

11217
100
Zej



Universidad Nacional Autónoma de México

[Handwritten signature]

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3
Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

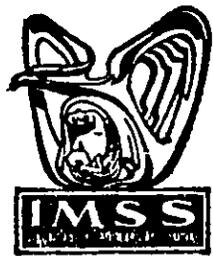
EL USO DE LA NIFEDIPINA COMO UTEROINHIBIDOR
EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de la Especialidad en:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

presenta

DRA. MARIBEL RAMOS HERNANDEZ



**TESTES CON
FALSA LEYENDA**

Sevilla y Ruíz

México, D. F. 1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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

PRIMERA PARTE

PAG.

AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

A) INTRODUCCION. HISTORIA	1
B) CONCEPTO ACTUAL DEL PARTO PRETERMINO	2
C) FISIOLOGIA DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA	3
D) FACTORES CAUSALES DE AMENAZA DE PARTO PRETERMINO	7
E) VALORACION Y EVOLUCION DE PARTO PRETERMINO	8
F) INHIBICION DEL PARTO PRETERMINO	14
G) USO DE LA NIFEDIPINA COMO UTEROINHIBIDOR	17

SEGUNDA PARTE

USO DE LA NIFEDIPINA COMO UTEROINHIBIDOR EN LA AMENAZA DE - PARTO PRETERMINO.

1) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO FUNDAMENTAL	21
2) HIPOTESIS	21
3) MATERIAL Y METODOS	21
4) RESULTADOS	23
5) DISCUSION	31
6) CONCLUSIONES	33
7) BIBLIOGRAFIA	35

PRIMERA PARTE

AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

A) INTRODUCCION. HISTORIA.

Hace tiempo, se prestaba poca atención al trabajo de parto pretérmino, y aún a mitad del siglo, apenas si era posible encontrar alguna referencia, pero ésto no significa que la frecuencia haya sido menor entonces.

Además del desconocimiento de las causas precipitantes, había muy pocas posibilidades de inhibir el trabajo de parto.

El término "tocólisis", se usó por primera vez por Mosler, en 1966. - La palabra derivada del griego tokos-nacimiento, y lysis-disolución, y denota la relajación uterina. (1, 6).

El desarrollo de drogas que influyen en la actividad uterina, unido a una mayor oportunidad de sobrevivida para los niños prematuros, ha llevado a un intenso trabajo sobre el parto pretérmino.

Sin embargo, ya que la causa es compleja y con frecuencia multifactorial, la terapia se acompaña de una cantidad de problemas. Los agentes tocolíticos, incluyen todas las drogas que inhiben el trabajo de parto. Durante los últimos 20 años, se ha publicado profusamente acerca de una cantidad de preparados con propiedades tocolíticas. (3, 5, 6, 9).

Todavía no hay acuerdo generalizado, con respecto al momento del comienzo, o a la fuerza de la actividad uterina, para definir el trabajo de parto pretérmino. Puesto que el útero no es un órgano inerte, y durante el embarazo asume cierta actividad, con frecuencia resulta difícil determinar cuando ésta actividad ha excedido a la normal, y el feto está en peligro de ser expelido. Constituye así el parto pretérmino, una patología importante que por su frecuencia e implicaciones, enfrenta la Obstetricia y la medicina perinatal. Por ésto, la prevención del parto pretérmino, ó al menos su identificación precisa y tratamiento, modificarán extraordinariamente las estadísticas de mortalidad y morbilidad perinatales, siendo entonces de prioridad absoluta en la Obstetricia contemporánea.

El determinismo del trabajo de parto al término de la gestación, es un acontecimiento por demás complejo, por lo que el conjunto de fenómenos activos y pasivos que lo constituyen, presentarán aún más interrogantes si se desencadenan antes de haberse cumplido el tiempo propio del término. (9).

La ocurrencia de la contractilidad uterina fuera de su momento, ha llevado a grandes investigaciones sobre la fisiología de la contracción, y mecanismos de acción de los uteroinhibidores, con sus ventajas y desventajas, proponiéndose criterios de manejo, probablemente de controversia, pero de acuerdo al estado actual en la práctica de la uteroinhibición. (9)

Uno de los objetivos básicos de la uteroinhibición será, disminuir la contractilidad uterina, permitiendo así, la ganancia en tiempo de gestación, con fármacos que tengan mínimos efectos colaterales y mayores beneficios sobre el binomio.

El trabajo de parto pretérmino, tiene una frecuencia de 12% en nuestro medio, y constituye para el obstetra un reto, el intento del dominio de la contractilidad uterina en estado grávido.

B) CONCEPTO ACTUAL DE PARTO PRETERMINO

Una de las causas primarias de morbilidad perinatal, continúa -- siendo el trabajo de parto pretérmino, a través de la expulsión del pro-- ducto de la gestación, antes de alcanzar la madurez, y teniendo como secuela principal, las alteraciones neurológicas en el recién nacido.

Se define a la amenaza de parto pretérmino, de acuerdo a la recomendación de la OMS, como la presencia de actividad uterina dolorosa, irregular, que surge en una fecha anterior a las 37 semanas de gestación completas, ó menos de 259 días desde el comienzo del último período menstrual. (5, 6).

Los autores varían, para reconocer el límite más bajo, y distinguir -- entre aborto y nacimiento prematuro, siendo éste entre 20 y 24 semanas.

Como criterio de trabajo de parto pretérmino, la mayoría de los autores aceptan la presencia de contracciones uterinas palpables, que ocurren a intervalos de 10 minutos o menos, y que duran por lo menos, 30 segundos cada una. El dolor, con contracciones, proporciona una indicación adi--cional de aumento de intensidad del trabajo de parto. (6).

Otros criterios incluyen cambios en los parámetros cervicales, como son la longitud, consistencia, posición y dilatación del cuello. Creasy y Herron, definieron a la amenaza de parto pretérmino entre las 20 y 37 semanas completadas de gestación, y en presencia de un ritmo de cuatro contracciones uterinas cada 20 minutos, u ocho en 60 minutos, además de cambios cervicales, como dilatación de cuello de 2 cm. cuando menos, o borraramiento del 80% como mínimo, o si hay cambios cervicales en estudios seriados mientras se observa a la paciente. (5).

Debe tenerse especial cuidado con respecto al factor cervical, el cual puede constituir el de mayor importancia, ya que sólo la incidencia de las contracciones, ó el dolor referido por la mujer, pueden llevarnos a una diagnóstico erróneo.

C) FISILOGIA DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA.

Existen muchas hipótesis que intentan explicar el inicio del trabajo de parto y mecanismo del mismo, tanto en animales, como en humanos. Por tanto, es necesario mencionar inicialmente las propiedades de la actividad uterina.

El miometrio tiene algunas propiedades de los músculos lisos en general. La fibra muscular, junto con la matriz de tejido conectivo, es la unidad funcional de la actividad del útero. Estas fibras son sensibles a las hormonas sexuales, a través de moléculas receptoras, en el citoplasma y en el núcleo. El sarcoplasma, constituye el aparato contráctil de la fibra. El funcionamiento conjunto, se debe a que el estiramiento es un potente estímulo para la contracción, habiendo una propagación de la activación generada por un tejido marcapaso y acoplamiento en electromecánica.

La excitabilidad es el proceso necesario para que empiece la contracción, y consiste en potenciales de acción repetidos a nivel del sarcolema. La contracción de las miofibrillas, es dada por el deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina, en presencia de ATP. Esta contracción dependerá de los iones de calcio en el citoplasma, induciendo cambios de conformación de la troponina, que permiten actuar a la ATPasa de -

la actomiosina. (1, 5).

