

11217
34
2ej'



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N. 3
CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**INDOMETACINA EN AMENAZA DE PARTO PREMATURO
EFECTOS FETALES Y NEONATALES**



T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**P R E S E N T A
Doctora: ORIETTA DIAZ CALDERON**



IMSS

MEXICO, D. F.

1991

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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

1. Introducción.....	1
2. Planteamiento del Problema.....	17
3. Material y Métodos.....	17
4. Resultados.....	21
5. Discusión.....	25
6. Conclusiones.....	28
7. Bibliografía.....	30

INTRODUCCION:

La amenaza de parto prematuro (APP) con el consiguiente bajo peso al nacer, de los productos, es la principal causa de mortalidad perinatal. Es difícil establecer el diagnóstico de APP, por lo que se han recomendado criterios universales para ello (1):

- Embarazo de 20 a 37 semanas.
- Cuatro contracciones en 20 minutos, u ocho en 60 minutos.
- Membranas íntegras ó rotas.
- Cambios cervicales documentados por un examinador.
- Puede estar presente: borramiento cervical del 75% ó más, y/o dilatación cervical de 2 centímetros ó más.

El tratamiento de la APP incluye: reposo en cama, hidratación, sedación, con lo que se obtiene buena respuesta en el 55% de los casos, mientras que se requiere terapia con agentes tocolíticos en el resto. (2).

Los agentes tocolíticos incluyen:

1. Alcohol: fué el primer agente tocolítico usado. El etanol inhibe la secreción de hormonas neurohipofisarias, ADH y oxitocina, y las contracciones producidas por la infusión de PGE2. Ello es debido a la inhibición de liberación de oxitocina, reducción de receptores miometriales a la oxitocina, y antagonismo competitivo a nivel uterino. (3)

Su uso actual es limitado por su cuestionable eficacia, los efectos colaterales en la madre, y la toxicidad neonatal.

2. Agonistas beta adrenérgicos: Hay dos tipos de receptores beta adrenérgicos en humanos, los beta 1, que predominan en corazón, intestino delgado y tejido graso; y los beta 2, que prevalecen en músculo liso uterino, vasos sanguíneos, bronquiolos y diafragma. Los beta miméticos actúan sobre estos receptores intramembranosos, activan la adenilciclasa, y producen aumento de la concentración intracelular de AMPc. Ello lleva a una reducción intracelular de Ca^{++} , y disminuye la sensibilidad de la unidad contráctil actina-miosina, al Ca^{++} disponible. Esta inhibición ocurre, aún con la administración simultánea de oxitocina.

Producen efectos colaterales por estimulación de receptores beta en otros órganos como: hipotensión arterial, taquicardia, arritmias cardíacas, edema pulmonar, isquemia del miocardio. Se ha descrito un efecto antidiurético, con retención de agua y Na^{+} ; complicaciones metabólicas que incluyen: alteración de glucosa, insulina, potasio y ácido láctico. Otros efectos reportados son: elevación de transaminasas séricas, ileo paralítico, vasoespasmo cerebral (especialmente en pacientes con migraña). También se ha visto respuesta adrenérgica en el feto, como son taquicardia y aumento del grosor del septum ventricular. Algunos estudios reportan aumento, otros disminución, y otros no reportan cambios en el flujo uteroplacentario. Se ha asociado a menor incidencia de enfermedad de membrana hialina en el recién nacido, al parecer, por aumento de la liberación de surfactante. La hipoglucemia es común en estos RN, y se ha asociado al uso prenatal de beta agonistas. (1).

3. Sulfato de Magnesio: su mecanismo de acción como agente tocolítico sigue siendo desconocido. Disminuye la frecuencia de despolarización del músculo liso, y desacopla la unión de ATP-unidad actina-miosina; ello ha sugerido que el sulfato de magnesio compite con el Ca^{++} para entrar al retículo sarcoplásmico. (1,4). Durante su administración debe vigilarse la diuresis, los reflejos osteotendinosos, y la frecuencia respiratoria. Se ha descrito íleo paralítico; y, cuando se asocia con esteroides, edema pulmonar. También se ha reportado en el RN, alteraciones metabólicas, además de datos de hipermagnesemia.

En resumen, el sulfato de magnesio es una alternativa razonable como agente tocolítico en la inhibición del trabajo de parto prematuro.

4. Bloqueadores de Canales de Calcio: Suprimen la actividad uterina inducida por PG y oxitocina. Previenen la entrada de Ca^{++} extracelular a la célula muscular lisa. Aparentemente bloquean el paso de Ca^{++} a través de los canales dependientes de voltaje, y también pueden suprimir la liberación de Ca^{++} desde el sarcolema intracelular, e incrementan la salida de Ca^{++} desde la célula muscular lisa. La relajación muscular no es selectiva, y puede producir vasodilatación periférica y trastornos en la conducción aurículo ventricular. También se ha reportado como efecto colateral cefalea y rubor cutáneo; además de disminución del flujo uteroplacenta-

tario. El efecto sobre feto y RN, y la eficacia no probada como tocolítico, limitan su uso actual. (5).

5. Aminofilina: Es una metil xantina. Representa una nueva clase de agente tocolítico, que puede ser efectivo como un agente terapéutico primario. Sin embargo, su eficacia no ha sido probada. Parece ser que la aminofilina inhibe la enzima fosfodiesterasa, responsable de la degradación de AMPc a S'AMP, por lo que aumentan los niveles de AMPc, y mejora la relajación miometrial. (6).

