

11217
55B
Zej.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores



Hospital General Dr. Darío Fernández F.
I. S. S. S. T. E.

**“USO DEL CALCIO EN EL TRATAMIENTO”
DEL TRABAJO DE PARTO PROLONGADO**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia

P r e s e n t a

Dr. Oscar Carlos López Morales

México, D. F.

**TESIS CON
BANDA DE ORIGEN**

Febrero 1985



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 T R O D U C C I O N

El conocimiento del papel que juega el ion calcio en la fisiología de la contractilidad muscular, y más específicamente en la contracción muscular uterina, en base a los estudios realizados por Currie W.B. (3); Gabor Huszar (7); Csapo A.I. (2) resulta lógico inferir las posibilidades terapéuticas del calcio durante el trabajo de parto.

El trabajo de parto prolongado que generalmente es debido a distocias de contracción uterina, es un evento frecuente en toda sala de labor, y en muchas ocasiones resulta difícil su corrección.

El presente trabajo de investigación pretende establecer la utilidad del empleo del calcio mediante su administración a un grupo de pacientes que cursaron con distocia de contracción, y cuya respuesta inicial ante la administración de oxitocina por infusión fue con contracciones uterinas de poca intensidad, pero, con tendencia a polisístolia, detectando esto con monitoreo fetomaterno en todos los casos, antes y después a la administración de gluconato de calcio por vía intravenosa.

Este control de los casos nos permite valorar la respuesta a la administración de calcio y comparar ésta en los diversos casos calificando esta respuesta en adecuada, leve o nula según se demostró mediante el registro tococardiográfico.

Al lograr corregir el trabajo de parto prolongado permite agilizar el tránsito de pacientes de labor, y en muchas ocasiones evita el término del embarazo mediante procedimiento quirúrgico como último recurso de no lograr la corrección de la distocia de contracción, lo cual implica mayores gastos institucionales y exponer a un mayor riesgo a la paciente disminuyendo en el mejor de los casos su perspectiva obstétrica.

A N T E C E D E N T E S

El calcio es el principal constituyente de los huesos y dientes, esencial para la contracción muscular, el ritmo cardiaco normal y la excitabilidad nerviosa. Participa, además, en la activación de algunas enzimas y la coagulación sanguínea. (10)

Carsten en 1968 publicó un resumen completo de la composición, crecimiento, actividad del miometrio y la naturaleza de las células marcapaso. Posteriormente en 1979 publicó un trabajo sobre los efectos de la progesterona y la oxitocina. (6)

En años recientes los trabajos publicados por Csapo-A.I.; Garfield R.E.; Huzzar G.; Kaushik; Korenman; Carsten-Cirrie W.B. y Gabor Huzzar, con diversos preparados de tejido de músculo uterino, así como el descubrimiento de muchos fármacos con efectos sobre el músculo uterino han permitido en forma indirecta un mejor conocimiento de la contractilidad uterina. (1,3,6,11,12)

BASES ANATOMOFISIOLOGICAS

Se considera como concepto fundamental que la unidad funcional de la actividad del útero y, por consiguiente, el sitio de influencias reguladoras a la fibra muscular, (célula muscular) junto con la matriz de tejido conectivo. (3,4,7)

Las fibras son muy especializadas porque son sensibles a las hormonas sexuales a través de moléculas receptoras en el citoplasma y en el núcleo para el complejo-receptor-hormona. (3,4)

COMPONENTES DE LA ACTIVIDAD DE LAS FIBRAS DEL MIOMETRIO

De las fibras del miometrio, sólo se conocen ciertos detalles de electrofisiología. La capacidad de producir trabajo depende del aparato contractil, y de la energía metabólica disponible. Esta capacidad constituye la contractilidad. La excitabilidad, entendida como el proceso necesario para que empiece la contracción, consiste en potenciales de acción repetidos a nivel del sarcolema.

Estos fenómenos distintos tienen mecanismos de regulación que varían al cambiar las condiciones fisiológicas (3,4).