La activación de las cadenas ligeras de miosina, es determinada por la participación de varios compuestos, entre los cuales, el calcio, permite que la célula presente una actividad eléctrica y mecánica sincrónica, con descarga de las células marcapaso. El inicio de la contracción será dado por la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, a través de la enzima miosin-quinasa, que a su vez es activada por la calmodulina, un péptido que actúa en presencia de ión calcio. La concentración de éste ión, debe elevarse, para permitir la contracción de la fibra, y se mantiene en relación inversa con la concentración intracelular de adenosin monofosfato cíclico (AMPc).

Este AMPc es producido a partir del ATP por acción de la enzima adenilciclase, y destruido por las fosfodiesterasas que actúan por tanto como agonistas de la contracción.

La relajación es dada por la enzima miosin-fosfatasa, que desfosforila la miosina, e impide la contracción.

La disponibilidad de calcio por la célula, y su acoplamiento electromecánico, depende del funcionamiento de las vías o canales de la membrana celular, que regulan el paso del ión. El primero llamado " Canal operativo de receptores " (ROC), y el segundo llamado " Canal de potencial sensitivo " (POC), operado por los cambios de potencial eléctrico de la membrana, favoreciendo la penetración del calcio cuando se presenta la despolarización (canal lento), susceptible de ser bloqueado por los antagonistas del calcio. -- (1, 5, 7, 8). (Cuadro 1)

El calcio, tiene una acción activadora de la contracción, uniéndose a las troponinas cuando su concentración es ligeramente superior a la concentración de calcio libre en la fibra de reposo.

Durante la activación máxima de la fibra, la concentración de calcio aumenta transitoriamente unas 100 veces, dando la activación máxima del sistema ATPasa de la actomiosina, regulado por la troponina.

El AMPc es un antagonista natural de la contracción, por su competencia con el calcio, ya que participa en el transporte de éste ión al exterior de las células. Si se elimina el calcio del medio externo, la respuesta mecánica a la estimulación eléctrica, disminuye progresivamente hasta desaparecer.

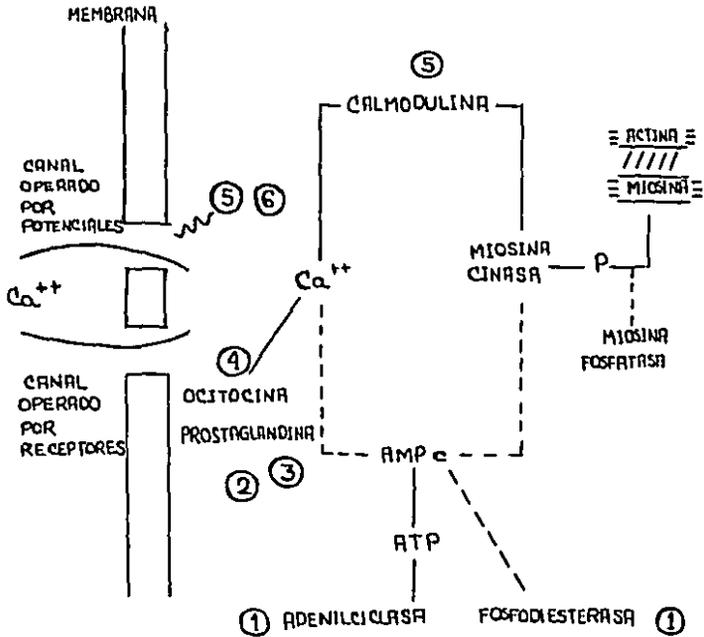
Al comenzar a reducir el calcio externo, el potencial de membrana y de acción no se afectan, y al restaurar la concentración del calcio externo la actividad mecánica se recupera. Así, uno de los factores más importantes de éste proceso de acoplamiento, es la concentración de calcio. (1, 5).

Para que el útero desarrolle una contracción adecuada y sincrónica, deberá entonces reunir los siguientes puntos:

- 1.- Un sitio que empiece la excitación, o actividad de marcapaso.
- 2.- Propagación de la excitación a todas las fibras, y
- 3.- Acoplamiento electromecánico de las fibras excitadas.

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA CONTRACCION DE LA FIBRA
MUSCULAR LISA

SITIOS DE ACCION DE LOS TOCOLITICOS



- ① β_2 ADRENERGICOS
② INHIBIDORES DE P_g
③ REPOSO Y VOLUMEN

- ④ ETANOL
⑤ SULFATO DE MAGNESIO
⑥ ANTAGONISTAS DEL CALCIO

D) FACTORES CAUSALES DE AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

Es de gran importancia tratar de identificar al agente causal de la contractilidad uterina prematura, en vista de la gran morbimortalidad perinatal que ocurre cuando nace un prematuro, siendo la causa de mortalidad más frecuente, la alteración respiratoria secundaria a inmadurez pulmonar. (7).

Además, de acuerdo a Kopelman, 2 de cada 3 nacimientos en la semana 28 de gestación, pueden sobrevivir, pero en 10 a 20%, hay incapacidad permanente especialmente del sistema nervioso.

En una gran proporción de pacientes que presentan trabajo de parto pretérmino espontáneo, no hay una causa aparente, y pueden llevar hasta el parto a un 50% aproximadamente de las pacientes. (6).

Los factores que predisponen al trabajo de parto pretérmino, pueden ser de origen materno ó fetal, influyendo también los factores ambientales, entre los que se citan:

Factores Ambientales

- a) Nivel socioeconómico bajo, condiciones geográficas, calidad de atención prenatal, estrés.

Factores Maternos

- b) Condiciones biofísicas: Corta edad, bajo peso.
- c) Hábitos: Alcoholismo, tabaquismo.
- d) Alteraciones durante el embarazo: Abortos inducidos o del segundo trimestre, nacimiento prematuros previos, grado de paridad, intervalo entre embarazos.
- e) Anomalías uterinas o cervicales: malformación congénita, sinequias, miomas, daño cervical, insuficiencia cervical.
- f) Sangrados en el embarazo: amenaza de aborto, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, placenta extracorial.
- g) Ruptura prematura de membranas.
- h) Sobredistensión uterina: embarazo múltiple, polihidramnios.
- i) Anomalías placentarias: placenta circunvalada, en raqueta.
- j) Infecciones: amniotitis, infecciones urinarias, dispositivos intrauterinos.
- k) Trauma materno: Injuria o cirugía abdominal.

- 1) Actividad sexual en embarazo avanzado.
- 11) Enfermedades sistémicas maternas: Enfermedad renal crónica, cardiopatías, hipertensión arterial, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hiperandrenocorticismo, hipotiroidismo, diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar crónica.

Factores fetales

- m) Malformación fetal: anomalías genéticas, agenesia renal, anencefalia.

A pesar de la gran cantidad de factores que se mencionan, sólo en el 40 a 50% de los casos, existe una causa aparente; y en el porcentaje restante, algunos autores piensan que las tensiones psicosociales pueden desencadenar el problema, invocando la participación de sustancias hormonales liberadas durante el estrés, tales como las prostaglandinas, que pueden provocar contracciones uterinas de diferente intensidad. (5, 6, 7).

En un estudio realizado por el Dr. Martínez Elizondo durante 1984, se analizaron los factores etiológicos más comunes en la amenaza de parto prematuro, mencionando las mismas causas arriba descritas, y concluye que la edad en que se presenta con mayor frecuencia la amenaza de parto pretérmino, es entre 25 y 30 años, afectando más a las secundigestas, con edad gestacional entre 30 y 33 semanas. Además, la causa que encontró de mayor frecuencia fué la infección de vías urinarias, la cervicovaginitis y gastroenteritis. Por último, también encontró asociada a la anemia hipocrómica, debido a las condiciones inadecuadas para el bienestar materno fetal, que predisponen al desencadenamiento de la actividad uterina prematura. (7).