6. Diazóxido: Es una tiacida no diurética, utilizada como antihipertensivo. Es un potente inhibidor de la actividad miometrial humana. Activa la adenilciclase en músculo liso, disminuye el Ca⁺⁺ intracelular, y produce un efecto relajante. Su principal limitación es la hipotensión marcada. Altera el flujo uteroplacentario, y produce desaceleraciones en la frecuencia cardíaca fetal (FCF). Produce hiperglucemia materna y fetal (7). Hay pocos estudios sobre este medicamento como agente tocolítico.

7. Inhibidores de la Síntesis de Prostaglandinas: Actúan bloqueando la actividad de la ciclooxigenasa, la cual media el paso de ácido araquidónico a PGG₂, de donde derivan PG y tromboxanos. Se producen leucotrienos, ya que para su síntesis, la enzima necesaria es la lipooxigenasa, la cual no es bloqueada por estos fármacos. Su efecto uteroinhibidor

ha sido probado, pero sus efectos colaterales en el producto, han limitado su uso clínico.

FISIOLOGIA DE LA CIRCULACION FETAL:

La sangre bien oxigenada viene de placenta y entra al feto por la vena umbilical (VU). Esta sangre tiene una saturación de oxígeno del 80% aproximadamente. Eventualmente la vena cava inferior (VCI) recibe la totalidad de la sangre que procede de la placenta. Aproximadamente el 50% de la sangre pasa por los sinusoides hepáticos, el resto excluye al hígado, y cursa por el conducto venoso de Arancio (CVA), hacia la VCI. Este flujo sanguíneo es regulado por el esfínter muscular del CVA, cerca de la VU. Cuando el esfínter se contrae, desvía más sangre por el seno portal, la vena porta y los sinusoides hepáticos. No es totalmente aceptada la presencia de un esfínter anatómico, pero si funcional, que evita la sobrecarga del corazón, cuando es alto el flujo venoso en la VU, por ejemplo, durante una contracción uterina. La sangre de la VCI es dirigida en su mayor parte por el borde inferior del septum secundum, el crista dividens, por el agujero oval, a la aurícula izquierda (AI); aquí se mezcla con un volumen pequeño de sangre no oxigenada que viene de los pulmones por las arterias pulmonares. Los pulmones fetales extraen O_2 de la sangre, en lugar de proporcionarlo. De la VCI, otra parte del flujo va a la aurícula derecha (AD), sangre que tiene una pO_2 entre 25 y 28 mmHg; allí se mezcla con sangre desoxigenada que procede de la VCI y del seno coronario; y pasa a ventrículo derecho (VD), la

cual sale por el tronco de la arteria pulmonar y la mayor parte pasa a la aorta por el ductus arterioso (DA). El caudal sanguíneo pulmonar es muy lento, debido a la alta resistencia vascular pulmonar. Sólo 5-10% del gasto cardíaco va a los pulmones. Entre el 40 y 50% de la sangre que se mezcla en aorta descendente (58% de saturación aproximadamente), pasa a las arterias umbilicales, y regresa a la placenta para su oxigenación; el resto circula a través de la mitad inferior del organismo.

Hay, en resumen, tres cortocircuitos que no permiten que la mayoría de la sangre entre a hígado o a pulmones:

1. Conducto venoso de Arancio.
2. Agujero oval.
3. Conducto arterioso

Después del nacimiento, la circulación por la placenta cesa, y los pulmones empiezan a funcionar. Al dejar de funcionar las tres derivaciones que impedían que gran parte de sangre pasara a hígado y pulmones, el esfínter del CVA se contrae, y la sangre que va a hígado pasa por los sinusoides hepáticos. Al cesar la circulación placentaria, disminuye la presión en VCI y AD. La aireación de los pulmones se acompaña de disminución importante de la resistencia vascular pulmonar (RVP), aumento notable del flujo sanguíneo pulmonar y adelgazamiento progresivo de las paredes de las arterias pulmonares; lo cual resulta principalmente de estiramiento de sus paredes, por el aumento del tamaño de los

pulmones, que se produce con las primeras respiraciones. A mayor flujo pulmonar, la presión en AI excede a la de AD, y es este aumento el que cierra el agujero oval, al comprimir la válvula del mismo, formado por el septum primum contra el septum secundum. La pared del VD es más gruesa que la del VI en fetos y RN, porque el VD ha estado trabajando más, pero al final del primer mes de vida extrauterina, la pared del VI es ya de mayor grosor que la del VD. El DA se contrae al nacer, pero queda una pequeña comunicación de sangre desde aorta a la arteria pulmonar izquierda durante unos pocos días. El DA arterioso cierra funcionalmente, durante 10-15 horas después del nacimiento. En prematuros y niños con hipoxia persistente, puede permanecer abierto por más tiempo. El cierre del DA parece ser mediado por bradiginina, sustancia liberada por los pulmones durante su proceso inicial de insuflación. La acción de esta sustancia parece depender del contenido de O₂ de la sangre aórtica, resultante de la ventilación pulmonar al nacimiento.

Antes del nacimiento, la permeabilidad del DA está bajo control de las PG producidas localmente, las que actúan sobre células musculares en la pared del DA, y producen relajación.

Las arterias umbilicales se contraen al nacimiento, lo cual evita la pérdida de sangre del niño. Si no se liga el cordón umbilical, durante aproximadamente un minuto, el flujo a través de VU continúa, lo cual transfiere algo de sangre de la placenta al niño (90-120 ml).

Los cambios del modelo circulatorio fetal, al modelo adulto, no ocurre bruscamente. En realidad, tiene lugar en un periodo de días a semanas. Durante este periodo transicional, puede haber cierto grado de flujo de derecha a izquierda, a través del foramen ovale, y el DA permanece con algún grado de abertura, durante dos a tres meses. El cierre de los vasos fetales y del agujero oval en su etapa inicial es cambio funcional; después hay cierre anatómico, que resulta de la proliferación de tejido endotelial y fibroso.

