

11217
5
zej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

S. S. A.

**INHIBICION DEL TRABAJO DE PARTO PRETERMINO CON
AGONISTAS BETA ADRENERGICOS. COMPARACION
ENTRE TERBUTALINA E ISOXSUPRINA.**

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MARIA LOURDES ANTE TELLEZ

*Vo Bo
11/2/86
mspranza*

**TESIS CON
VALIA FE ORGEN**



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.

INDICE.-

	Página.
Introducción.-.....	1
Factores de riesgo relacionados con la aparición - de un parto pretérmino.-.....	4
Bases de la Contractilidad Miometrial.-.....	11
Agonistas Beta Adrenérgicos.-.....	15
Hipótesis.-.....	18
Objetivos.-.....	19
Material y Métodos.-.....	21
Resultados.-.....	25
Gráficas.-.....	29
Discusión.-.....	32
Conclusiones.-.....	35
Bibliografía.-.....	36

INTRODUCCION.-

Los avances en la Obstetricia Clínica han logrado mejoras significativas en los resultados de el embarazo para la madre y el homigénito. En la primera mitad del siglo XX, se consiguieron muchos éxitos al reducir la insidencia de la mortalidad materna atribuible a las secuelas de la hemorragia, infección y toxemia; y no es sino hasta en las dos últimas décadas en que el foco de atención se ha fijado en la supervivencia de los fetos de alto riesgo a través del cuidado clínico perinatal intensivo. En la prevención de los traumatismos, estres del medio ambiente y asfixia de los niños pretérmino y nacidos a tiempo se han establecido los -- puntos esenciales. Más recientemente el interés ha cambiado para asegurar unos resultados más diversos del embarazo a través de la optimización de la salud de la mujer embarazada y proporcionando un nuevo y mejor ambiente intrauterino para el feto en desarrollo (19,20).

En muchos casos el desarrollo en el útero de la gestación - hasta el final, proporciona al feto la mejor oportunidad de supervivencia y desarrollo ulterior normal. En efecto, incluso una prolongación de la gestación por 2 semanas, para el más pequeño de los niños prematuros tendría una mayor influencia benéfica sobre los resultados a largo plazo para - estos niños con grandes riesgos (3,11,19,20).

Los enormes costos directos e indirectos relacionados con - los niños prematuros, obligan a que el ideal de un niño na-

cido a tiempo y con peso normal al nacer, se convierta en el objetivo principal del planeamiento de la salud materna e infantil (3,19,20).

Un análisis de los factores de riesgo conocidos, relacionados con la aparición de un parto pretérmino, proporcionarán las oportunidades para un programa específico de actuación. Aunque algunas determinantes de los embarazos patológicos, dejan pocas oportunidades para la mejora, -- otros pueden tratarse con eficacia, particularmente cuando son identificados preconcepcionalmente ó en la gesta--ción precoz (1,2,3,19,20).

La importancia del parto pretérmino como problema de Sa--lud Pública, se demuestra fácilmente en virtud de su contribución a la nortalidad perinatal total (contribuye entre el 50% y 70% a todas las muertes perinatales, en la --mayoría de las comunicaciones) (1,19).

Deben hacerse esfuerzos bien integrados y de comunidad -- para tratar las causas multifactoriales y los cuadros clínicos que dan lugar al nacimiento de niños pretérmino (3,4,19).

En la práctica de la Obstetricia, la inhibición de las -- contracciones uterinas como tratamiento del parto pretérmino, se ha intentado con numerosos agentes que inducen -- la tocolisis, incluyendo: alcohol etílico, sulfato de -- magnesio, progesterona, inhibidores de las prostaglandi--nas, betasimpaticomiméticos y antagonistas del calcio (5,8,10,11,13). En estudios comparativos reportados en la -- literatura, los agentes beta simpaticomiméticos parecen -- ser superiores a otras drogas y placebos en la inhibición

del parto prematuro. Muchos trabajos hablan de la superioridad de ciertos betamiméticos que son más beta selectivos, y por lo tanto, asociados con menos efectos beta², tales -- como taquicardia, hipotensión, náuseas y vómitos, además de¹ haberse demostrado que son mejores en la inhibición del tra bajo de parto pretérmino (10,11,19,20).

El presente trabajo pretende evaluar dos agentes tocolítics (betasimpaticomiméticos) y demostrar que la terbutalina es superior a la isoxsuprina disminuyendo el número de naci mientos antes de las 37 semanas, siendo ésto un intento de proporcionarle al feto una mejor oportunidad de supervivencia y de desarrollo ulterior normal.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA APARICION DE UN --- PARTO PRETERMINO.-

El estudio de los factores de riesgo para los partos pre-
término, es un punto de partida esencial para el plantea-
miento y desarrollo de los estudios de actuación, y para -
mejorar la organización del cuidado obstétrico para redu-
cir el número de partos pretérmino y las elevadas tasas re-
lacionadas con la morbilidad y mortalidad. La publicación
de la epidemiología de los partos pretérmino es otra fuen-
te para la asistencia de los factores de riesgo (1,2,19).
Es más deseable tomar ciertas medidas para prevenir el na-
cimiento pretérmino, que intentar detenerlo cuando ya se -
ha establecido. El primer requerimiento para cualquier --
programa de prevención ó atención, es discernir cuáles pa-
cientes necesitan ser consideradas como candidatas a un ré
gimen preventivo (3,4).

Se mencionan a continuación los factores que se han repor-
tado estar asociados con un incremento en la insidencia --
del parto pretérmino:

I.-Características Maternas.-

1.-Raza.-

Aunque hay diferencias marcadas en la frecuencia acumulada
de muertes perinatales entre los blancos y no blancos, es-
ta diferencia racial no es tan grande como para los naci-
mientos pretérmino. Todos los reportes indican que las mu-
jeres no blancas, dan a luz hijos con un peso y edad gesta

cional más bajos que las mujeres blancas. Garn y Bailey demostraron que los embarazos resultantes de matrimonios interraciales, tienen una edad gestacional más alta que la de matrimonios no blancos. Aunque algunos estudios encuentran relación entre el estado nutricional, peso, talla y volumen plasmático maternos y duración de la gestación, ésta también puede estar determinada por infecciones, disponibilidad y uso de servicios de salud, prácticas sexuales, trabajo, consumo de cigarrillos, consumo de alcohol, nutrición, religión, que de alguna manera están reflejando la raza (1,3,4, 19).

