* 123 (3); 306-328. (104).
- 183.- Wilson, M.S. (1984). Estrogen concentrations in gilts with delayed parturition. *J. of anim science.* (16).

- 184.- Wiltbank, J.N. (1984). Incidence of retained placenta following induction of parturition with corticoids or prostaglandins. *Theriogenology*. 21 (3): 427-435. (49).
- 185.- Wingerup, L. (1978). Ripening of the uterine cervix and induction of labor at term with PGF_2 in viscous gel. *Acta obstet gynecol.* 57:403-406. (106).
- 186.- Gunter, W. *Fisiología de los animales domésticos*. Ed. Hemisferio sur. México, D.F. (1978). (189).
- 187.- Høgenssen, L. Effects of PGD_2 on the release of luteinizing hormone and prolactin in castrated and intact male rats. *Acta endoc.* (1986). 112; 180-184. (83).
- 188.- Yamaguchi, M. (1984). 6-keto- PGF_1 alfa, thromboxane B_2 and 13-14-dihydro 15-keto- PGF levels in maternal and fetal plasma. *Prost. Leuko. and Med.* 15:325-336. (99).
- 189.- Young, I.M. Increased conception rate in dairy cows after PGF_2 alfa. *The Veterinary record* (1985). 5:26-27. (32).
- 190.- Young, I.M. (1984). Routine induction of farrowing with dinoprost in a commercial sow breeding unit over a year. *Veterinary record*. 115:539-541. (29).