Los derivados definitivos son:

1. Porción intraabdominal de la VU forma el ligamento redondo del hígado.
2. CVA forma el ligamento venoso, que pasa a través del hígado, desde la rama izquierda de la vena porta, hasta la VCI, a la cual se fija.
3. Porciones intraabdominales de las arterias umbilicales forman los ligamentos umbilicales medianos; y sus partes proximales persisten como arterias vesicales superiores.
4. Agujero oval se cierra al nacer. Después hay proliferación tisular y adherencia del septum primum al secundum, y forman la fosa oval.
5. DA forma el ligamento arterioso. Su cierre anatómico en estado normal ocurre al final del tercer mes de vida extrauterina. (8).

METABOLISMO DE LAS PROSTAGLANDINAS Y SU RELACION CON LA CIRCULACION FETAL.

Las PG son un grupo de ácidos grasos insaturados, de 20 carbonos, similares en estructura, aunque con variada función. El ácido araquidónico es extraído de los "fondos comunes" de almacenamiento de lípidos, por acción de la fosfolipasa A2. El ácido araquidónico es convertido en los endoperóxidos cíclicos PGG2 y PGH2 por un complejo de enzimas conocido como prostaglandin sintetasa, la primera de las cuales es la ciclooxigenasa. La PGH2 es entonces metabolizada en PG fisiológicamente importantes. Las características generales compartidas por todas las PG son:

1. Producción local en el sitio de acción.
2. Corta vida media (segundos a minutos).
3. Incapacidad para ser almacenada en grado apreciable en algún tejido conocido.
4. Inhibición de su síntesis por ácido acetil salicílico y agentes antiinflamatorios no esteroideos. (AANE)

La vía de lipooxigenasa transforman el ácido araquidónico en leucotrienos, que ejercen potente acción en músculo liso; y, en ácidos hidroxieicosatetraenoicos. Esta vía no depende de la ciclooxigenasa, por lo que no son afectados por inhibidores de esta enzima.

Las cuatro PG mejor estudiadas y caracterizadas son la E, F2 alfa, I2 (prostaciclina) y TxA2. La PGE se diferencia en E1 y E2,

ambas vasodilatadoras.

PGE1: es débil inhibidor de agregación plaquetaria, con vida media corta; al menos el 56% es inactivada en su primer paso por pulmón.

PGE2: es la más importante, producida por médula renal, donde promueve la diuresis y natriuresis. Es débil agregador plaquetario, con vida media corta (1.5 minutos postinyección en humanos, y solo permanece el 3% de la dosis inyectada). Es capaz de producir contractilidad en útero embarazado; se ha usado exitosamente para inducir aborto y trabajo de parto.

PGF2 alfa: a menudo considerada antagonista de PGE, es un vasoconstrictor venoso, con variados efectos arteriales. Es un potente broncoconstrictor, inactivado predominantemente en los pulmones. También produce contractilidad uterina.

PGI2: es muy potente vasodilatador e inhibidor de agregación plaquetaria. Es el metabolito más abundante del ácido araquidónico, producido por el endotelio de todos los vasos sanguíneos estudiados hasta ahora. También es producida por los glóbulos blancos. Es químicamente inestable, con vida media de tres minutos en sangre a 37°C. No se inactiva en pulmón; se cree que puede

actuar como una hormona circulante. Es producida en cantidad significativa en corteza renal, donde es mediador de la liberación de renina. No estimula la actividad uterina "in vivo", ni "in vitro". Comparte con otras PG un efecto citoprotector, por lo que se ha usado en prevención de úlcera péptica, disminución del tamaño del infarto del miocardio, disminución de daño pulmonar por endotoxinas, y aumento del tiempo de viabilidad plaquetaria.

TxA2: es un potente vasoconstrictor y agregador plaquetario; es además, un potente broncoconstrictor. Es producido principalmente por plaquetas, también por pulmón y bazo. Tiene vida media de 30 segundos a 37°C, por lo que es medido por el producto de hidratación estable, el TxB2. Se cree que la relación TxA2/PGI2 juega un papel central en la extensión en la cual la agregación plaquetaria y la formación de trombos puedan ocurrir "in vivo". (9-11).

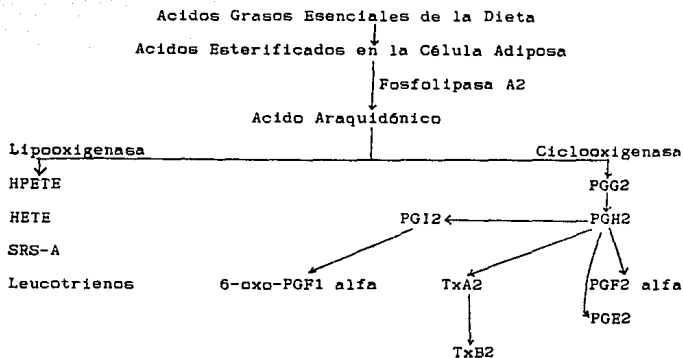


Fig. 1 Metabolismo de las prostaglandinas. HPETE=ácido hidroxiperoxisicosatetraenoico; HETE=ácido 12 hidroxieicosatetraenoico; SRS-A= sustancia de reacción lenta de anafilaxia. Tomado de: Referencia 9.