Por lo que se sabe de contracción, sobre todo de las fibras lisas, la contracción de las miofibrillas se produce por "deslizamiento" de los filamentos de actina sobre los de miosina en presencia de ATP. La hidrólisis del ATP es una función enzimática del complejo actomiosina, regulado por moléculas de troponina. La contracción depende de los iones de calcio en el citoplasma; el calcio actúa induciendo cambios de conformación de la troponina, que permiten actuar a la ATPasa de la actomiosina. (3)

ACCION ACTIVADORA DEL CALCIO EN LA CONTRACCION

El Ca^{++} se une a las troponinas cuando su concentración es cerca de 10^{-5} a 10^{-6} M, ligeramente superior a la concentración de Ca^{++} libre en la fibra en reposo (10^{-8} M). Todo parece indicar que una disfunción de la actividad del útero no se debe a disfunción del aparato contráctil, sino al Ca^{++} intracelular y a su disponibilidad. En las fibras en reposo la concentración de calcio intracelular (Ca^{++}) es al rededor de 10^{-7} a 10^{-6} M y su gradiente de concentración es al rededor de 1:5000 con relación a la concentración extracelular de calcio (Ca^{++}) que es aproximadamente de 2×10^{-3} M. (3)

Los mecanismos precisos de este gradiente se desconocen sugiriendose las siguientes posibilidades. (3,4,6)

- 1) Una bomba activa de Ca^{++} que lo expulsa
- 2) Un mecanismo de barrera en el sarcolema que controla la permeabilidad al Ca^{++}
- 3) Una gran capacidad de las mitocondrias, el retículo sarcoplásmico y el sarcolema para secuestrar el Ca^{++}
- 4) Una combinación de los 3 primeros mecanismos.

Durante la activación máxima de la fibra, la concentración de Ca^{++} intracelular aumenta transitoriamente unas cien veces, produciendo la activación máxima del sistema ATPasa de la actomiosina, regulado por la troponina.

Durante la relajación, el calcio intracelular regresa a su valor de reposo. (3)

Las opiniones difieren en cuanto al paso del calcio del exterior al interior de la fibra mencionándose el siguiente modelo acorde con los resultados experimentales:

El modelo indica que el Ca^{++} extracelular (o el Ca^{++} acumulado a proximidad del sarcolema) entra en la fibra por efecto de potenciales de acción repetidos. Después puede ser captado por el sarcolema nuevamente, expulsado directamente al intersticio, o secuestrado por las mitocondrias y el retículo sarcoplásmico, o sólo por éste.

La gran afinidad de los componentes intracelulares por el Ca y el proceso inverso, de liberación de Ca^{++} son demasiado conocidos para extenderse sobre ellos. (3)

Otro modelo diferente sería uno cerrado en el que el Ca^{++} se mueve entrando y saliendo del retículo sarcoplásmico o de las mitocondrias. Pero este modelo no sería consistente con los eventos bioeléctricos a nivel del sarcolema, que regulan la activación del ciclo contráctil.

EXCITABILIDAD DE LAS FIBRAS DEL MIOMETRIO

La actividad mecánica espontánea o inducida por fármacos, se acompañan de actividad eléctrica, que se registra en el sarcolema. La actividad eléctrica se manifiesta por potenciales de acción repetidos que producen efectos excitadores acumulativos, parecidos a un estímulo capaz de producir una contracción tetánica. Los músculos lisos y, en especial el miometrio, muestran una estrecha relación entre excitabilidad y potencial de reposo. (3,4)

Si se hiperpolarizan más allá del potencial de reposo su excitabilidad se reduce y se necesitan estímulos potentes para que se produzcan potenciales de acción y contracciones. Si se despolarizan ligeramente, por ejemplo aumentando de 3-4 veces la concentración normal de potasio (K) extracelular, la excitabilidad aumenta y se reduce el umbral de estimulación. (2,3,12)

Se obtienen potenciales de acción repetidos con un estímulo eléctrico de intensidad suficiente; la contracción del músculo varía con la intensidad y duración del estímulo.

La actividad contráctil espontánea del útero muestra generalmente potenciales de acción repetidos de alta frecuencia que se propagan y recuerdan los de una contracción tetánica, o de una suma de contracciones.

Muchos factores afectan tanto la actividad eléctrica como la mecánica, dependiendo de las circunstancias hormonales (o reguladoras). (1,6,7,12)

varias hormonas y drogas usadas en clínica actúan directamente a nivel de la membrana en sitios específicos llamados "receptores". Otros fármacos no actúan en sitios tan específicos para modificar el cambio de iones, incluso el Ca^{++} , a través de la membrana. Apenas empezamos a entender cómo las hormonas y las drogas modifican las propiedades bioeléctricas del sarcolema. (3,14,16)

Todos los agentes que modifican rápidamente la actividad del útero actúan en forma directa a nivel de la membrana; los que la modifican más crónicamente actúan de manera indirecta sobre la membrana a través de eventos bioquímicos intracelulares complejos. (1,6,9).