E) VALORACION Y EVOLUCION DE PARTO PRETERMINO

El diagnóstico de parto pretérmino, depende de la evaluación exacta de la edad gestacional. En el curso del embarazo normal, el útero con el feto, que están relativamente tranquilos, inician poco a poco actividad, llegando a presentar actividad uterina indolora, y posteriormente, aumentan en intensidad y frecuencia las contracciones, hasta llegar a ser autosuficientes. (5).

Se piensa que la progesterona, la relaxina y probablemente la prostacilina, contribuyen a la relajación uterina en el embarazo.

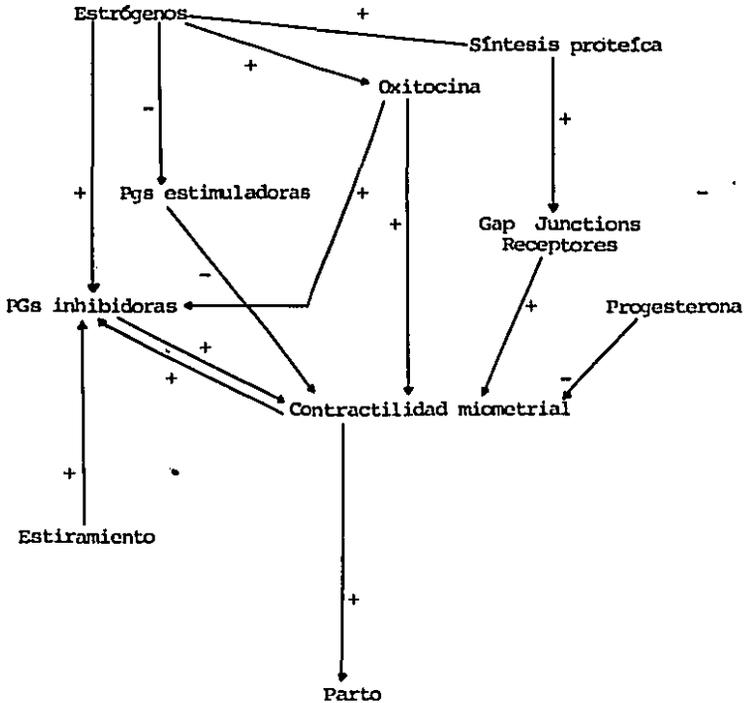
De acuerdo con Csapo, la progesterona antagoniza con las prostaglandinas, la relaxina es segregada por el cuerpo amarillo y por la decidua humana, y la prostacilina, ayudan a la relajación del miometrio. En tanto que las aminas biógenas, histamina, serotonina, bradiquinina y acetil colina, de menor importancia que los estrógenos, la prostaglandina y la oxitocina, son muy significativas en la contracción uterina.

- Se piensa que los cambios de la relación estrógeno-progesterona a favor del componente estrógeno, son responsable del trabajo de parto pretérmino. La liberación de prostaglandina por sobredistensión del músculo, podría tener un papel en el embarazo múltiple, polihidramnios y rotura uterina. La circulación placentaria restringida, puede llevar a daño celular decidual, y ésto a su vez liberación de prostaglandina, lo cual puede llevar a trabajo de parto pretérmino en casos de perturbación de la circulación placentaria. Así mismo, la prostaglandinas del líquido seminal, podrían precipitar el trabajo de parto en pacientes con riesgo, después de actividad sexual. Actualmente no hay indicación de que la liberación prematura de oxitocina, sea una causa de trabajo de parto pretérmino. (6).

El Dr. Toro C. reporta que el parto pretérmino, se acompaña por un aumento en el número de receptores oxitocínicos, y que el mecanismo causal de éstos es el aumento de su síntesis como respuesta a cambios en las hormonas esteroides, similar al mecanismo de control de desarrollo de las gap junctions. La oxitocina estimula entonces la liberación prostaglandínica y tiene por tanto un papel importante en la actividad uterina. (12).
(Cuadro 2).

De gran importancia para el trabajo de parto, es la preparación física del cuello, experimentando cambios que disminuyen su resistencia a las fuerzas contráctiles del músculo uterino permitiendo así su dilatación y borramiento.

CUADRO 2



Fisiología desencadenadora del trabajo de parto a término y prétermino
(Modificado de Garfield, 1984).

Estos cambios, son valorados de acuerdo a distintos autores, con puntuaciones, que permiten así pronosticar el éxito de un tocolítico antes del tratamiento. Este puntaje es consignado de acuerdo a Baumgarten y Gruber, a Bishop, y al Departamento de Perinatología del HGO 2 CN. (5, 6).

Ellos, describen las puntuaciones de la siguiente manera:

Puntaje de Tocólisis de Bishop.

Dilatación	cm	0	1-2	3-4	5-6
		0	1	2	3
Borramiento	%	0-30	40-50	60-70	80
		0	1	2	3
Estación	cm	-3	-2	-1	1-2
		0	1	2	3
Consistencia	Firme		Mediana		Blanda
		0	1		2
Posición	Posterior		Media		Anterior
		0	1		2
Puntuación máxima posible.			13		

Baumgarten y Gruber, lo describen de la siguiente manera:

Factor	0	1	2	3	4
Contracción	Ausente	Irregular	Regular 10 min.	-	-
Membranas amnióticas	Integras	-	Ruptura alta	-	Ruptura baja
Sangrado Transvaginal	No	Manchas	Hemorragia severa (100 ml)	-	-
Dilatación cervical	0	1	2	3	4

En el índice tocolítico de Baumgarten, se aumenta un punto por cada centímetro de dilatación. Con calificación de 1 a 5, se obtiene éxito para inhibición, llevando el embarazo a término en el 60 a 70% de los casos.

El índice tocolítico del Departamento de Perinatología del IGO 2 CMN, valora al cervix en 5 características, y son:

	0	1	2	3
Longitud del cervix en cm.	2.5-3	2	1	.5
Dilatación orificio interno	Menos de 1.5	2-3	4-5	Más de 6
Dilatación orificio externo	Menos de 1.5	2-3	4-5	Más de 6
Posición del cervix	Posterior	Intermedio	-	Central
Consistencia del cervix	Duro	Reblandecido	-	Blando
Altura de la presentación	Libre	Abocada	-	Encajada
Frecuencia de contracciones en 10 min.	Menos de 1	1-2	3	4
Intensidad de la contracción	-	+	++	+++

La calificación mínima es de 0 y la calificación máxima de 24. Con calificación de 10 o menos, se obtiene éxito para uteroinhibición, llevando el embarazo al término en el 80 a 85% de los casos.

En un primer nivel, cuando por valoración clínica se palpa contractilidad uterina no dolorosa, con frecuencia de 1 en 10 minutos o menos, y un índice tocolítico de 1 a 4 puntos, el reposo en la mayoría de los casos da resultado.

En un segundo nivel, la contractilidad es mayor, llegando a 2 contracciones en 10 minutos, de buena intensidad, y en algunas ocasiones hay dolor ligero o molestias en hipogastrio, pero a la exploración solo hay datos de maduración y poca o ninguna dilatación cervical. El índice tocolítico se valorará --

entre 5 y 10 puntos, y estará indicado la uteroinhibición del trabajo de parto.

Finalmente, en un tercer nivel, cuando el cervix está francamente modificado, con borramiento y dilatación de los orificios cervicales, ningún tratamiento será útil para llevar el embarazo a término, intentándose sólo mejorar la madurez pulmonar fetal.

Richter ha sugerido el uso de un índice de prolongación, para permitir la comparación de edades gestacionales al comienzo del tratamiento, y el lapso entre la terapia y el nacimiento. El índice de prolongación equivale a -- 100 veces el valor del lapso entre el comienzo del tratamiento y el parto, dividido por la edad gestacional al comienzo del tratamiento. (3, 5, 6, 8).