Se ha estudiado la capacidad de los tejidos fetales para sintetizar y catabolizar los compuestos afines de PG. Los homogenizados de pulmón fetal producen los compuestos mencionados desde los comienzos de la gestación. Las PG constrictoras (F2) abundan más en fases tempranas, mientras que las de acción dilatadora (I2,E2), predominan hacia el término del embarazo (12-20). Estudios en animales han demostrado que el tejido pulmonar fetal es capaz de sintetizar y degradar PG in vitro. Se ha demostrado incremento de PGE2 en lactantes humanos con DA persistente; también se ha notado aumento de PGF2 alfa en pacientes con enfermedad de membrana hialina, dato que pudiera explicar parcialmente la hipertensión pulmonar que se identifica en algunos de ellos. Los trastornos de las PG durante el desarrollo pudiera ser

la causa o factor contribuyente en algunas enfermedades neonatales, como HPPN. Sin embargo, dado que la indometacina no causa vasoconstricción en todos los modelos experimentales en animales, no se ha podido precisar la importancia del efecto directo de los ISPG en los vasos pulmonares del feto. (10-20).

FARMACOLOGIA DE LA INDOMETACINA:

Se consideró un compuesto indol, con cadena lateral ácida, en posición tres. (21). Hoy se clasifica dentro de los ISPG. Químicamente es el ácido 1-(p-clorobenzoil) 5 metoxi-2 metil indol-3 acético. Su fórmula estructural es:

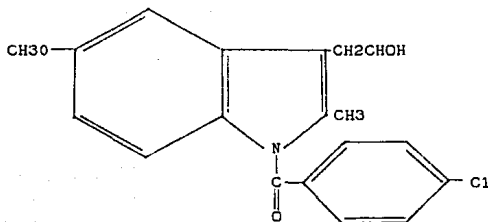


Fig. 2. Fórmula estructural de la Indometacina. Tomado de Ref. 21.

Sus efectos principales son la antipiresis, analgesia y alivio de la inflamación. Su efecto analgésico es evidente sólo en casos de dolor que acompaña a inflamación. Un nuevo efecto es el tocolítico, usado como terapéutica en la APP. Igualmente se usa para el cierre farmacológico del DA.

Su mecanismo de acción es por inhibición de la enzima ciclooxigenasa, bloqueando así la síntesis de PG a partir del ácido araquidónico; (22, 23). Por vía oral (VO) se absorbe rápidamente (22, 23) con concentraciones pico en una a dos horas (24), siendo más lenta la absorción por vía rectal (VR); aunque la biodisponibilidad es igual por vía parenteral, VO ó VR. En adultas no embarazadas, la vida media es de 2.2 horas (24, 25). En el embarazo se conoce que cruza la placenta, apareciendo en sangre fetal a los 15 minutos (24, 26), siendo detectables niveles en líquido amniótico (LA) y sangre fetal, donde se encuentra hasta en un 50% de las concentraciones maternas, en 120 minutos y del 100% en unas 5 horas (24).

La vida media varía individualmente, en el neonato de término es de 11 a 15 horas, (24, 27), en el pretérmino menor de 32 semanas, se prolonga de 19 horas hasta varios días (25, 27-30). Se une químicamente a las proteínas plasmáticas hasta en un 90%. Sólo pequeñas cantidades entran al líquido cefalorraquídeo. La excreción urinaria es del 50% en aproximadamente 48 horas. El resto se excreta por heces, principalmente sin alteración. Una pequeña porción es metabolizada en hígado y convertida en derivados O-desmetilados y N-desclorobenzoilados. La sustancia inalterada y sus productos de biotransformación entran con la bilis en el intestino, y son reabsorbidos. Pasan a la sangre, se conjugan en el riñón y se excretan con la orina en forma de acilglucurónidos. En forma de glucurónidos, experimentan filtración glomerular y secreción tubular; ésta es inhibida por

Probenecid, aumentando así sus niveles sanguíneos. No interfiere con el efecto uricosúrico del Probenecid (21).

A diferencia de otros uteroinhibidores, la indometacina no altera la FC ni TA materna (3, 31). Los efectos colaterales más frecuentes son pirosis y náuseas (25, 32, 33). El efecto sobre la agregación plaquetaria es reversible, y no lleva a hemorragia materna perinatal (33, 34). Aunque ha habido reportes de hemorragia postparto en un 19% (35).

Está contraindicada en pacientes con antecedentes de enfermedad ácido péptica o alteraciones sanguíneas. No hay reportes de alteraciones significativas en el flujo uteroplacentario, aunque en estudios en animales, se ha observado vasoconstricción transitoria, lo cual se resuelve en 60 minutos (36). Se ha observado en estudios comparativos con placebo, puntuaciones de APGAR al minuto, mejores en productos cuyas madres han recibido indometacina (31). La mayor complicación potencial para el feto y el neonato, es el cierre prematuro del DA, o HPPN, aunque en este aspecto, la bibliografía es muy contradictoria. Esto se ha descrito en estudios hechos en animales (25, 28, 37-40), siendo menos consistentes en humanos (41).