PAPEL ACTIVADOR DEL CALCIO

Los músculos que dependen sobre todo del calcio almacenado en el interior de la fibra para el acoplamiento-eléctromecánico, no se ven muy afectados al eliminar el calcio externo, a diferencia de los músculos lisos en los cuales el acoplamiento desaparece por completo. Al restaurar gradualmente la concentración del Ca^{++} externo, la actividad mecánica se recupera; esto sugiere que el calcio necesario para el acoplamiento proviene del calcio externo. (3,6,12)

Los fármacos que inhiben el transporte del calcio a través de la membrana, como el verapamil, impiden la recuperación de la actividad mecánica cuando se restaura la concentración externa del calcio. En contraste los ionóforos o fármacos que facilitan el transporte, favorecen la recuperación; en tal sentido parecen actuar algunos.

estimulantes del útero, como son las prostaglandinas.

Experimentalmente, con estimulación eléctrica subóptima, las prostaglandinas y la oxitocina favorecen la actividad mecánica, lo que se explica por un aporte mayor del calcio al sistema contráctil. (12,16)

Al estimular eléctricamente tiras de fibras uterinas después de eliminar el Ca^{++} externo, la tensión disminuye rápidamente en las fibras del útero durante el parto, - mientras que en las fibras del útero grávido disminuye - mucho más lentamente. Esto se debe al efecto de la progesterona sobre el útero, porque los fenómenos se incrementan eliminando la progesterona (por ejemplo, con ovariectomía), y se retardan aplicando una vez más la progesterona. Estos efectos se han comprobado en vivo y en vitro. - (3,8,9).

La resistencia relativa del útero a la hipocalcemia - en presencia de progesterona, se suponía debida a que el Ca^{++} estaba almacenado en la membrana o cerca de ella, - por lo que, aun en ausencia de Ca^{++} externo, había Ca^{++} - suficiente para el acoplamiento electromecánico. Si esta hipótesis fuera cierta, el Ca^{++} almacenado en la membrana o cerca de ella, tendría otra función importante: - la de estabilizar el potencial de reposo de la membrana.

Por acción de la progesterona la fibra presenta un - umbral eléctrico más alto, lo que refleja su potencial de reposo, y en general es refractaria a fármacos estimulados que aumentan el número de potenciales de acción y facilitan el transporte de Ca^{++} . (3,4).

EVENTOS MOLECULARES DURANTE LA CONTRACCION MUSCULAR

La reacción fundamental durante la actividad muscular (la acción recíproca entre la actina y la miosina) es - inhibida por la troponina y la tropomiosina cuando faltan los iones de Ca^{++} . La tropomiosina y el complejo troponina son proteínas localizadas en los filamentos delgados del músculo, constituyendo cerca de un tercio de su masa. (3)

La tropomiosina es un bastón helicoidal alfa de doble tira (PM 70,000) localizado entre las dos tiras de actina F.

La troponina es un complejo de 3 cadenas polipeptídicas designadas TpC y TpT. El complejo de troponina está localizado en los filamentos delgados de actina a intervalos de 38.5 nm. Un complejo de troponina unido a una molécula de troponina regula la actividad de 7 monómeros de actina aproximadamente.(7)

La excitación de la fibra trae consigo la liberación del Ca^{++} a partir del sarcolema. El calcio liberado se une a la porción TpC del complejo de troponina produciendo cambios conformacionales que son transmitidos a la tropomiosina y luego a la actina. Esto permite que la actina y la miosina actúen recíprocamente en la contracción muscular resultante, acompañada por la hidrólisis del ATP que actúa como una fuente de energía. Estos eventos persisten hasta que el Ca^{++} es eliminado. Se puede concluir que los iones de Ca^{++} ejercen un control sobre el inicio de la contracción por un mecanismo alostérico que procede como sigue:

Ca^{++} ——— TROPONINA ——— TROPOMIOSINA ——— ACTINA-MIOSINA

El sistema, activado por el ATP, abate la concentración de iones de calcio en el sarcoplasma (citoplasma) de las células musculares en reposo en tanto que hace aumentar el Ca^{++} dentro del retículo sarcoplásmico. Cuando el Ca^{++} es liberado del retículo sarcoplásmico se inicia la contracción muscular a través del sistema troponina-tropomiosina ya descrito.(3,4)

CONCLUSIONES PRELIMINARES

- Por lo anteriormente expuesto podríamos concluir:
- 1) El ion calcio es un regulador fisiológico de la contracción muscular.
 - 2) Se le considera como el "Activador final" para el inicio de la contracción muscular.
 - 3) Se le atribuye un posible "papel regulatorio" en base a sus concentraciones en el sarcoplasma.
 - 4) Durante el trabajo de parto, su deficiencia en el sarcoplasma puede ser la causa de un útero refractario...