2.-Edad.-

Se ha sugerido como un factor de riesgo para los nacimientos pretérmino y de bajo peso, a las madres jóvenes ó añosas. La insidencia de nacimientos pretérmino es muy baja tanto en blancas como en no blancas entre los 25 y 29 años, y la más alta insidencia se ha registrado antes de los 15 años; también se ha mencionado una mayor insidencia para aquellas mujeres que han retrasado su primer hijo para después de los 30 años (1,3,4,19).

3.-Talla.-

Algunos autores han demostrado diferencias substanciales en cuanto al peso al nacimiento y las diferentes tallas de las madres: Madre de baja estatura es igual a recién nacido pequeño. Pero aún no se ha demostrado si este bajo peso al nacimiento se debe a prematuridad ó a retardo en el creci-

miento intrauterino (1,3,4,19).

4.-Peso antes del embarazo.-

Edwards y colaboradores, en un estudio llevado a cabo en un Hospital de Minnesota, relacionaron el bajo peso materno, - definido como un peso preembarazo menor del 90% del peso -- estandar para la talla en las tablas de vida metropolitana (otros autores mencionan un peso materno preembarazo menor de 50kg.), con los resultados del embarazo, y encontraron-- evidencias de que unas medidas más directas de las reservas energéticas movilizables (peso contra talla, porcentaje i-- deal de peso ó índice de masa corporal) están relacionadas con la duración de la gestación (1,3,4,19).

5.-Nutrición Materna.-

Pueden demostrarse pocos efectos dramáticos de la depriva-- ción de calorías grave ó crónica sobre la duración de la -- gestación. Las mujeres de bajo nivel socioeconómico, que - viven bajo unas condiciones de deprivación crónicas, tienen hijos de menor peso al nacimiento que las mujeres de nivel socioeconómico alto, pero ésto parece estar mediado princi-- palmente por el medio ambiente (1,3,4,19)

II.-Medio Socioeconómico.-

Un ecologista menciona que el ingreso económico, alimenta-- ción, higiene, industrialización, ambiente social y la aten-- ción médica interactúan unos con otros, y que estas interac-- ciones determinan la presencia ó ausencia de la prematuri-- dad (1,3,4,19).

1.-Clase Social.-

Estudios epidemiológicos indican que el número de nacimientos pretérmino, se incrementa conforme declina el nivel socioeconómico. Según datos proporcionados por la Cooperativa Estadística Obstétrica de los Estados Unidos (OSCO), las pacientes privadas blancas y no blancas, tienen mucho menor riesgo de tener un parto pretérmino (1,3,4,19,20,21). Se menciona un incremento en la incidencia hasta de 67% a 84% de partos pretérmino en las pacientes que acuden a instituciones de salud del gobierno, comparadas con las pacientes privadas ((19).

2.-Estado Civil.-

Entre las mujeres embarazadas solteras, el riesgo de un nacimiento pretérmino es 90% más grande que en mujeres casadas (19,20).

3.-Toxicomanías.-

Meyer menciona que hay un incremento en el riesgo de partos pretérmino en las pacientes fumadoras; este riesgo se incrementa en proporción con el número de cigarrillos fumados. Este aumento en la incidencia puede estar relacionado con la hipoxia materna y fetal condicionada por la carboxihemoglobina. También se ha reportado el efecto nocivo sobre la edad gestacional al nacimiento de los productos de las tomadoras de café, aunque también se dice que las grandes tomadoras de café son grandes fumadoras (1,3,4,19,20,21).

III.-Antecedentes Obstétricos.-

1.-Paridad.-

Existen contradicciones en cuanto a este factor, la Cooperativa Estadística Obstétrica, indica que la paridad tiene solo un pequeño efecto sobre los partos pretérmino; hay una mayor insidencia entre primigestas y multíparas con más de 5 embarazos (1,3,4,19,20).

2.-Abortos Previos.-

La insidencia del parto pretérmino se correlaciona fuertemente con la historia de aborto previo, ya sea inducido ó espontáneo, y se menciona que con mayor frecuencia cuando se trata de un aborto del primer trimestre inducido por la técnica de aspiración (1,3,19).

3.-Partos Pretérmino previos.-

La historia de un parto pretérmino previo se asocia con un alto riesgo de recurrencia, del 25% al 50%, el riesgo se incrementa con cada subsecuente parto pretérmino, y mucho más si hay historia de parto pretérmino y uno ó más abortos (1,3).

4.-Muerte fetal ó Neonatal previas.-

El efecto de esta asociación es casi tan grande como el de parto pretérmino previo, pero afortunadamente el número de pacientes es menor (1,3).

5.-Sangrados previos.-

Las pacientes con historia de sangrados previos por pla---

centa previa ó desprendimiento prematuro de placenta normoinser^{ta}, muestran un incremento en el riesgo de parto pretérmino (1,3).

IV.-Gestación Actual.-

Existe una larga lista de entidades que estando presentes en el tiempo de la gestación, hacen de ésta más susceptible de riesgo: 1.-Carencia de control prenatal. 2.-Niveles de hemoglobina menores de 11 mg%. 3.-Polihidramnios. 4.-Hipertensión. 5.-Hipertiroidismo. 6.-Tolerancia anormal de la glucosa. 7.-Neuropatías. 8.-Cardiopatías. 9.-Enfermedad Hepática. 10.-Pielonefritis.-mencionandose asociada con un alta incidencia de partos pretérmino. 11.-Bacteriuria y cistitis. --- 12.-Malformaciones fetales. 13.-Anomalías del tracto genital materno (Aproximadamente del 3 al 4% de los partos pretérmino se asocian con malformaciones uterinas). 14.-Cirugía abdominal. 15.-Hemorragia debida a placenta previa ó a desprendimiento prematuro de placenta normoinser^{ta}, tiene un gran impacto sobre el parto pretérmino, elevando la incidencia en un 40%. 16.-Enfermedad Hipertensiva, siendo más alta la incidencia en la hipertensión crónica que en la pre-eclampsia. 17.-El embarazo múltiple.-por la comparación de los números de nacimientos y muertes perinatales, puede verse, que aunque los nacimientos múltiples, son menos del 2% de todos los partos, constituyen una proporción mucho mayor de todas las muertes perinatales (10%), ésta contribución de los embarazos múltiples a la mortalidad perinatal total, se debe a los nacimientos pretérmino. Algunos estudios proporcionan el dato de que los gemelos monocigotos tienen un riesgo

go mayor de parto pretérmino; un tercio de los gemelos monocigotos nacieron antes de las 37 semanas, comparados con un cuarto de los gemelos dicigotos. El exámen de estos embarazos revela que la elevada incidencia de prematuridad es debida a una proporción elevada de ruptura espontánea de membranas (16% contra un 9% de los gemelos monocigotos y dicigotos --- respectivamente). 18.-Ruptura prematura de membranas.-ocurre en el 34% de los embarazos pretérmino (1,2,3,18,19).