La presencia de variables como momento exacto de la administración del medicamento, dosis, duración de la exposición y otros efectos del uso de la indometacina, hacen difícil valorar el mecanismo preciso para ocasionar HPPN. Se ha observado signos

de cortocircuito derecha-izquierda por el DA, aunque la constricción haya sido transitoria, pero suficiente para producir hipertensión en las arterias pulmonares. También se ha asociado a trombosis de la arteria pulmonar, aumento de RVP, aumento de la proporción del grosor de la capa media/diámetro externo, en las arteriolas pulmonares (39, 42-44). Estos cambios se han observado más en productos mayores de 34 semanas, cercanos al término o de término (32, 45, 46); en relación directa con las dosis empleadas (46). Algunos estudios lo asocian a los niveles séricos del medicamento, y se considera que este efecto es reversible al suspenderlo (44). Otros estudios no han reportado ninguna alteración (4). La experiencia clínica no apoya esta potencial complicación (32, 45, 46). Las dosis reportadas más comúnmente son: 50-100 mg, VO, cada 4-6 horas, por 24-48 horas, con un máximo total de 400 mg (22, 44, 46). En cuanto a esto hay mucha controversia, ya que se han utilizado dosis mayores y por tiempo prolongado, sin producir alteraciones cardiovasculares. (45-47)

Otros posibles efectos son: deterioro de la función renal, por disminución de la fase de filtración glomerular, resultando en oligoamnios, por lo que se ha empleado la indometacina en el tratamiento del polihidramnios (48). Oliguria transitoria en el neonato, disminución del flujo sanguíneo uterino (46,49,50), muerte fetal, meconio espeso. Sobre la hemostasia, los efectos son transitorios, y cesan al excretar el medicamento (27). Puede desplazar la bilirrubina desde los sitios de unión con la albúmina (51), pero no hay reportes suficientes de hiperbilirrubinemia o kernicterus.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En los últimos años se ha empleado la indometacina como uteroinhibidor, en APP, sólo o combinado con otros uteroinhibidores.

En pacientes en quienes está contraindicado el uso de agonistas beta adrenérgicos es de gran utilidad el uso de ISPG; pero, su uso clínico ha sido limitado por la potencial complicación en el feto y el neonato, de alteración en la vascularidad, como es el cierre prematuro del DA y la HPPN, complicaciones que no han sido rotundamente comprobadas en la experiencia clínica.

MATERIAL Y METODOS:

En el hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, del Centro Médico La Raza, se estudiaron prospectivamente pacientes embarazadas, con APP, en el periodo comprendido desde el 10. de octubre de 1990, al 31 de mayo de 1991.

Se incluyeron pacientes con edades gestacionales de 30 a 36 semanas, con membranas íntegras, y no más de cuatro centímetros de dilatación cervical; además, que no habían recibido tratamiento con ISPG.

No se incluyeron pacientes con el antecedente de cardiopatía, hipertensión arterial, oligoamnios o polihidramnios, hallazgo

ultrasonográfico de senescencia placentaria, detección de malformaciones fetales mayores, y otras patologías asociadas.

Se excluyeron aquellas pacientes que recibieron otro agente tocolítico, aquellas que durante su estancia desarrollaron hipertensión arterial o cualquier otra complicación médica y/o quirúrgica no asociada a la indometacina.

A cada paciente se le administró 100 mg de indometacina, en forma de supositorios rectales, que se repitieron cada 24 horas, hasta obtener el cese de la actividad uterina. Con un aparato ultrasonográfico, General Electric, modelo RT 3000, con transductor de 3.5 MHz sectorial y lineal se efectuó ultrasonografía obstétrica a las dos horas de administrado el medicamento, con valoración de edad gestacional, y especial énfasis en corazón fetal. Ver figuras 3-6. En caso de ductoconstricción se efectuó ecocardiografía fetal diariamente, hasta normalización.

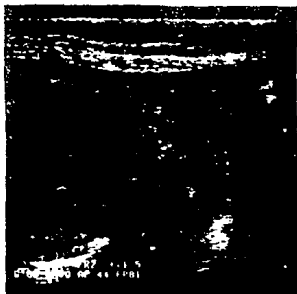


Figura 3. Ecocardiograma fetal. Se aprecian las 4 cámaras, el foramen oval y las venas pulmonares.

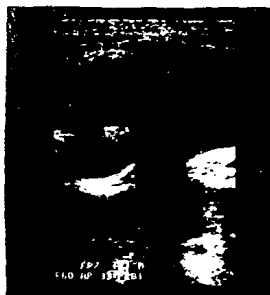


Figura 4. Ecocardiograma fetal. Otra vista en la misma proyección.

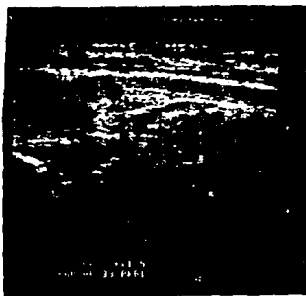


Figura 5. Ecocardiograma fetal. Proyección global del corazón fetal. El ductus arterioso está señalado con la flecha.

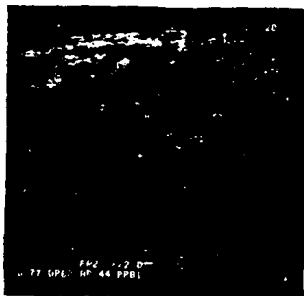


Figura 6. Ecocardiograma fetal. Se aprecia a mayor cercanía la aorta, la pulmonar y el ducto arterioso.

Al producto se registró: sexo, peso, talla, calificación de la valoración de Apgar al minuto y a los cinco minutos del nacimiento (52); de acuerdo a la fecha de última menstruación y a la valoración de Ballard (53), se determinó la edad gestacional, y, de acuerdo a ella y a la somatometría, se clasificaron en las curvas de Colorado (54). Se realizó examen físico, con énfasis en alteraciones cardiopulmonares, con toma de radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma, entre el tercer y quinto día del nacimiento. Ver figuras 7-9. Se siguió la evolución clínica de estos recién nacidos hasta el alta hospitalaria.



Figura 7. Ecocardiograma en RN. El Eje Largo muestra tracto de salida del VI.



Figura 8. Ecocardiograma en el RN. El Eje Corto muestra la relación de Aorta-Aurícula izquierda.



Figura 9. Ecocardiograma en el RN.
Proyección de 4 cámaras que muestra
en forma global todas las estructuras
del corazón.