F) INHIBICION DEL PARTO PRETERMINO.

Quando se ha diagnosticado trabajo de parto pretérmino, debe decidirse acerca del tratamiento para inhibir la contractilidad uterina. Esta decisión es crítica, ya que los intentos de detener el parto, en ocasiones son perjudiciales en caso de un feto cercano al término, y con retardo en el crecimiento que ha sido calificado erróneamente como "prematuro". (1, 5, 6, 8).

Para inhibirse un trabajo de parto pretérmino, deben reunirse ciertas condiciones, tales como: feto vivo, membranas amnióticas intactas, dilatación cervical no mayor de 4 cm., ausencia de infecciones, y que no haya contraindicación médica ó obstétrica para detenerlo. La edad gestacional hasta la cual hay que inhibir el parto, varía según la literatura, de las 20 a las 36 semanas, con peso fetal calculado entre 500 y 2000 grs. (8).

Existe un gran número de contraindicaciones para el uso de tocolíticos, entre las que se encuentran:

-Contraindicaciones definitivas:

- a) Edad gestacional menor de 20 semanas o mayor de 36.
- b) Madurez pulmonar conocida del feto.
- c) Hipertensión gravídica intensa.
- d) Diabetes no controlada en especial con cetoacidosis.
- e) Hipertiroidismo no tratado.

- f) Amnionitis, ruptura prematura de membranas.
 - g) Obito fetal.
 - h) Malformación fetal grave.
 - i) Hemorragia transvaginal intensa, desprendimiento prematuro de placenta
 - j) Insuficiencia placentaria.
 - k) Eritroblastosis
 - l) Polihidramnios.
 - ll) Nefropatía ó cardiopatía grave.
- Contraindicaciones relativas:
- m) Dilatación cervical mayor de 3 cm, borramiento que exceda 50%.
 - n) Infección grave de la madre.
 - ñ) Contracciones irregulares.

La rotura prematura de las membranas, constituye un caso especial, en el que el agente tocolítico debiera darse lo antes posible, pero debido al riesgo de infección, se rechaza la inhibición del trabajo de parto, pero se intenta al mismo tiempo la inducción por corticosteroides para aumentar el surfactante de los pulmones fetales. La inclusión de casos con actividad uterina ineficaz, lleva a las tasas más altas de éxito. En promedio, un 20% de las pacientes que muestran parto prematuro, son candidatas razonables para recibir tocolíticos. Si la dilatación cervical es mayor de 3 cm., o el borramiento es mayor del 50%, se disminuyen notablemente las posibilidades de obtener -- buenos resultados. (3, 5, 6, 8, 9).

Con los fármacos tocolíticos, se intenta que el feto tenga una mayor ma durez, al diferir su expulsión, y logrando que su peso llegue a menos de --- 2,500 gramos.

De las medidas iniciales instituidas, se deberán tener en cuenta el reposo en cama, que disminuye la presión ejercida por el útero en los grandes vasos, y mejora la corriente sanguínea. Así mismo, se insiste en la expansión volumétrica, a través de la administración de soluciones parenterales, que aumentan la corriente sanguínea por el útero, y estabilizan los lisosomas de la decidua. (5, 8).

De los agentes farmacológicos utilizados como tocolíticos para evitar - el parto pretérmino, se encuentran:

I- Los que bloquean ó inhiben la síntesis ó liberación de sustancias conoci-

das que estimulan la actividad uterina.

- a) Inhibición de la liberación de oxitocina endógena: Etanol.
- b) Inhibición de la síntesis de prostaglandinas: Indometacina, ácido acetil salicílico, naproxén.

II- Relajantes uterinos.

- c) Adrenalina.
- d) Sustancias beta-adrenomiméticas.

III-Agentes tocolítics: Diazóxido, anestésicos uteroinhibidores, diazépóxido, progesterona y sulfato de magnesio.

La utilización de fármacos con el fin de inhibir la contractilidad miometrial, han evolucionado hasta lo que ahora conocemos como la tercera generación de uteroinhibidores. Los que actualmente tienen mayor difusión y uso, corresponden al grupo de los betamiméticos, los cuales tienen un indudable efecto tocolítico, pero que se acompañan de importantes efectos colaterales a nivel cardiovascular y metabólico. Estos receptores adrenérgicos reaccionan no sólo ante las catecolaminas naturales, adrenalina y noradrenalina, sino también ante drogas sintéticas químicamente similares.

La mayoría de los betamiméticos que se usan ahora, fueron introducidos primero como drogas antiasmáticas. Estos agentes tocolíticos, se subdividen en receptores beta₁, responsables de acciones cardiacas y lipolíticas, y receptores beta₂, que inducen a la relajación de la musculatura lisa de bronquios, capilares y útero; y tiene una acción glucoconolítica en los músculos (8, 9).

Los cinco agentes tocolíticos beta₂ específicos, usados con mayor frecuencia son: ritodrina, fenoterol, salbutamol, terbutalina y hexoprenalina. Estos constituyen ya, la segunda generación de beta-miméticos, ya que las drogas anteriores, como isoxuprina, nilidrina y orciprenalina, fueron descartadas debido a su limitada especificidad, corta acción y efectos colaterales más marcados. Estos efectos colaterales, son entre otros, la taquicardia materna, arritmia cardiaca, hipotensión arterial, taquicardia fetal, hiperglucemia, hipomotilidad intestinal e hipopotasemia. (3, 6, 9).

Más, a pesar de los numerosos efectos colaterales, los beta miméticos se han utilizado en miles de pacientes, con baja incidencia de efectos intolerables. Raras veces han dado complicaciones tan serias como edema del --

pulmón ó enfermedad cardíaca. (6).

Ninguno de los muchos inhibidores de actividad uterina, ha recibido aceptación universal, y el éxito del tratamiento, depende de que éste sea precoz. Así, en los casos en que se requiere de uteroinhibición farmacológica, ésta no se logrará en más del 70% de los casos hasta 7 días, ya que si se trata de llevar el embarazo al término, el éxito se reduce a menos del 30%. (3, 6, 9).

G) USO DE LA NIFEDIPINA COMO UTEROINHIBIDOR.

Aunque el comienzo del trabajo de parto pretérmino, no se considera actualmente como un destino aciago, la terapia de que se dispone, dista de ser la ideal; por lo que continúa la búsqueda de drogas con mayor eficacia y menos efectos colaterales. (6).

En fechas recientes, y debido al intento de encontrar un agente tocolítico inocuo, ha surgido el interés, en la utilización de los antagonistas del calcio: la nifedipina.

La nifedipina, (1,4-dihidro-2,6-dimetil 4-[2-nitro-fenil]-3,5-piridinedicarboxílico ácido éster dimetil), es particularmente efectivo como relajante de musculatura lisa, y se reporta que tiene una extremadamente baja toxicidad. La nifedipina ha demostrado que inhibe la contracción del miometrio aislado y administrado por vía oral, inhibe la contracción uterina en el período perimenstrual, así como en las contracciones inducidas por prostaglandinas en el primero y segundo trimestre del embarazo. (2, 3, 4, 6, 9, 10, 11).

La nifedipina, es un antagonista del calcio que se le ha utilizado en farmacología para el tratamiento de angor pectoris e hipertensión arterial. La acción de la nifedipina se realiza inhibiendo los conductos lentos del calcio a nivel de la membrana (canal operado por potenciales), y recientemente se ha sugerido que podría competir en la proteína transportadora de calcio ó calmodulina; en sí, evita que los iones de calcio extracelular, penetren en las células. (2, 4, 10, 11).

Se conoce su efecto inhibidor de la contractilidad uterina en animales, relajación del útero en la mujer no embarazada y en la embarazada. Se ha usado con éxito en la dismenorrea, y también en el trabajo de parto pretérmi-

no en un pequeño número de pacientes.