BASES DE LA CONTRACTILIDAD MIOMETRIAL.-

La comprensión de los mecanismos responsables de la conversión del miometrio de un músculo inactivo a otro activo, puede proporcionarnos el modo de intervención racional y terapéutico para prevenir ó iniciar el parto. El núcleo del debate lo ha constituido el hecho de si el mantenimiento del embarazo es una consecuencia de la inhibición ó un resultado de la falta de estimulación de la contractilidad (19).

La contracción de las células musculares uterinas, como en otros músculos lisos, es el resultado de una interacción -- del calcio y del trifosfato de adenosina (ATP) con los filamentos de actina y miosina. Los niveles del calcio intracelular son la llave de la regulación de la contracción: dentro de la célula del músculo liso, los filamentos de actina y miosina, unidos a la membrana celular por un red estructural de filamentos intermedios, interactúan en circunstancias adecuadas, al deslizarse una sobre otra, y con ello acortar en unas 10 veces la longitud del miocito liso; la energía -- para la interacción de la actina y la miosina se obtiene de la hidrólisis del ATP, y la propia interacción depende de la fosforilación transitoria de la miosina por la miosinacinasas de cadena ligera, la miosinacinasas de cadena ligera es una enzima que fosforila la miosina inactiva y así causa su activación y su subsecuente interacción con los puntos activos -- de la actina; la calmodulina, que puede formar parte de la -- propia molécula de miosinacinasas, es una enzima calcio-sensible, la cual en base a su unión al calcio, puede ser capaz de

fosforilar y activar a la miosinacinasasa de cadena ligera; -- así, todos los estímulos que puedan llevar a provocar una -- contracción del músculo liso tienen un mecanismo proximal -- que aumenta la cifra intracitoplasmática de calcio libre. - La concentración intracelular de calcio, guarda relación inversa con la concentración intracelular del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc); el AMPc se forma a partir del ATP de la membrana celular por acción de la adenilciclase. Para lograr la disminución del nivel intracelular de calcio el AMPc probablemente actúa cuando menos en 3 formas: 1.-Al estimular la unión del calcio a las proteínas intracelulares. 2.-Al activar una enzima que a su vez inactiva la miosinacinasasa de cadena ligera y 3.-tal vez al participar en forma indirecta en el transporte activo de calcio hasta el exterior de la célula (16,17,18,19).

El calcio penetra en la célula intacta por dos tipos de conductos operados por receptores que pueden ser afectados por - 1.-los agentes uterotónicos como la ocitocina y las prostaglandinas (E y F alfa); y 2.-conductos con sensibilidad para los potenciales de acción, que permiten la penetración del calcio al interior de la célula más bien cuando un potencial de despolarización recorre la membrana.

Las prostaglandinas, además de influir en el paso del calcio por los conductos operados por receptores, estimulan el incremento de la concentración intracelular de dicho ión, al inhibir la unión del calcio, que depende del AMPc, con proteínas intracelulares, y bloquear los receptores beta adrenérgicos, de los que depende la estimulación de la actividad de

la adenilciclasa. Las prostaglandinas son lípidos producidos a partir del ácido araquidónico no esterificado. Las membranas del feto contienen una gran cantidad de este ácido graso esencial en la forma esterificada, por tal causa no influyen en la actividad uterina, porque en esta situación no se producen prostaglandinas. La de-esterificación del ácido araquidónico y su disponibilidad como sustrato para la síntesis de prostaglandinas se logra, por lo regular, en un momento preciso de finales del embarazo, por la liberación de una enzima hidrolítica específica, la fosfolipasa A₂, por parte de los lisosomas de la membrana. En la mayor parte de la gestación los lisosomas permanecen estabilizados en forma normal, tal vez por la acción de la progesterona, y no surge la liberación de la fosfolipasa A₂. La labilización de estos lisosomas cerca del término, es un fenómeno poco dilucidado, pero puede surgir también antes del término cuando disminuye la concentración local de progesterona, o bien con alteraciones de las membranas o la decidua vecinas. La distensión excesiva del útero, como podría ocurrir en el polihidramnios, la gestación múltiple, o alguna anomalía uterina, al limitar la corriente sanguínea, y con ello originar isquemia de los lisosomas, también ocasionaría la liberación de fosfolipasa A₂ con la producción ulterior de producción ulterior de prostaglandinas. En situaciones que predisponen a la isquemia uterina, como trastornos hipertensivos y diabetes sacarina podría intervenir un mecanismo semejante. Con la liberación de fosfolipasa A₂, comienza una secuencia de fenómenos enzimáticos que dan por resultado la formación

de PGE₂ y PGF₂ alfa entre otras sustancias (16,17,19,20).

Con base en lo expuesto, se han planteado algunas estrategias con las que el obstetra podría orientar sus esfuerzos a inhibir las contracciones uterinas: mejoría de la corriente sanguínea en el útero; inhibición de la liberación de ocitocina; inhibición de la síntesis de prostaglandinas; estimulación de la actividad de la adenilciclasa y con ello incremento en la concentración del AMPc intracelular; inhibición de la hidrólisis del AMPc e interferencia en la penetración del calcio ó su función dentro de la célula (16,17,19,20).

AGONISTAS BETA ADRENERGICOS.-

La interacción beta adrenérgica con el músculo liso uterino, es uno de los efectos inhibitorios más precozmente reconocidos por la contractilidad del músculo liso. En 1948 Ahlquist anunció haber identificado dos tipos de receptores simpáticos: en lo que se refiere al útero la estimulación de los receptores alfa incrementa la actividad de la viscera, en tanto que la estimulación de los receptores beta originó relajación del útero. En 1967 Lands y colaboradores incrementaron los conocimientos sobre los receptores beta al subdividirlos en receptores Beta₁ y Beta₂. La actividad tocolítica deseada depende de los receptores Beta₂, en tanto que uno de los efectos adversos más limitantes, la taquicardia, depende de la estimulación de los receptores Beta₁ (5,6,8,10,13).

Los agonistas beta adrenérgicos actúan por la activación de la enzima adenilciclase que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina a monofosfato cíclico de adenosina, lo que da como resultado un incremento en las concentraciones intracelulares de AMPc. Este efecto se consigue a través de la interacción de los receptores B₂ adrenérgicos accesibles desde la superficie externa de la membrana celular. El signo subcelular provocado por los agonistas es así inicialmente transformado en un cambio local de la concentración de AMPc. Como expusimos anteriormente, este incremento del AMPc por varios mecanismos, disminuye la concentración intracelular eficaz de calcio, por tal razón, la calmodulina no es activada, y tampoco se activa la miosinacinasas de cadena li-

gera (19).