RESULTADOS:

En el periodo de estudio hubo un total de 50 pacientes que llenaron todos los requisitos para ingresar al protocolo. En el cuadro 1 se presentan los principales datos maternos.

En el cuadro 2 se presenta la edad gestacional al presentar la APP, con la subsiguiente administración de indometacina. El promedio fué a las 33.06 ± 1.658 semanas, con límites de 30 a 36 semanas. La dosis promedio de indometacina para lograr controlar la APP fué de 4.06 ± 0.739 dosis, con límites de tres a cinco dosis. Recibieron tres dosis, doce pacientes (24%); cuatro dosis, 22 pacientes (44%) y cinco dosis, 16 pacientes (32%).

En el cuadro 3 se presenta la relación de la edad gestacional,

las dosis administradas de indometacina, y la constricción del DA en los casos que lo presentaron. En ellos la ductoconstricción fué parcial y transitoria, y no hubo ningún caso de constricción total y permanente. En 26 pacientes (52%) hubo constricción del ducto a la administración de indometacina. La frecuencia cardiaca fetal promedio fué de 146 ± 7.65 latidos por minuto, con límites de 129 a 168 lat/min. Como dato interesante, se observó variaciones significativas de la FCF (mayores de 20 latidos/minuto en 17 (34%) de los pacientes, siendo en los casos que hubo ductoconstricción (65% de los casos).

El área cardíaca al ecocardiograma fetal mostró, en la proyección de cuatro cámaras un eje longitudinal promedio de 46.62 ± 9.173 mm, con valores extremos de 30 a 62 mm, y un eje transversal promedio de 38.48 ± 6.427 mm, con límites de 29 a 54 mm.

El intervalo entre la administración de indometacina y la resolución del embarazo, fué en promedio de 4.94 ± 2.004 semanas, con límites de una a nueve semanas.

El embarazo fué resuelto mediante vía vaginal en 48 casos (96%), con uso de fórceps porfilácticos en cuatro de ellos (8%). Dos fueron obtenidos mediante cesárea por indicación obstétrica (4%).

En el cuadro 4 se presentan los principales datos de los productos. Fueron 30 (60%) niños de sexo femenino y 20 (40%) de sexo masculino.

En el cuadro 5 se presentan los resultados de las mediciones ultrasonográficas de estos recién nacidos. En ningún caso se observó ductus permeable, ya sea directamente o bien por crecimiento de AI. En todos los casos la relación aorta/AI fué menor a 1.1. Todos los RN tuvieron un curso intrahospitalario sin complicaciones y fueron dados de alta al egreso materno.

Cuadro 1.

PRINCIPALES DATOS MATERNOS

Edad materna (años)	Promedio \pm SD	27.12 \pm 5.72	(18 a 37 años).
	n		%
18-24	20		40
25-34	24		48
34 o más	6		12
Paridad. Promedio \pm SD	2.66 \pm 1.27		(1 a 6 embarazos)
Primigesta	10		20
2-4	34		68
5 ó más	6		12
Complicaciones durante el embarazo			
Infección de vías urinarias	16		32
Leucorrea	9		18
Cistitis	4		8
Insuficiencia ístmico-cervical	1		2

Cuadro 2

Edad gestacional e indometacina

Semanas	n	%
30	5	10
31	4	8
32	9	18
33	10	20
34	11	22
35	9	18
36	2	4

Cuadro 3

Edad gestacional, dosis de indometacina y ductoconstricción transitoria.

Semanas	Dosis de indometacina											
	300 mg	Dc	%	400 mg	Dc	%	500 mg	Dc	%	n	%	
30	1	1	100	2	2	100	2	0	0	5	60	
31	0	0	0	1	0	0	3	2	66.6	4	50	
32	3	3	100	6	2	33.3	0	0	0	9	55	
33	0	0	0	8	4	50	2	2	100	10	60	
34	5	4	80	4	1	25	3	0	0	12	41	
35	2	2	100	1	0	0	5	1	20	8	50	
36	1	1	100	0	0	0	1	1	100	2	100	
TOTAL	12	11	91.6	22	9	40.9	16	6	37.5	50	52	

Cuadro 4

Principales datos de los RN

Peso: promedio 3082 \pm 330 gramos. (2340-3800 g)

Talla: promedio 49.64 \pm 1.625 cms. (47-54 cms.)

Edad gestacional.

(semanas)	n	%
36	8	16
37	9	18
38	17	34
39	8	16
40	8	16

Cuadro 5

Valores al ecocardiograma de los RN

Tronco de arteria pulmonar:	Promedio 11.51 \pm 0.530 mm (10.2-12 mm)
Pared libre del VD:	Promedio 11.10 \pm 0.560 mm (10.2-12 mm)
Pared libre del VI:	Promedio 6.82 \pm 0.513 mm (6-8 mm)
Tabique interventricular:	Promedio 4.65 \pm 0.406 mm (4-5.5 mm)

DISCUSION:

Se estima que en México la APP ocurre en el 15% de todos los embarazos (55). La prematuridad es la responsable del 75% de los casos de mortalidad perinatal. (55). Se conoce los mecanismos

responsables de los medicamentos utilizados para detener la APP. Estos medicamentos tienen efectos en la vasculatura fetal. La contractilidad uterina es controlada en parte, por la liberación de los iones Ca^{++} del retículo sarcoplásmico de las células del miometrio. El Ca^{++} activa los filamentos de actinmiosina, a través de la fosforilación de una kinasa de cadena ligera de miosina. La concentración del Ca intercelular es regulada por varios factores, incluidas las PG y la oxitocina. La kinasa de miosina es regulada por los niveles de AMPc, que están bajo el control beta adrenérgico. De tal manera que podemos tener varias alternativas para disminuir la contractilidad uterina (1). Todos estos medicamentos, además de disminuir la contractilidad uterina, también afectan el sistema cardiovascular fetal.