- a los estímulos para regularizar el trabajo de parto
- 5) Su efecto se encuentra regulado por la progesterona durante el embarazo, inhibiendo su acción y estabilizando el potencial de acción de la membrana. Efecto - que al final del embarazo se encuentra ausente permitiendo al calcio responder iniciando la contracción muscular bajo cualquier estímulo adecuado en intensidad y duración.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudió un número de cincuenta casos, todas ellas cursando con embarazo a término, sin patología agregada al embarazo, ni compromiso fetal, y que posterior a haber iniciado su trabajo de parto presentaron alguna distocia de contracción, tipo hipocontráctilidad, redundando en un trabajo de parto prolongado, tanto paciente primigestas como multiparas, siempre en el área de labor, contando con quirófano a la mano disponible en caso necesario.

Se empleó un monitor fetomaterno tipo Corometrics Model-111.

Soluciones parenterales de 500 y 1000 ml, glucosada al 5% soluciones glucosadas al 10%, solución Hartmann, y equipos de venocísis.

Ampulas de oxitocina sintética de un ml con 5 Us de oxitocina.

Jeringas desechables de 5 y 10 ml.

Ampulas de gluconato de calcio de 5 ml cada una, así como su antagonista para contrarrestar el efecto en caso necesario, ampulas de Sulfato de Magnesio. (fco ampula de 5 ml)

Toma de oxígeno disponible así como equipo de succión.

Todos los datos de las pacientes, así como las observaciones preliminares se vertieron sobre una libreta de registro para llevar un control adecuado de cada caso.

Mediante registro tococardiográfico se identificaron aquellos casos con distocia de contracción, tipo Hipocontractilidad, y que ante el estímulo oxitocico con oxitocina sintética, por infusión, presentaron respuesta que tradujo un registro de la actividad uterina sin mejoría de la intensidad y tendencia a polisistolia (más de cinco contracciones en 10')

Mediante este mismo registro se descarto sufrimiento fetal.

Una vez identificada la distocia de contracción, se suspendió la conducción y se procedió a administrar, por vía intravenosa, un ampul de 5 ml de gluconato de calcio, diluido en 15 ml de solución salina isotónica, aplicándose además en un lapso de 15 minutos todo el contenido. En un lapso aproximado de 15 a 20 minutos después de haber administrado el gluconato de calcio, se reinició la conducción del trabajo de parto con oxitocina por infusión (2 unidades de oxitocina diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5%), con registro tococardiográfico la respuesta obtenida.

En todos los casos solo se administró un ampul de gluconato de calcio.

Las pacientes tuvieron de 21 a 34 años de edad con un promedio de 26 años de edad. Hubo 16 primigestas por 34 con un parto previo o más.

RESULTADOS

La respuesta al gluconato de calcio se clasificó en tres tipos:

RESPUESTA FAVORABLE: AUMENTO DE INTENSIDAD DE LAS CONTRACCIONES Y DE MAYOR DURACION.

RESPUESTA LEVE : DISCRETO AUMENTO DE LA INTENSIDAD DE LAS CONTRACCIONES.

NO HUBO RESPUESTA : SIN MODIFICACIONES.

Del total de pacientes a las que se les administró presentaron:

RESPUESTA FAVORABLE : 28 CASOS

RESPUESTA LEVE : 13 CASOS

RESPUESTA NULA : 9 CASOS

La alteración más frecuente y con mejor respuesta a la administración de calcio por vía intravenosa fue:

DISTOCIA DE CONTRACCION : CONTRACCIONES UTERINAS DE Poca INTENSIDAD PERO CON TENDENCIA A POLISITOLIA ANTE LA ESTIMULACION CON OXITOCINA POR INFUSION.

ACCIDENTES MATERNOS IMPUTABLES A LA ADMINISTRACION DEL CALCIO: NINGUNO.

ACCIDENTES FETALES IMPUTABLES A LA ADMINISTRACION DEL CALCIO: NINGUNO.

Los embarazos se resolvieron:

RUPTURA : 37 CASOS.

DISTOCIA: 5 CASOS.

CESAREA : 8 CASOS.

Las distocias, debidas a la aplicación de forceps, obedecieron a causa obstétrica como variedad de posición transversa persistente y/o expulsivo prolongado.

Las operaciones cesareas obedecieron a indicación fetal por compromiso de su estado inherente al mismo como compromiso de cordón y debido a inductoconducción fallida.