La alteración de la respuesta cardiovascular materna constituye el efecto colateral más importante de estos agentes. A pesar de las modificaciones farmacológicas que transforman a -- estos agentes primariamente en estimuladores Beta adrenérgicos, existen probablemente efectos cardiacos directos. Además la activación de los receptores Beta vasculares, lleva a una vasodilatación, con un incremento compensador del gasto cardiaco. Los efectos cardiovasculares más importantes son -- la hipotensión, taquicardia y arritmias (7,9,10,12). Menos -- comunes, pero significativamente de mayor importancia clínica, existen los trastornos metabólicos en relación con la glucosa, insulina y potasio: al estimular la adenilciclase en la membrana del hepatocito, los betamiméticos activan rapidamente la fosforilasa hepática, y así se activa la glucogénesis, esto es, la producción de glucosa a partir del glucógeno almacenado, incremento en dicho carbohidrato que hace que se libere insulina, aunque también pudieran estimularse directamente las células beta del pncreas (19). La combinación de glucosa e insulina, estimula la captación de carbohidratos por parte de las células y en el proceso pasa potasio al interior de -- éstas, lo cual origina hipopotasemia. No se sabe si dicha deficiencia deba corregirse, porque no se alteran las reservas totales de potasio corporal, pero el médico debe estar alerta en cuanto a la aparición de arritmias cardiacas ó íleo paralítico, que pueden depender de la hipopotasemia (19).

La administración de los agentes betaadrenérgicos, constituye una sobrecarga diabotógena de magnitud tal, que su empleo

tal vez desenmascare una reserva insulínica pancreática lími
tada (9,19).

El incremento de la glucosa en la embarazada, siempre ocacio
na hiperglicemia en el feto, porque es rápido el paso trans-
placentario de glucosa. Se ha propuesto que la insulina fe-
tal es una explicación del aumento ponderal que tienden a --
mostrar los productos nacidos de madres a quienes se les ad-
ministraron betasimpaticomiméticos por largo tiempo. Dicho
mecanismo también pudiera explicar la hipoglicemia del neona
to, que a veces se observa (8,9,19).

Como beneficio adicional, del empleo de los agentes beta a--
drenérgicos, como tocolíticos en los partos prematuros, di--
chas sustancias pueden hacer que se produzca el agente tenso
activo por parte de las células alveolares del feto y con e-
llo aminorar los riesgos del síndrome de membrana hialina --
(13,19).

HIPOTESIS.-

La Terbutalina es superior a la Isoxsuprina como inhibidor del trabajo de parto pretérmino. Lo anterior podrá demostrarse evaluando y comparando:

- 1.-El índice de Prolongación.
- 2.-Dosis y tiempo en que se logró la uteroinhibición.
- 3.-Presencia de efectos colaterales tales como taquicardia, hipotensión, náuseas y vómitos, taquicardia fetal.

OBJETIVOS.-

I.-Inmediatos.-

* Crear un protocolo con el uso estricto de criterios de admisión para evaluar en forma adecuada dos agentes tocolíticos.

* Demostrar en forma convincente que la terbutalina es superior a la isoxuprina disminuyendo el número de nacimientos antes de las 37 semanas. Lo anterior podrá demostrarse evaluando y comparando:

1.-El índice de prolongación, entendiéndose éste como un indicador del tiempo que logró prolongarse la gestación y existiendo una fórmula para obtenerse:

$$IP = \frac{\Delta Y}{Y} \times 100$$

ΔY = tiempo transcurrido entre iniciada la terapia y el parto.

Y = edad gestacional al inicio de la terapia.

2.-Dosis y tiempo en que se logró la uteroinhibición.

3.-Presencia de efectos colaterales tales como taquicardia, hipotensión, náuseas y vómitos, taquicardia fetal.

* Detección temprana del trabajo de parto pretérmino e ingtitución del tratamiento en la etapa adecuada para optimizar el uso del agente tocolítico.

II.-Mediatos.-

* Demostrar la asociación que existe entre trabajo de ---

parto pretérmino y ciertos factores de riesgo.

- * Establecer las características epidemiológicas del trabajo de parto pretérmino en nuestra población.

- * Detectar en etapa temprana las fallas en el manejo con beta miméticos como uteroinhibidores, para que estos sean descontinuados en el momento adecuado antes de que se presente el parto, para poder lograr concentraciones mínimas del fármaco en el producto y por lo tanto menos efectos secundarios.

MATERIAL Y METODOS.-

Criterios de Inclusión.-

- * Mujeres de cualquier edad que cursaran con una gestación entre 26 y 36 semanas.
- * Que cursen con un verdadero trabajo de parto, definiéndose éste, como la presencia de 2 ó más contracciones en 10 minutos de cuando menos 30 segundos de duración cada una, y que previamente hayan sido sometidas al protocolo de manejo del falso trabajo de parto con hidratación/sedación/reposo, y que hayan persistido las contracciones uterinas.
- * Que no exista una dilatación mayor de 4 cm. y un borramiento no mayor del 50%.
- * Feto vivo.
- * Amnios íntegro.
- * Que no haya contraindicación obstétrica para la inhibición del trabajo de parto: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, placenta previa; ni contraindicación médica: por ejemplo toxemia severa.
- * Que no existan contraindicaciones para establecer manejo con betamiméticos: hipertiroidismo no tratado, cardiopatía descompensada, diabetes descompensada.

Criterios de Exclusión.-

- * Que exista una dilatación cervical mayor de 4 cm. y/o -- un borramiento mayor del 50%.
- * Malformaciones fetales.
- * Obito.
- * Ruptura prematura de membranas.
- * Contraindicaciones médicas u obstétricas para la inhibición del trabajo de parto pretérmino.
- * Contraindicaciones para el uso de betamiméticos.

MATERIAL Y METODOS.- (cont...)

Se admitieron en el estudio pacientes que llenaron los criterios de inclusión mencionados y que no presentaron ninguno de los criterios de exclusión.

Además del fármaco utilizado en la tocolisis se instauró tratamiento de la patología que se etiquetó como probable factor desencadenante y/o concomitante con el trabajo de parto.