Los AANE disminuyen la contractilidad uterina al inhibir la sintetasa de prostaglandinas, lo que reduce la entrada de Ca^{++} a la célula, mediada por PG (24). La indometacina es el AANE más frecuentemente utilizado en APP. En 1974, Zuckerman (35) fué el primero en reportar a la Indometacina en el tratamiento de la APP. Las contracciones cesaron en el 80% de las pacientes que recibieron este medicamento durante 24 horas. Una complicación importante del uso materno de indometacina es el cierre prematuro del DA, que puede ser parcial o total. Se conoce que la persistencia del DA es dependiente de PG(24, 29). El cierre del DA en el feto puede condicionar cardiomegalia, insuficiencia cardiaca derecha, hipertensión pulmonar, edema e incluso hydrops fetalis (56). El uso de ultrasonografía en asociación con la

ecocardiografía doppler, ha llevado a la obtención de velocidades de flujo normales en el DA humano. Además, en modelos animales se ha demostrado que en la constricción del DA observada mediante ultrasonido, se correlaciona adecuadamente con los hallazgos al doppler (44). El riesgo para el feto, cuando se administra un inhibidor de la ciclooxigenasa, depende de varios factores, incluyendo la edad gestacional, el paso transplacentario del medicamento, la reversibilidad de la inhibición de la ciclooxigenasa y la duración de la ingestión materna de la droga. Dudley y Hardie (45), consideran que el utilizar la indometcina en la APP no aporta un riesgo significativo, ya que la inhibición de la ciclooxigenasa es reversible, y no cruza la placenta hasta etapas tardías de la gestación (26). No observaron en 167 pacientes, efectos cardiovasculares fetales. Se considera que el síndrome de hipertensión pulmonar persistente del neonato, no se presenta en menores de 2200 g de peso al nacimiento. Esta última observación está acorde al hecho de que la permeabilidad del Da es dependiente de los niveles circulantes de PGE, y que niveles mínimos de ésta, es suficiente para mantener el ducto abierto en etapas fetales tempranas (18).

Niebyl (24), en 46 casos tampoco observó efectos cardiovasculares por el uso materno de indometacina en la APP. Sin embargo, en modelos animales se ha demostrado (38) que la indometacina presenta repercusiones desde leves a severas en el DA y vasculatura fetal. Los hallazgos de constricción parcial en este estudio, en el 52% de los casos, está acorde a lo reportado por Moise y colaboradores (44), en que observaron constricción en siete de

catorce fetos estudiados por ecocardiografía, y al igual que esta casuística, la constricción desapareció en el control de las 24 horas; aún sin la suspensión del medicamento. No se observó el hecho de que sea mayor el efecto constrictor después de las 34 semanas, ni que el cierre del DA fuera dependiente de la dosis administrada, tal como lo reportan otros investigadores. (24, 29, 45, 46) Tampoco se detectaron complicaciones en el neonato, incluyendo persistencia de la circulación fetal, hecho que contrasta con lo reportado por Csaba y colaboradores (26) que mostraron en cinco de diez niños, cuyas madres recibieron indometacina, entre las 35 a 41 semanas de gestación, y quienes desarrollaron hipertensión pulmonar persistente, y dos de ellos fallecieron. Tampoco en esta casuística se observaron efectos negativos sobre el neonato, a pesar de los límites variables entre el uso del medicamento y la resolución del embarazo, que en promedio fué de cinco semanas, pero con límites de una a nueve.

CONCLUSIONES:

1. La efectividad de la indometacina como uteroinhibidor es alta, con respuesta de tres a cinco días. Se considera confiable su uso, en pacientes que por diversas razones no puedan administrárseles otro tipo de uteroinhibidores.
2. La constricción del DA fetal se presenta en el 52% de los casos, es parcial y transitoria, y desapareció, en el

control ultrasonográfico, a las 24 horas, aún sin la suspensión del medicamento.

3. Se observó en las pacientes con ductoconstricción, variabilidad de la FCF mayor a 20 latidos por minuto, en el tiempo en que duró la constricción.
4. No se observó relación entre indometacina/ductoconstricción, con la edad gestacional, dosis, ni intervalo en la resolución del embarazo.
5. No se observaron efectos indeseables a corto plazo en el neonato, incluyendo la no presentación de persistencia del patrón fetal de circulación.
6. Por los hallazgos anteriores, en toda paciente que reciba indometacina en APP, debe efectuarse ecocardiografía fetal, en busca de ductoconstricción, que en la casuística, fue transitoria.
7. Se recomienda vigilancia neonatal, incluido ecocardiograma, en búsqueda de posibles complicaciones del uso prenatal de la indometacina, lo que permita confirmar o modificar los hallazgos de este reporte.

BIBLIOGRAFIA:

1. Besinger RE, Niebyl JR: The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 415-440.
2. Valenzuela G, Cline S, Hayashi RH: Follow-up of hydration and sedation in the pretherapy of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 396-398.
3. Spearing G: Alcohol, Indomethacin and Salbutamol. A comparative trial of their use in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 171-174
4. Kleinman G, Laird M, Jennings J: Fetal and neonatal effects of indomethacin in the treatment of preterm labor. Abstract No. 93 presented at the seventh annual meeting of the society of perinatal obstetricians. Lake Buenavista, Fla. Feb 1987.
5. Braunwald E: Mechanism of action of Calcium Channel-Blocking Agents. *N Engl J Med* 1982; 307: 1618-1627.
6. Coutinho EM, Vieira López AC: Inhibition of uterine motility by aminophylline. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 726-729.
7. Milsap RL, Auld PAM: Neonatal hyperglycemia following maternal diazoxide administration. *JAMA* 1980; 243: 144-147.