CONCLUSIONES

Hubo respuesta en 41 casos representando el 82% del total correspondiendo 28 casos de respues FAVORABLES y 13 casos de respuesta leve, y solo 9 casos no hubo respuesta correspondiendo a un 8%.

De acuerdo a esto podremos decir que hubo respuesta a la calcoterapia un 82% de los casos detectados como trabajo de parto prolongado, al corregir la anomalía y permitir el desenlace consistente en el parto.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- A.I. CSAFO.
EFFECTS OF PROGESTERONE, PROSTAGLANDIN F2 A AND ITS /
ANALOGUE ICI 81008 ON THE EXCITABILITY AND THRESHOLD
OF THE UTERUS.
AM.J.OBSTET GYNECOL.FEBRUARY 15,1976 PP 367-78.
- 2.- A.I.CSAFO, C.P. FURI; S.TARRO;M.R. HENZL.
DEACTIVACION OF THE UTERUS DURING NORMAL AND PREMATURE
RE LABOR BY THE CALCIUM ANTAGONIST NICARDIPINE.
AM.J. OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY MARZO 1,1982 -
VOL 142 NUMBER 5 PP 483-491.
- 3.- CURRIE W.B. Ph D.
PHYSIOLOGY OF UTERINE ACTIVITY.
CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY,MARCH 1980 VOL23
1 PP 33-49.
- 4.- CURRIE W.B.
FISIOLOGIA DEL UTERO
CLINICAS OBSTETRICAS Y GINECOLOGICAS VOL 1 1980 PP-
33-48.
- 5.- CARSTEN M.E.
HORMONAL REGULATION OF MIOMETRIAL CALCIUM TRANSPORT
GYNECOL INVEST 1974 5:269.
- 6,- CARSTEN M.E.
CALCIUM ACCUMULATION BY HUMAN UTERINE MICROSOMAL /
PREPARATIONS;EFFECTS OF PROGESTERONE AND OXITOCINE.
AM. J. OBSTET GYNECOL 1979 133 ; 598.
- 7.- GABOR HUSZAR; JAMES M. ROBERTS.
BIOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF THE MIOMETRIUM AND
LABOR REGULATION AT THE CELLULAR AND MOLECULAR LEVELS
AM. J. OBSTET GYNECOL. 1982 142 ; PP 225-35.

- 8.- GARFIELD R.E. ; C.P. PURI; A.I. CSAPO.
ENDOCRINE, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE -
UTERUS DURING PREMATURE LABOR.
AM.J. OBSTET GYNECOL. 1979 133 : 308.
- 9.- GARFIELD R.E.; C.P. PURI; A.I. CSAPO.; RABIDEAU.
ULTRASTRUCTURAL BASIS FOR MAINTENANCE AND TERMINA-
TION OF PREGNANCY.
- 10.- HAROLD A. HARPER; VICTOR W. RODWEL; PETER A MAYES.
MANUAL DE QUIMICA FISIOLÓGICA 6a EDIC. EL MANUAL MOD
1978 Page; 513,574,617,623.
- 11.- HUZAR G.
BIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF MIOMETRIAL CONTRACTILITY
AND CERVICAL MATURATION .
SEMIN PERINATAL .1981 JULIO 5(3): 216-35 (81 prof)
- 12.- KAUSHIE D WEISHERI AND JOHN H. Mc NEILL .
ROLE OF Ca IN ISOPROTERENOL-INDUCED INCREASES IN CAMP
IN RAT UTERUS.
AM.J. PHYSIOL. 1979 237 (5): 257-c 263.
- 13.- KORENMAN S.G.; KRALL JF.
THE ROLE OF CYCLIC AMP IN THE REGULATION OF SMOOTH -
MUSCLE CELL CONTRACTION IN THE UTERUS.
BIOL REPROD 1977 16:1
- 14.- MARSHAL J.M.
REGULATION OF ACTIVITY IN SMOOTH MUSCLE.
PHYSIOL REV. 1962 42 (Suppl.5) : 213.
- 15.- MALLAPRE DOLS JOSE DR.
CLINICA GINECOLOGICA: MONITORIZACION INTRAPARTO.
SALVAT EDITORES S.A. VOL 4 NUM 3.
- 16.- ROY H. PETRIE MD. FACOG, RONALD W.U.; MD FRANK MILLER
THE EFFECT OF DRUGS ON UTERINE ACTIVITY.
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. OCT 1976 VOL 48 Num 4 PP431
- 17.- WILLIAMS, LOUIS M. HELLMAN , JACK A PRITCHARD.
TEXO DE OBSTETRICIA.
EDITORIAL SALVAT, 2a ED 1980.

- o -