En efecto, se han realizado estudios clínicos donde se demuestra que - la nifedipina, administrada por vía oral, es efectiva para inhibir el trabajo de parto pretérmino.

De los aspectos más relevantes de la farmacocinética de la nifedipina, se encuentran:

- Nivel terapéutico cardiovascular: 25-10 ng/ml.
- Inicio de acción: Sublingual 3 minutos.
Oral Menor de 20 min.
Efecto máximo 30-40 minutos
- Dosis efectiva en trabajo de parto en ovejas: 4-10 mg/ Kg / min.
- Dosis letal media: Gato 100 mg/kg
Rata 1000 mg/kg
- Absorción sublingual y oral: 90%
- Fijación de proteínas plasmáticas: 90%
- Vida media promedio: 4 horas.
- Metabolismo hepático: Por oxidación e hidroxilación.
- Excreción renal: 85%
- 90% en 24 horas fecal : 15%
- Depuración promedio: 500 ml. por minutos.

Sakamoto y cols, refieren que la acción primaria de los bloqueadores de - calcio, es a través de la dihidropiridina o sus metabolitos, que entran a la célula, y bloquean en transporte del calcio. (3.11).

En cualquier evento, la nifedipina es casi completamente absorbida por el tracto gastrointestinal, ya sea administrada por vía oral, sublingual o rectal. Su concentración plasmática mayor en adultas no embarazadas, es a los -- 30-60 minutos, y el nivel máximo se encuentra a la hora. Su absorción más rá pida es por la vía sublingual, y se elimina por mecanismos hepáticos. (2, 4, 11).

Aoki en 1976, fué el primero en demostrar la eficacia de la nifedipina, reportando además que los efectos colaterales de la droga, son menores e incluyen: dolor de cabeza, palpitaciones severas, contracciones ventriculares prematuras, enrojecimiento facial temporal, aumento de la frecuencia del pul-

so materno, ardor de cara y piernas. (2, 4, 11).

La administración de la nifedipina disminuye la presión sistólica hasta en un 25%, la presión sanguínea diastólica en un 23%, y la presión arterial - media en un 23%, en pacientes hipertensas; aumenta la frecuencia cardíaca en un 21%, también en pacientes con aumento de la presión arterial. El contraste en pacientes normotensas, es que en ellas no hay cambios significativos - en la presión sanguínea, y sólo una elevación mínima de la frecuencia cardíaca. Otros de los efectos adversos reportados, son el mareo, el edema distal, la fatiga y boca seca.

En pacientes embarazadas, portadoras de hipertensión arterial, tratadas con nifedipina, se observó un descenso en la presión sanguínea de 26/20 mmHg a los 20 minutos.

B.N.J. Walters, reporta que la nifedipina puede dar relajación uterina, pero que no se ha observado aumento del sangrado uterino después del parto, - y que aún no se reportan efectos adversos sobre el feto, por la administra-- ción de ésta piridina; a pesar de que se ha escrito atraviesa la placenta y pudiera afectar al feto; sin embargo, también se sabe que la dihidropiridina tiene un mayor efecto vasodilatador sobre los vasos del músculo esquelético, que sobre los vasos esplácnicos, por lo que durante la administración de ésta droga en pacientes embarazadas, se debe valorar el sistema cardiovascular y gastrointestinal del feto. (2, 4, 10, 13, 14).

Golichowski, experimentó el efecto tocolítico de la nifedipina en ove-- jas, administrándola en forma intravenosa, logrando inhibir completamente el trabajo de parto avanzado, y observó además menos efectos colaterales que -- con el uso de betamiméticos. (4).

Ulmsten reportó que hasta en un 80% de pacientes con trabajo de parto - pretérmino, éste se pospuso hasta por 12 días, sin encontrar efectos colate-- rales maternos o fetales, ni muertes perinatales. El utilizó la nifedipina a dosis inicial de 30 mgs. por vía oral, y posteriormente a 20 mgs. 3 veces al día por 3 días, y luego solo 2 veces al día. Demostró que la actividad uterina fué casi abolida en las primeras 3-4 horas de tratamiento; y al com-- parar la nifedipina con beta-antagonistas, se reportó mayor efectividad pa-- ra la primera, y con menos efectos colaterales. (13).

La dosis utilizada en estudios realizados en México y Estados Unidos, - por el Doctor Pérez Segura, Fernández Alba, Read y Ulmsten, son de 20 mgs. -- por vía oral o sublingual, seguido de 10 mgs. a los 30 y 60 minutos, por la misma vía. Posteriormente la dosis se continúa con 20 mgs vía oral cada 4 - horas el primer día, y 10 a 20 mgs. cada 6 horas según la respuesta en los - días subsecuentes, tomando en cuenta la tolerancia a la droga y la presen-- cia de la actividad uterina.

Entre otros antagonistas del calcio, se reporta el verapamil, usado en enfermedad cardiaca isquémica, cuyo resultado fué inadecuado en dosis tera-- péuticas; también se ha incluido el diazoxido, el cual a pesar de su podero-- sa acción utero-inhibidora, tiene un marcado efecto hipotensor con poderosa repercusión en el territorio uterino. (2, 5, 6, 7, 8, 9).

Aún con todo lo mencionado, la amenaza de parto pretérmino, continúa -- siendo una causa justificada para la búsqueda de medicamentos uteroinhibido-- res, con pocos efectos secundarios, y de enérgica acción, como una alterna-- tiva de solución a la contractilidad uterina aumentada, antes del término -- del embarazo.

SEGUNDA PARTE.

USO DE LA NIFEDIPINA COMO UTEROINHIBIDOR EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

1) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO FUNDAMENTAL.

La amenaza de parto pretérmino constituye un problema muy frecuente que se observa en la práctica diaria, a nivel privado e institucional. Afecta - al binomio madre-hijo, por lo que siendo de múltiple etiología, ha sido motivo de tratamiento variado, con el fin de revocar la actividad uterina. Durante el uso de uteroINHIBIDORES de más auge en el momento actual, se han de terminado varios efectos colaterales.

Durante los últimos 10 años, se han administrado antagonistas del calcio, como uteroINHIBIDORES, basados en la fisiología de la contractilidad muscular por mecanismos regulados a través de ión calcio. Estos calcioantagonistas se han utilizado muy poco en nuestro medio, por lo que el objetivo fundamental del presente estudio, es:

Valorar la efectividad de la administración de Nifedipina, para inhibir la contractilidad uterina en la amenaza de parto pretérmino, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico La Raza.

2) HIPOTESIS

Si en la amenaza de parto pretérmino, aumenta la contracción de la fibra uterina, y ésta se encuentra en relación al aumento de calcio intracelular, entonces un calcioantagonista, será capaz de inhibir la actividad del músculo uterino, y con ello, controlar el trabajo de parto fuera del término de la gestación.

H_1 La nifedipina controla el trabajo de parto pretérmino, en la misma proporción que la orciprenalina.

H_0 La nifedipina controla el trabajo de parto pretérmino en mayor proporción que la orciprenalina.

3) MATERIAL Y METODOS.

El estudio se efectuó en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico "La Raza", del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el

período de tiempo comprendido del 1° de Marzo de 1987, al 31 de Enero de 1988.

Se utilizaron 2 grupos de pacientes, cada uno de los cuales, integrado - por 20 mujeres. El grupo I, experimental, a quienes se les administró nifedipina; y el grupo II, control, a las cuales se les administró orciprenalina.