Las pacientes se incluyeron en 2 grupos:

El grupo A inició manejo con isoxuprina intravenosa a una dilución de 100 microgramos por mililitro, iniciando con una infusión de 100 microgramos por minuto, aumentando la dosis cada 15 minutos en 100 microgramos hasta que se logró el efecto uteroinhibidor con la dosis mínima, la cual se mantuvo por una hora y posteriormente se disminuyó en 100 microgramos cada 15 minutos hasta lograr una dosis mínima que proporcionara aún el efecto uteroinhibidor, la cual se mantuvo por espacio de 6 horas, descontinuándose posteriormente. Una hora antes de suspender la infusión intravenosa se inició la administración de 20 mg de isoxuprina vía oral cada 6 horas, dosis que se mantuvo hasta que se presentó el parto. La dosis máxima intravenosa se fijó en 500 microgramos por minuto.

El grupo B inició manejo con terbutalina intravenosa a una dilución de 5 microgramos por mililitro, iniciando con una infusión de 5 microgramos por minuto, aumentando la dosis cada 15 minutos en 5 microgramos hasta alcanzar el efecto uteroinhibidor con la dosis mínima, la cual se mantuvo por una hora, y posteriormente se disminuyó en 5 microgramos cada 15 minutos hasta lograr una --

dosis mínima que proporcionara aún el efecto uteroinhibidor, la cual se mantuvo por espacio de 6 horas, descontinuándose posteriormente. Una hora antes de suspender la infusión intravenosa, se inició la administración de 5 miligramos de terbutalina vía oral cada 8 horas, dosis que se mantuvo hasta que se presentó el parto. La dosis máxima intravenosa se fijó en 25 microgramos por minuto.

En ambos grupos las características del cervix se valoraron a intervalos de una hora hasta lograrse la uteroinhibición, antes del egreso de la paciente y posteriormente en el seguimiento a través de la consulta externa con intervalos de 2 semanas.

La paciente se egresó hasta cumplir 48 horas de hospitalización lograda la uteroinhibición y algunas se siguieron en la consulta de embarazo de alto riesgo cada 2 semanas.

La terapia se suspendió si se presentaron efectos adversos tales como taquicardia materna mayor de 130 latidos por minuto, hipotensión materna con sistólica menor de 80 milímetros de mercurio y diastólica menor de 40 milímetros de mercurio, presencia de náuseas y vómitos intolerables, taquicardia fetal mayor de 160 latidos por minuto, persistencia de las contracciones uterinas por una hora después que se logró la dosis máxima intravenosa.

La presión arterial, pulso, foco fetal y valoración de los síntomas se midieron cada 15 minutos.

Se consignaron la puntuación de apgar y edad gestacional de los productos de los embarazos que cursaron con trabajo de parto pretérmino.

El estudio duró 9 meses, iniciándose el primero de abril de 1985 y concluyó el 31 de Diciembre de 1985.

RESULTADOS.-

Se incluyeron en el estudio 16 pacientes en total, con una edad promedio de 23,4 años, siendo la más joven de 18 y la de mayor edad de 41 años. 8 pacientes recibieron manejo con Isoxsuprina y se integraron en el grupo A y 8 pacientes recibieron manejo con Terbutalina y se incluyeron en el grupo B. De las pacientes del grupo A se obtuvo una edad promedio de 22.2 años (18-29), en las pacientes del grupo B fué de 24.5 años (19-41). Una paridad promedio de 2,8 del grupo A y de 4,7 del grupo B. En el grupo A; en 3 pacientes se hizo el diagnóstico de infección de vías urinarias además de el de trabajo de parto pretérmino y se agregó al manejo tocólítico ácido ascórbico en 2 pacientes y ampicilina en dos pacientes también; sólo en una paciente del grupo B se hizo el diagnóstico de infección de vías urinarias y se agregó ácido ascórbico al manejo. En una paciente de cada grupo se hizo el diagnóstico de cervicovaginitis. En el grupo A una paciente se ingresó con diagnóstico de sangrado transvaginal y se descartó placenta de inserción baja y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. En el grupo B: una paciente cursó con amenaza de aborto durante el primer trimestre del embarazo; en otra paciente se hizo el diagnóstico de insuficiencia venosa y de hipertensión crónica. En el grupo A, una paciente se admitió con el producto en presentación pélvica, pero no se consignó la presencia ó ausencia de malformaciones uterinas. Una de las pacientes del grupo A se registró como soltera, contra dos de las del grupo B. Del grupo A: una paciente tomaba café en forma o-

cacional y fumadora de 8 cigarrillos diarios y se reportaron otras dos pacientes tomadoras de café (2 tazas al día; en el grupo B; una paciente ingería bebidas alcoholicas en forma - ocasional y fumaba 7 cigarrillos al día; una paciente fumaba un cigarrillo al día.

Las 16 pacientes incluídas en el estudio tuvieron una hemoglobina promedio de 9.9mg.% (8.1-12.1). Las pacientes del grupo A con una edad gestacional promedio de 33 contra 33.1 semanas de las del grupo B. A su ingreso las pacientes del grupo A tuvieron un índice de Bishop de 4 y de 3.7 las del grupo B. La dosis máxima promedio del agente betamimético u tilizado en las pacientes del grupo A fué de 303.1 microgramos por minuto; en el grupo B la dosis máxima promedio utilizada fué de 8.1 microgramosppor minuto; la dosis máxima promedio que se utilizó con la terbutalina correspondió al 32.4% de la dosis máxima fijada, en comparación con la dosis máxima promedio utilizada para la isoxuprina, que correspondió - al 60.6% de la dosis máxima establecida (P menor de 0.05). - El tiempo en elque se logró la uteroinhibición en el grupo A fué de 44.2 minutos en promedio, contra 24.3 minutos en el grupo B; correspondiendo, el tiempo en que se logró la tocolisis con terbutalina, al 54.9% del tiempo registrado para - la isoxsuprina (P menor de 0.05). La tensión arterial sistólica más baja registrada para el grupo A fué de 108.7 milímetros de mercurio y de 125 milímetros de mercurio para el grupo B, no encontrandose diferencias significativas desde - el punto de vista estadístico, como tampoco se encontraron - para las tensiones arteriales diastólicas más bajas registra

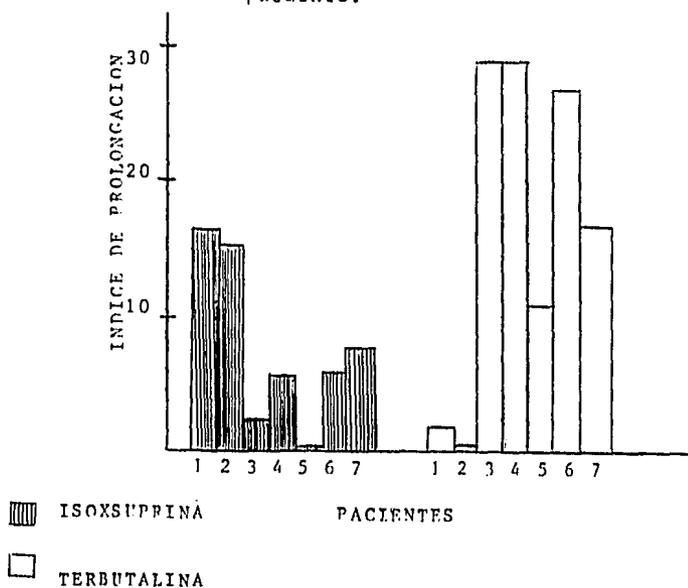
das, siendo de 64,3 milímetros de mercurio en el grupo A y - de 61.2 para el grupo B. La frecuencia del pulso más alta registrada fué de 100.8 para el grupo A y de 101.8 para el grupo B. La frecuencia cardiaca fetal promedio fué de 156 latidos por minuto para el grupo A y de 149 en el grupo B. El Índice de prolongación para el grupo A fué de 7.6 y de 16.5 - para el grupo B, no encontrándose diferencias significativas (desde el punto de vista estadístico) para la diferencia aparentemente encontrada entre los dos grupos (P menor de 0.3). 2 pacientes del grupo A presentaron nauseas y palpitaciones y en una de ellas hubo necesidad de suspender el tocolítico; una paciente del mismo grupo presentó cefalea y mareos que fueron tolerables. Solo una paciente del grupo B presentó cefalea.

Del grupo A 2 productos se obtuvieron con puntuaciones de -- Apgar de 5 7 y 3 4, mediante operación cesarea; y un producto del grupo B con apgar de 7 4 que también se obtuvo por -- cesárea; el resto de los productos se obtuvieron con apgar - de 8 9 ó más. Una de las pacientes del grupo A no acudió al Hospital después de darse de alta y otra, del mismo grupo -- sólo acudió a control prenatal hasta las 36 semanas.

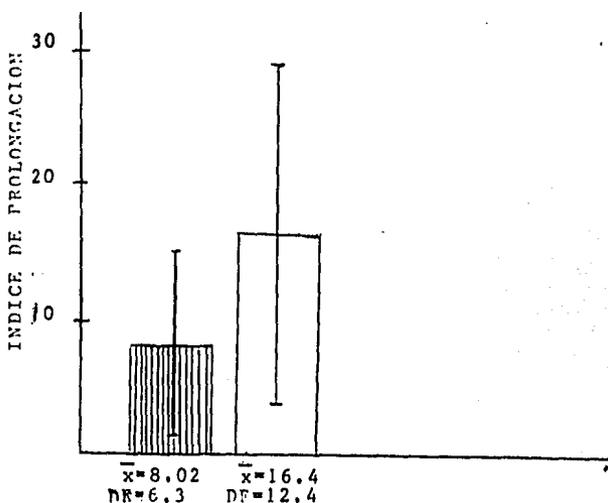
Dentro del grupo A: una paciente reunió 4 de los factores de riesgo relacionados con la aparición del trabajo de parto -- pretérmino: soltera, con 8.1 mg% de hemoglobina, infección de vías urinarias y el antecedente obstétrico de un aborto previo; otra paciente dentro del mismo grupo con 10.6mg% de hemoglobina y el antecedente de 2 abortos previos. Dentro - del grupo B: una paciente soltera, con 8.5 mg% de hemoglobina y además con el diagnóstico de cervicovaginitis; una pa--

ciente con 8,5 mg% de hemoglobina y el antecedente de un aborto previo; una paciente con 9.6 mg% de hemoglobina, el antecedente de un aborto, e historia de amenaza de aborto en la -gestación actual; una paciente soltera, de 41 años, con 10.1 mg% de hemoglobina, el antecedente de 3 abortos previos y el diagnóstico de insuficiencia venosa e hipertensión crónica. Constituyendo éstas 6 últimas pacientes, que reunieron más de uno de los factores de riesgo asociados al parto pretérmino, un 37% del total de pacientes estudiadas.

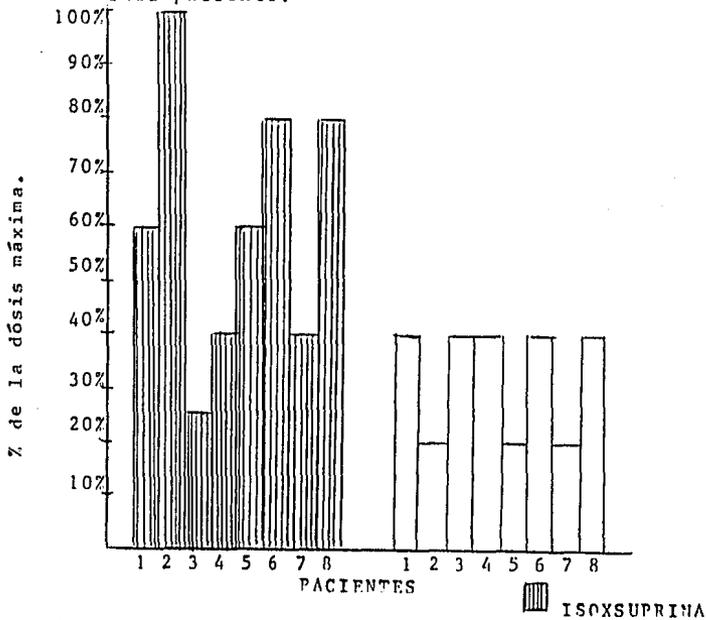
Gráfica No. 1.- Índice de Prolongación logrado para cada paciente.



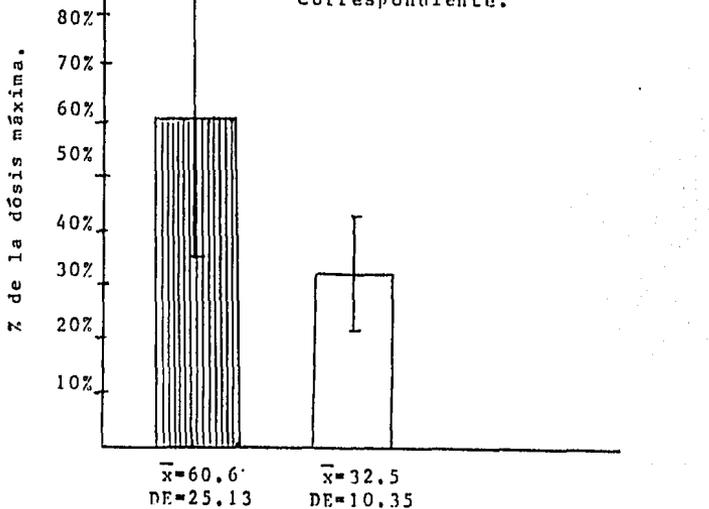
Gráfica No. 2.- Índice de Prolongación promedio para cada grupo y la Desviación Estandar correspondiente.