Se incluyeron en el protocolo, los casos de trabajo de parto pretérmino que presentaron los siguientes criterios de inclusión: edad gestacional mayor de 24 y menor de 36 semanas, cualquier grado de gestación y paridad, e índice tocolítico de 1 a 5 puntos. Los criterios de exclusión fueron: edad gestacional incierta, ruptura prematura de membranas, corioamniotitis, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, presencia de malformaciones fetales, muerte o sufrimiento fetal, malformaciones uterinas, poli u oligohidramnios, enfermedad sistémica intercurrente de la madre y tratamiento previo con otros fármacos.

El diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, se apoyó en criterios -- clínicos, de laboratorio y gabinete. Los criterios clínicos se sustentaron en la presencia de actividad uterina, siendo ésta de una o más contracciones en 10 minutos, con duración de 30 segundos o más, durante una hora; valoración clínica de la edad gestacional, y presencia de modificaciones cervicales, con índice tocolítico menor de 5 puntos, de acuerdo a la valoración de Baumgarten.. Así mismo, se tomaron en cuenta las cifras de tensión arterial materna, frecuencia cardiaca fetal, al inicio de la terapia y posteriormente a los 30 y 60 minutos, y después cada 8 horas.

Los criterios de laboratorio tomados en cuenta para el presente estudio incluyeron: biometría, hemática, química sanguínea y exámen general de orina. La valoración ultrasonográfica, fué el criterio de gabinete, utilizado en - éstas pacientes, para corroborar edad gestacional y situación placentaria.

Al grupo I, se les administró a las pacientes, cápsulas de nifedipina, a dosis de 20mg. iniciales por vía sublingual, posteriormente 10 mg. vía sublingual a los 30 y 60 minutos, y por último, la dosis se modificó a 10 mg. vía oral cada 6 oras, con lo que se mantuvieron hasta su egreso del hospital ó resolución del embarazo. El fármaco fué suspendido, si se presentó ruptura de membranas ó intolerancia al medicamento.

Se considero una respuesta favorable, si disminuyó la actividad uterina, persistió o incrementó, o cuando hubo progresión de las modificaciones cervi-

cales.

En el grupo II, control, las pacientes se manejaron con orciprenalina - por vía intravenosa, a razón de 5 ampúlas en 500 ml. de solución glucosa al 5% en forma inicial, y posteriormente se cambió la vía de administración oral.

Estas pacientes del grupo II, presentaron los mismos criterios de inclusión y exclusión que las del grupo problema. En los casos en los cuales no fué posible lograr la uteroinhibición, progresando hasta el parto pretérmino, se analizaron los datos de los recién nacidos, valorando su estado por peso y AFGAR.

4) RESULTADOS.

En el presente estudio se incluyó un total de 40 pacientes, correspondiendo 20 al grupo I experimental, y 20 al grupo II control. (Tabla 1).

Todas las pacientes correspondieron a los criterios de inclusión mencionados, siendo la edad gestacional, de 26 a 36 semanas para el grupo de nifedipina, y de 26 a 34 semanas, para el grupo de la orciprenalina. La edad de las pacientes en ambos grupos, fué de 15 a 35 años y la paridad de 1 a 8.

El diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino, fué determinado por la presencia de contractilidad uterina, presentándose en ambos grupos - desde contracciones irregulares dolorosas, hasta 3 contracciones en 10 minutos, de 30 segundos de duración. En las condiciones cervicales, valorando dilatación y borramiento, se determinó el índice tocolítico de Baumgarten, siendo en todas las pacientes menor de 5. Los datos clínicos promedio se muestran en la tabla 2.

La edad gestacional en ambos grupos, fué determinada por el tiempo calculado de amenorrea, en forma clínica, y corroborado por ultrasonido. De las 20 pacientes del grupo I, solo se tomó ultrasonido en 11 pacientes (55%) observándose en 5 pacientes la misma edad gestacional calculada por clínica, y en las otras 6, variación de una a dos semanas. Se realizó el ultrasonido a 7 (35%) de las 20 pacientes del grupo II, encontrándose en 3 de ellas la misma edad gestacional a la calculada por clínica, y en las otras 4, varia-

ciones de 1 a 2 semanas.

En todas las pacientes, se valoró la presión arterial sanguínea. En las pacientes del grupo 1. con nifedipina, se valoró la presión arterial antes de iniciar la terapia tocolítica, así como a los 30 y 60 minutos, posterior a la administración de la segunda y tercera dosis del medicamento. La presión arterial promedio, de las 20 pacientes, antes de iniciar la droga, fué de 118/76, los valores promedio a los 30 y 60 minutos, fueron de 113/73 y 109/71. Posteriormente, la presión arterial se valoró a las 8 horas, siendo las cifras promedio de 107/71.

TABLA 1

PACIENTES SOMETIDAS A UTEROINHIBICION		
Nifedipina (sublingual)	Orciprenalina (Parenteral)	TOTAL
20 (50%)	20 (50%)	40 (100%)

TABLA 2

DATOS CLINICOS DE PACIENTES SOMETIDAS

A. UTEROINHIBICION POR AMENAZA DE PARTO
PRETERMINO.

	NIFEDIPINA GRUPO I	ORCIPRENALINA GRUPO II
Edad en años	23.6	23.8
Paridad	2.4	2.7
Semanas de gestación	31.9	30.7
Contracciones uterinas en 10 minutos	1.3	0.7
Dilatación cervical en cm.	1.4	0.9
Borramiento cervical	56%	44%
Días de uteroINHIBICIÓN	3.7	3.9

Se encontró entonces, que la nifedipina, disminuyó las cifras de presión arterial en promedio de 5 mmHg y 3 mmHg para la presión sistólica y diastólica respectivamente, a los 30 minutos de su administración, y sin datos clínicos, ó sintomatología subjetiva, referida por la paciente. A los 60 minutos -- de la administración del fármaco, se observó un descenso en las cifras promedio de presión arterial, siendo de 9mmHg y 5 mmHg para la sistólica y diastólica respectivamente. La Presión arterial a las 8 horas de administrado el -- fármaco, disminuyó 11 mmHg y 5 mmHg en promedio, no apreciándose posteriormente más descenso en las cifras de presión arterial. Durante el tiempo de administración de la nifedipina, no se encontraron efectos colaterales en ninguna paciente, conservándose la motilidad y frecuencia cardiaca del producto en --- rangos normales.

Las cifras de presión arterial, en las pacientes manejadas con orciprenalina, fueron en promedio de 121/79, sin cambios significativos durante el tiempo en que se administró la uteroinhibición. Los cambios observados en la presión arterial durante la administración de la nifedipina, se grafican en la tabla 3.

Se tomaron muestras sanguíneas en todas las pacientes, para determinación de biometría hemática y química sanguínea, encontrando hemoglobina de 11.5 y 10.8 en promedio, para las pacientes tratadas con nifedipina y orciprenalina respectivamente. El hematocrito fue de 36.25 y 33.5 para el grupo I y II. No se apreciaron cambios con respecto a éstos parámetros durante el manejo de -- los uteroinhibidores.

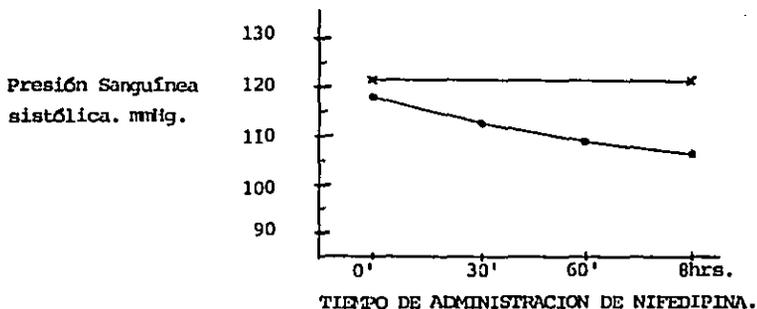
El examen general de orina tomado a todas las pacientes unicamente reportó 4 muestras con bacteriuria, 2 en cada grupo, lo cual corresponde al 20% de las 40 pacientes en estudio.

Los datos genéricos de los exámenes de laboratorio, se reportan en la tabla 4.

De las pacientes tratadas con nifedipina en el grupo I, se reporta un -- promedio de días de hospitalización de 3.7, con rango de 2 a 7 días, tiempo en que se logró disminuir o inhibir la actividad uterina.

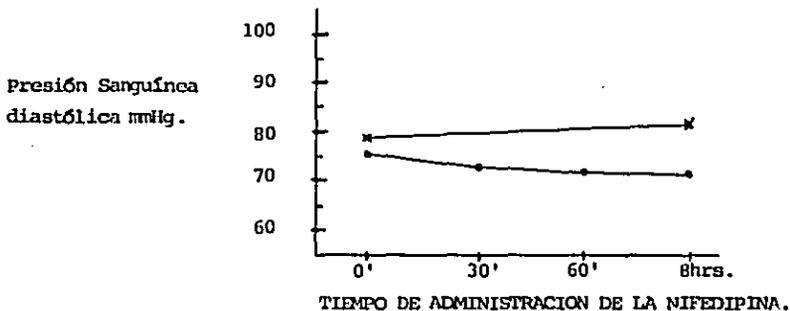
TABLA 3

EFFECTO DE LA NIFEDIPINA SOBRE
LA PRESION SANGUINEA.
COMPARACION CON ORCIPRENALINA.



• NIFEDIPINA

× ORCIPRENALINA.



Se grafica la medida de la presión sanguínea sistólica y diastólica en las -
40 pacientes.

En las pacientes del grupo II control, a quienes se les administró orciprenalina, el promedio de días de estancia hospitalaria fué de 3.9, con rango de 2 a 7 días. En éstas pacientes, se logró la uteroinhibición en el tiempo mencionado, pero 7 de ellas (35%), ameritó reingreso al hospital, con el mismo diagnóstico, siendo sometidas nuevamente a la misma terapia tocolítica. Estos hechos, no se apreciaron en el grupo I.

TABLA 4

PROMEDIO DE CIFRAS.
DATOS DE LABORATORIO OBTENIDOS EN PACIENTES CON
AMENAZA DE PARTO PRETERMINO.

	NIFEDIPINA	ORCIPRENALINA
Biometría		
Hemática		
Hemoglobina	11.1	10.8
Hematocrito	36.2	33.5
Exámen general de		
orina. Leucocituria	1 (5%)	3 (15%)
Bacteriuria	2 (10%)	2 (10%)

Del total de 40 pacientes sometidas a uteroinhibición, en 27 se mantiene el embarazo, y en 13, no hubo respuesta al fármaco tocolítico administrado, llegando así a la obtención del producto de la gestación. De las 27 pacientes con uteroinhibición efectiva 16 (59.3%) correspondieron al grupo I, y II - - - (42.7%) al grupo II.

De las 20 pacientes del grupo I, 4 (20%), tuvieron uteroinhibición no efectiva, al igual que 9 (45%), de las 20 pacientes del grupo II.

Utilizando una prueba no paramétrica de χ^2 , al compararse los 2 grupos en estudio, se encontró una significancia estadística de $p > .05$.

Los resultados se muestran en la tabla 5.

De las pacientes en quienes no fué posible la uteroinhibición, los productos fueron obtenidos por eutocia en 10 pacientes y por cesárea en 3. Las indicaciones de cesárea, fueron, embarazo gemelar en una paciente, y cesárea iterativa en las otras dos. En las pacientes con uteroinhibición no efectiva tratadas con nifedipina, los productos obtenidos, tuvieron en promedio, edad gestacional de 33.2 semanas, peso de 2,286 grs., talla de 46 cm., y APGAR de 8-9. Los productos de pacientes tratadas con orciprenalina, tuvieron en promedio, edad gestacional de 33.2 semanas, peso de 2,329 grs., talla de 46.5 cm. y APGAR de 7-8. Como puede observarse, no hubo diferencia en ambos grupos. Los datos de los recién nacidos, se muestran en la tabla 6.

TABLA 5.

RESULTADO COMPARATIVO DE UTEROINHIBICION EN
AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

	NIFEDIPINA		ORCIPRENALINA	
Uteroinhibición	No. de Pacientes	%	No. de Pacientes	%
Efectiva	16	80%	11	55%
No efectiva	4	20%	9	45%

$$\chi^2 = 2.8$$

$$gl = 1$$

$$P > .05$$

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 6
 DETALLES CLINICOS DE LOS RECIEN NACIDOS
 DESPUES DE TRATAMIENTO CON UTEROINHIBIDORES.

NIFEDIPINA					ORCIPRENALINA				
Sexo	Edad Ges- tacional al naci- miento	Peso	Talla	APGAR	Sexo	Edad Ges- tacional al naci- miento	Peso	Talla	APGAR
M	35	2.100	44	8-9	F	29	2,575	49	8-9
M*	36	2,800	50	8-9	M	33	1,600	42	1-4
M	31	1,570	42	7-9	F	29	1,600	40	8-9
F	31	2,675	48	8-9	M	32	2,260	47	8-9
					F	36	2,515	47	8-9
					M**	33	1,850	46	7-8
					F	33	2,060	49	6-8
					F	37	3,025	50	8-9
					M	34	2,250	45	8-9
					M*	36	3,550	50	8-9

* Productos obtenidos por cesárea

** Embarazo Gemelar

5) DISCUSION

Teniendo en cuenta que en el momento actual, la amenaza de parto pretérmino, constituye un problema obstétrico frecuente, es válido continuar la búsqueda de un fármaco que controle la actividad uterina en forma casi inocua. Por esto, en el presente estudio, se administra un calcioantagonista, como uteroinhibidor, valorando su efectividad a través de la prolongación del embarazo, y es comparado en bloques paralelos, con un fármaco betamético ampliamente utilizado y de acción bien reconocida en los últimos años; la orciprenalina. Como puede observarse en los resultados obtenidos, los 2 grupos de pacientes, son homogéneos, no habiendo diferencia estadísticamente significativa en edad, paridad, y tiempo gestacional.

En las pacientes tratadas con nifedipina, el índice tocolítico de Baumgarten fué mayor que en las pacientes tratadas con orciprenalina, siendo el promedio de 5 puntos para el grupo I, y de 3 puntos para el grupo II. Aún así, se demostró que 16 (80%) de las pacientes en el grupo I lograron uteroinhibición efectiva, en tanto que solo 11 (55%) de las 20 pacientes en el grupo II lo lograron.

No se apreció en ninguno de los 2 grupos efectos colaterales, aunque en el grupo de la nifedipina, hubo descenso de la presión arterial sanguínea en total de 11 mmHg y 5 mmHg para la presión sistólica y diastólica respectivamente, pero que tampoco tiene relevancia estadística. Estas cifras de presión arterial en descenso progresivo de acuerdo al tiempo de administración de la nifedipina, debieran tenerse en cuenta si la nifedipina se administrara a pacientes con amenaza de parto pretérmino en asociación a hipertensión arterial, ya que su efecto sería doblemente efectivo, como tocolítico y como hipotensor. Debido al descenso de las cifras tensionales, se han reportado efectos colaterales de la nifedipina, al causar vasodilatación en forma rápida, en pacientes fuera de la gestación.

En ninguna de las pacientes tratadas con éste calcioantagonista se observaron cambios clínicos objetivos ni subjetivos. Al igual que en el presente estudio, otros autores han concluido en reportes previos, que no hay cambios estadísticamente significativos en la presión arterial de pacientes normotensas, tratadas con éste fármaco.