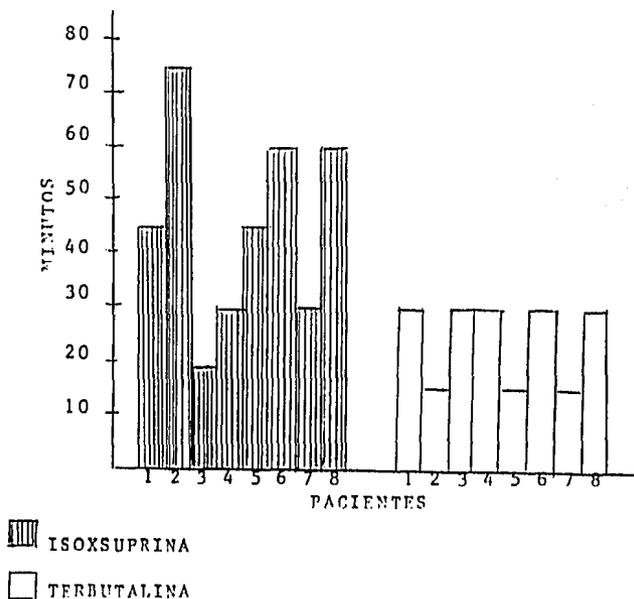
Gráfica No. 3.-Porcentaje de la dosis máxima utilizado con cada paciente.



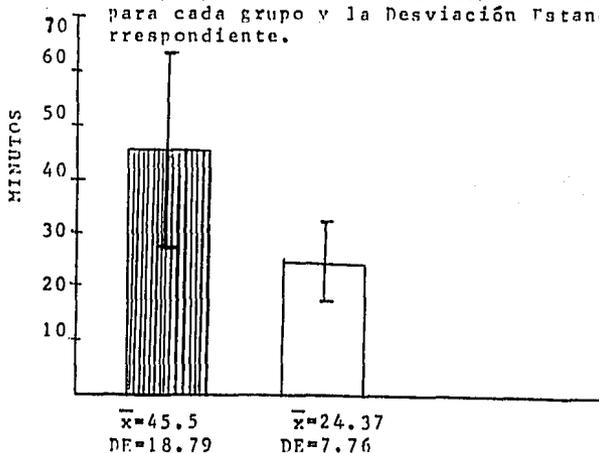
Gráfica No.4.-Porcentaje promedio de la dosis máxima para cada grupo y la Desviación Estandar correspondiente.



Gráfica No. 5.-Tiempo en que se logró la tocolisis en cada paciente.



Gráfica No.6.-Tiempo promedio en que se logró la tocolisis para cada grupo y la Desviación Estándar correspondiente.



DISCUSION.-

Han sido utilizados muchos medicamentos, con resultados variables, con el fin de inhibir la actividad uterina en el parto pretérmino. Los agonistas beta adrenérgicos han sido usados con este fin por muchos años y últimamente parecen ofrecer una muy buena alternativa en el manejo del trabajo de parto pretérmino; el primer medicamento de este tipo utilizado fué la isoxsuprina, pero desafortunadamente sus efectos cardiovasculares han limitado su aplicación clínica (13).

Recientemente han surgido nuevos medicamentos, también agonistas beta adrenérgicos, con un efecto estimulador selectivo de los receptores beta ², éstos suprimen las contracciones uterinas con un mínimo de efectos en la circulación, un medicamento de este tipo es la terbutalina, como lo mencionan Ingemar Ingemarsson y Brown y Tejani en sus respectivos artículos y en cuyas pacientes estudiadas no hubo necesidad de suspender la infusión del medicamento y los efectos colaterales fueron bien tolerados; en el presente trabajo, mediante la valoración de la presencia de efectos colaterales, encontramos, que el 37% de las pacientes sometidas a tocolisis con isoxsuprina presentaron efectos colaterales, y en una de ellas hubo necesidad de suspender el medicamento, mientras que sólo el 12% de las pacientes tratadas con terbutalina presentó los mencionados efectos, y en ninguna de ellas hubo necesidad de suspender el medicamento (6,13). Es bien conocido que los resultados del tratamiento del trabajo de parto prematuro con diferentes medicamentos, ---

depende de la selección de los criterios de inclusión y de la valoración clínica que hace el médico; en este estudio, las - pacientes fueron seleccionadas mediante criterios de inclu- sión muy estrictos, lo que probablemente explica el reducido número de pacientes incluídas. Además que desafortunadamente las pacientes fueron valoradas por diferentes médicos, y en - muchas ocasiones, acudieron al servicio cuando las modifica- ciones cervicales eran de tal magnitud, que el trabajo de par- to ya no era susceptible de tocolisis. En su estudio de los efectos y utilidad de la terbutalina, contra un placebo, In- gemar Ingemarsson, reporta que una dosis de 10 microgramos -- por minuto de térbutalina fué suficiente para inhibir el par- to pretérmino en la mayoría de sus pacientes, lo cual concuer- da con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, pues en- contramos que la dosis promedio que se utilizó para la terbu- talina fué de 8.1 microgramos por minuto (6,13).

En el estudio de Brown y Tejani, donde también comparan la -- terbutalina con un placebo, se reporta un tiempo promedio ga- nado de 42,5 días en pacientes que entraron al estudio con -- una edad gestacional de 30.9 semanas, con un Índice de Bishop promedio de 4.3 y de las cuales se obtuvieron productos con - peso promedio de 2757 gramos; comparando los datos anteriores con los de nuestro grupo, sometido también a tocolisis con -- terbutalina, el tiempo promedio ganado fue de 38 días, con un Índice de Bishop promedio de 3.7 y se obtuvieron productos -- con un peso promedio de 3509 gramos; la comparación arroja, - que a pesar de que las pacientes estudiadas por los autores - mencionados, entraron al estudio con una edad gestacional me-

nor, un Bishop discretamente más alto, el tiempo ganado fué el mismo que en nuestro grupo, y el peso promedio de los productos obtenidos fué mayor en nuestro grupo, lo cual pudiera explicarse por efectos a nivel metabólico en el producto, -- básicamente dependientes de la insulina (6,11,13).