En comparación con otros autores que han utilizado éste medicamento como tocolítico, las dosis utilizadas en el presente reporte, son menores, que a diferencia de los demás, la dosis de sostén para mantener la uteroinhibición, se proporcionaron a las pacientes cada 8 horas, en base a que su excreción, se lleva a cabo en un lapso de 8 horas o más. Probablemente ésta sea una razón por la cual no se apreciaron efectos colaterales en éste grupo de pacientes, ya que la nifedipina no se administró a dosis repetidas, y logrando aún así, un buen efecto tocolítico, manteniendo a la paciente fuera de una dosis letal media.

Algunos autores, han logrado prolongación del embarazo por más de una semana, con el fin de administrar corticoides y ayudar a la maduración pulmonar del producto, durante la administración de la nifedipina. En este estudio, no se administraron corticoides a los productos, ya que la mayoría de las pacientes, logró prolongación del embarazo por más tiempo, correspondiendo ésto a 27 (67.5%) de las 40 pacientes. En las pacientes en quienes no cesó la actividad uterina, el estado de los recién nacidos fué en general satisfactorio, ya que todos tuvieron peso mayor de 2000 grs. y APGAR entre 7 y 9, con buen índice de sobrevivencia, y no encontrándose complicaciones en los niños, durante los primeros 3 días de vida en que fueron observados.

Por otro lado, entre los exámenes de laboratorio y gabinete realizados en los 2 grupos de pacientes, considero que los más concluyentes, son los realizados en orina, ya que demuestran nuevamente que la etiología de una amenaza de parto pretérmino, puede ser consecuencia de una infección de vías urinarias, aunque en el presente, no tuvo significancia estadística, por presentarse en únicamente 4 del total de las 40 pacientes.

En contraste con lo que pudiera esperarse, aún no se han reportado efectos teratogénicos con el uso de calcioantagonistas en humanos, sin embargo, la nifedipina en animales inferiores, se ha demostrado que atraviesa barrera placentaria.

Siendo en la actualidad el ultrasonido uno de los mejores métodos de diagnóstico no invasivos, en la amenaza de parto pretérmino, ayuda a corroborar la edad gestacional de acuerdo al tiempo calculado por clínica. Esto es importante, debido al alto riesgo que implica la inhibición de un parto pretérmino en pacientes cuyos productos presentan retraso en el crecimiento intrauterino ó desnutrición in útero.

En las pacientes sometidas al uso de calcioantagonistas, es importante realizar éste estudio de gabinete, para descartar malformaciones previas en los productos de la concepción, que pudieran ser atribuidas al uso del fármaco. Probablemente el uso de la nifedipina en las primeras semanas del embarazo, pudiera alterar la organogénesis del producto, al igual que otros fármacos; pero si tomamos en cuenta que la amenaza de parto pretérmino se presenta a partir de las 20 semanas de gestación en que el producto ya ha completado su formación, difícilmente pudiera afectar a la misma, o influir sobre el desarrollo y crecimiento de uno o algunos órganos, aunque no se ha descrito aún nada de ello.

En el presente estudio nosotros encontramos que al hacer la comparación entre los 2 grupos tratados con diferentes tocolíticos, se encontró una uteroinhibición más efectiva en el grupo de la nifedipina con respecto a lo observado, logrando también una mayor prolongación de la gestación, sin presentar efectos colaterales, y administrado por una vía de fácil acceso y rápida absorción.

Sin embargo, estadísticamente los resultados no son significativos ($p > .05$), tal vez debido a que el número de pacientes en ambos grupos fue muy pequeño. En un estudio previo de Read y Wellby con el mismo número de pacientes, encontraron una significancia estadística mayor, logrando también uteroinhibición más efectiva en pacientes tratadas con nifedipina que con ritodrina, y prolongando el tiempo del embarazo con nifedipina hasta 36 días.

Consideramos que pudiera realizarse un estudio más expansivo, con una mayor casuística de pacientes, para apreciar la significancia estadística entre lo observado y lo esperado.

6) CONCLUSIONES

Tomando en cuenta lo señalado en el presente estudio, se concluye que:

- a) La acción tocolítica de la nifedipina es adecuada, disminuyendo la frecuencia de la contractilidad uterina.
- b) Proporciona una uteroinhibición más eficaz, comparado con fármacos beta-miméticos, ampliamente utilizados en la amenaza de parto pretérmino.

- c) La nifedipina tiene la ventaja de ser administrado por vías de fácil acceso y con rápida absorción.
- d) El calcioantagonista tiene una acción más rápida que otros tocolíticos, — sin aumentar los efectos colaterales.
- e) A pesar de que la nifedipina se ha utilizado ampliamente como un fármaco — hipotensor, en pacientes normotensas no se aprecia disminución estadística — mente significativa de la presión arterial, observándose solo un descenso de 11 mmHg para la presión sistólica, y de 5 mmHg para la presión diastóli — ca.
- f) La nifedipina logró prolongar por más tiempo la gestación, en comparación con la orciprenalina.
- g) No se demostraron efectos teratogénicos con el uso de la nifedipina.
- h) Se requiere de estudios más amplios, para corroborar el paso transplacenta — rio de la nifedipina en humanos, con los consecuentes efectos sobre los productos de la gestación.

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

- 1.- Bruce Carrie W.: Fisiología del Utero. Clin. Obstet y Ginecol, Vol. 1 pp: 33-48 Ed. Interamericana, 1982.
- 2.- Claude Veille J., Bissonnette J, et al. The effect of a calcium channel blocker (nifedipina) on uterine blood flow in the pregnant goat. Am. J. Obstet Gynecol 154:5 1160-1163, 1986.
- 3.- Fernández Alba J., Silva Pérez P, et al, Acción tocolítica de la nifedipina un antagonista del calcio, Ginec-Obstet Mex 55: 8-15, 1987.
- 4.- Golichowski Alan M, Hathaway David R, et al. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. Am. J. Obstet Gynecol 151:8 1134--1140, 1985.
- 5.- Huddleston J. Parto Prematuro, Clin, Obstet y Ginecol. Vol. 1 pp: 129-144. Ed. Interamericana, 1982.
- 6.- Lippert Theodor H. Terapia tocolítica para el trabajo de parto pretérmino. Farmacología Clínica en Obstetricia. Editorial Médico Panamericana, S. A. Buenos Aires, Argentina, 1985.
- 7.- Martínez Elizondo G, Cavazos Marroquín G. et al. Factores etiológicos - más comunes en la amenaza de parto prematuro. Ginec.Obstet Mex. 53: 345-349, 1985.
- 8.- Niebyl J, Johnson J. Inhibición del parto prematuro, Clin Obstet y Ginecol. Vol. 1, pp: 111-122. Ed. Interamericana, 1982.
- 9.- Pérez Segura Jesús. Estado actual de los medicamentos útero-inhibidores en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. Memorias del curso de actualización en Ginecología y Obstetricia. A.M.G.O. 1986.
- 10.- Read, Wellby D. The use of a calcium antagonist(nifedipine) to suppress preterm labour. Br. J. Obstet Gynaecol. 93:9 933-937, 1986.
- 11.- Sakamoto H. Huszar G. Pharmacologic levels of nitredipine do not affect actin-myosin interaction in the uterus human and placenta. Am. J. Obstet Gynecol 154: 402-407, 1986.

- 12.- Toro Calzada René J., Márquez Becerra Marco A. La hidratación como toco-
lítico. Ginec. Obstet Mex. 55: 308-313, 1987.
- 13.- Ulmsten U. Treatment of normotensive and hypertensive Patients with preterm
labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. Arch. Gynecol. 236:
69-72, 1984.
- 14.- Walters B.N.J. Redman C.W.G. Treatment of severe pregnancy associated ---
hipertension with the calcium antagonist nifedipine. Br. J. Obstet Gynecol
91: 330-336, 1984.