En cuanto a la epidemiología, en nuestro trabajo encontramos que el 84% de las pacientes, estuvieron fuera del rango de edad de 25 a 34 años, que Kaltreider y Kohl reportan como de menor riesgo para presentar un parto pretérmino. El 18% de las pacientes de nuestro estudio fueron madres solteras, el 31% tuvieron el antecedente de aborto previo, el 50% niveles de hemoglobina menores de 10mg%, el 25% cursó con infección de vías urinarias y el 31% reunieron más de 2 factores de riesgo conocidos; lo anterior, de acuerdo con los --- reportes de Kaltreider, Kohl, Greasy y Herron, hablan de una alta insidencia del parto pretérmino en las portadoras de -- los factores de riesgo mencionados y en mayor grado si existe la combinación de éstos (1,3).

CONCLUSIONES.-

- * La terbutalina logró prolongar el embarazo por más tiempo que la isoxsuprina, haciéndose ésto evidente, por un Índice de prolongación que fué 2.17 veces mayor que el de la isoxsuprina.
- * La terbutalina logró inhibir el trabajo de parto pretérmino, con una dosis menor que la isoxsuprina. La dosis máxima promedio que se utilizó con la terbutalina correspondió al 32.4% de la dosis máxima fijada, en comparación -- con la dosis máxima promedio utilizada para la isoxsuprina, que correspondió al 60.6% de la dosis máxima establecida.
- * La terbutalina inhibió el trabajo de parto pretérmino en menos tiempo que la isoxsuprina. El tiempo promedio en que se logró la tocolisis con terbutalina correspondió al 54.9% del tiempo registrado para la isoxsuprina.
- * Se presentaron menos efectos colaterales con el uso de la terbutalina.
- * Es más deseable tomar ciertas medidas para prevenir el nacimiento pretérmino, que intentar detenerlo cuando ya se ha establecido. El primer requerimiento para cualquier programa de prevención, es discernir cuáles pacientes necesitan ser consideradas como dandidatos a un régimen --- preventivo.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.-Epidemiology of Preterm Delivery.
D. Frank Kaltreider, MD
Schuyler Kohl, MD.
Clinical Obstetrics and Gynecology, Vol.23, No.1, March 1980.
- 2.-Bacteriuria and Urinary Infection in Pregnancy.
Priscilla Kincaid-Smith, M.B., M.R.C.P., F.R.A.C.P., D.C.P.
- 3.-Prevention of Preterm Birth.
Robert K. Creasy and Marie A. Herron.
Seminars in Perinatology, Vol.5, No.3, July 1981.
- 4.-System for Predicting Spontaneous Preterm Birth.
Robert K. Creasy, MD, Beverly A. Gummer, NZRN, and Graham C. Liggins MDPHD.
Obstetrics and Gynecology, Vol.55, No.6, June 1980.
- 5.-REVIEW.-The Pharmacologic inhibition of Premature Labor.
Jennifer R. Niebyl, David A. Blake, John W.C. Johnson and --
Theodore M. King.
Obstetrical and Gynecological Survey. Vol.33, No.8.
- 6.-Terbutaline sulfate in the Prevention of Recurrence of Premature Labor.
Stanley M. Brown, MD, and Nergesh A. Tejani, MD.
Obstetrics and Gynecology, Vol.57, No.1, January 1981.
- 7.-Cardiovascular complications associated with terbutaline ---
treatment for preterm labor.
Michael Katz, MD, Patricia A. Robertson, MB, Robert K. Creasy, MD.
Am. J. Obstetrics and Gynecology, Vol.139, No.5, March 1981.
- 8.-Isoxsuprine in the perinatal period. II. Relationship between neonatal symptoms, drug exposure, and drug concentration at the time of birth.
Jane E. Brazzy, MD, Virginia Little, MD, and Judy Grimm, RN,
Durham, NC.
The Journal of Pediatrics, Vol.98, No.1, January 1981.

- 9.-Maternal Complications of parenteral beta sympathomimetic therapy for premature labor.
Thomas J. Benedetti, MD.
Am. J. of Obstetrics and Gynecology, Vol. 145, No.1, January 1983.
- 10.-Treatment of Premature Labor with beta sympathomimetics: Results with isoxsuprine.
Robert S. Schenken, MD., Robert H. Hyashi, MD., Gillermo V. Valensuela, MD., Maria S. Castillo, RN.
Am. J. Obstetrics and Gynecology, August 1980.
- 11.-Prevention and treatment of premature labor by drugs: -- review of controlled clinical trials.
Elina Hemminki and Barbara Starfield.
British Journal of Obstetrics and Gynaecology, Vol.85, - June 1978.
- 12.-Risk: benefit considerations for the use of isoxsuprine in the treatment of premature labor.
Jane E. Brasy, MD, Virginia Little, MD, Judy Grimm, RN - and Marcos Pupkin, MD.
Obstetrics and Gynecology, Vol.58, No.3, September 1981.
- 13.-Effecto of terbutaline on premature labor. A double-blind placebo-controlled study.
Am. J. Obstet. Gynecol. June 15, 1976.
- 14.-Bed rest in twin pregnancy: Identification of a critical period and its cost implications.
William F. Powers, MD, MPH. and Tim C. Miller, MD.
Am. J. Obstet. Gynecol. May 1, 1979.
- 15.-Effect of isoxsuprine on maternal and fetal Acid-base balance and circulation.
Jahangir Ayromlooi, MD, Mitchell Tobias, BS, and Denise Desiderio, BA.
Obstetrics and Gynecology Vol. 57, No.2, February 1981.
- 16.-Premature Labor. I. Prostaglandin precursors in Human Placental Membranes.

Violeta Curbelo, MD, Raul Bejar MD, Kuert Benirschke, MD,
and Louis Gluk MD.

17.-Inhibition of Miometrial Activity by Calcium Antagonists.
Seminars in Perinatology, Vol. 5, No.3, July, 1981.
A*Forman, K-EAndersson and W. Ulmsten.

18.-Premature Labor. II. Bacterial sources of Phospholipase.
Raul Bejar, MD, Violeta Curbelo, MD, Charles Davis, MD -
and Louis Gluck, MD.
Obstetrics and Gynecology, Vol.57, No.4, April 1981.

19.-Nacimiento Pretermino. Clinicas Obstétricas y Ginecologi
cas. Vol. 3. 1984.

20.-Parto Prematuro. K. Hudleston. Clínicas Obstétricas y
Ginecologicas. Vo.1, No. 11, 1982.