8. Moore KL: Embrilogía Clínica. 3a ed. México: Nueva editorial Interamericana, 1987; 353-358.
9. Friedman SA: Preeclampsia: A review of the role of prostaglandins. Obstet Gynecol 1988; 71: 122-137.
10. Philips JB III, Lyrene RK: Prostaglandinas, compuestos afines y circulación pulmonar perinatal. Clin Perinatol 1984; 11: 585-600.
11. Turner GR, Levin DL: Inhibición de la síntesis de prostaglandinas en hipertensión pulmonar persistente del neonato. Clin Perinatol 1984; 11: 601-609.
12. Lock JE, Olley PM, Coceani F: Direct pulmonary vascular responses to prostaglandins in the conscious newborn lamb. Am J Physiol 1980; 238: H631-H638.
13. Clyman RI, Brett C, Mauray F: Circulating prostaglandin E2 concentrations and incidence of patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1980; 66: 725-729.
14. Friedman Z, Demers LM: Essential fatty acids, prostaglandins, and respiratory distress syndrome of the newborn. Pediatrics 1978; 61: 341-347.

15. Kopelman AE, Dombrosky D, Engelke SC y col: Plasma prostaglandin E2 y F2 in preterm infants: Association with respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus. Prostaglandins Leukotrienes Med 1983; 10: 423-431.
16. Mackenzie JZ, MacLean DA, Mitchell MD: Prostaglandins in the human fetal circulation in mid-trimester and term pregnancy. Prostaglandins 1980; 20: 649-654.
17. Cassin S, Tyler T, Leffler C: Pulmonary vascular response to prostaglandins and prostaglandins synthetase inhibitors in prenatal goats. Adv Prostaglandin Thromboxane Res 1978; 4: 249-256.
18. Glyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Payne B: Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2. J Pediatr 1983; 102: 907-911.
19. Rudolph AM: discussion, systemic and pulmonary circulation. In: Prostaglandins and perinatal medicine. Advances in prostaglandins and thromboxane research. edited by F Cocceani and PM Olley. New York: Raven 1978; vol 4: 257-259.
20. Challis JRG, Dilley SR, Robinson JS: Prostaglandins in the circulation of the fetal lamb. Prostaglandins 1976; 11: 1041-1052.

21. Goodman-Gilman A, Goodman LS, Gilman A: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit. Médica Panamericana, 1982.
22. Niebyl JR, Blake DA, White RD, y col: The inhibition of premature labor with indomethacin. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 1014-1019.
23. Ranwell PW, Foegh M, Loebr Lecuey EMK: Synthesis and metabolism of prostaglandins, prostacyclin and thromboxane: the arachidonic acid cascade. Semin Perinatol 1980; 4: 3-13.
24. Niebyl JR: Prostaglandin synthetase inhibitors. Semin Perinatol 1981; 5: 274-287.
25. Repke JT, Niebyl JR: Role of prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of preterm labor. Semin Reprod Endocrin 1985; 3: 259-264.
26. Klein KL, Scott WJ, Clark KE, Wilson JG: Indomethacin-Placental transfer, cytotoxicity, and teratology in the rat. Am J. Obstet Gynecol 1981; 141: 448-452.
27. Collins E, Turner G: Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. Lancet 1955; 2: 335-338.

28. Manchester D, Margolis HS, Sheldon RE: Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 467-469.
29. Brash AR, Hickey LE, Graham TP: Pharmacokinetics of indomethacin in the neonate. *N Engl J Med* 1981; 305: 67-72.
30. Levy G, Garrettson LK: Kinetics of salicylate elimination by newborn infants of mothers who ingested aspirin before delivery. *Pediatrics* 1974; 53: 201-210.
31. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G: Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II, double blind study. *J Perinatol Med* 1984; 12: 25-30.
32. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G: Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part I. *J Perinatol Med* 1984; 12: 19-24.
33. Katz Z, Lancet M, Yemini M, Mogilner BM, Ben-Hur H: Treatment of premature labor contractions with combined ritodrine and indomethacin. *Int J Gynecol Obstet* 1983 21: 337-342.
34. Friedman Z, Whitman V, Maisels MI: Indomethacin disposition and Indomethacin induced platelet dysfunction in premature

infants. J Clin Pharmacol 1978; 18: 272-278.

35. Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I: Inhibition of human premature labor by indomethacin. Obstet Gynecol 1974; 44: 787-792
36. Naden RP, Iliya CA, Arant BS, Gant NF, Rosenfeld CR: Hemodynamic effects of indomethacin in chronically instrumented pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 484-493.
37. Csaba IF, Sulyok E, Ertl T: Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistence of fetal circulation syndrome. J Pediatr 1978; 92: 484-488.
38. Rudolph AM: The effects of nonsteroidal anti-inflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. Obstet Gynecol 1981; 58: 635-675.
39. Levin DL, Fixler DE, Morriss FC, Tyson J: Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. J Pediatr 1978; 92: 478-483.
40. Sharpe GL, Thalme B, Larsson KS: Studies on closure of the ductus arteriosus. XI. Ductal closure in utero by a prostaglandin synthetase inhibitor. Prostaglandins 1974; 8: 363-368.

41. Van Kets H, Thiery M, Derom R y col: Perinatal hazards of chronic antenatal tocolysis with indomethacin. Prostaglandins 1979; 18: 893-907.
42. Heymann MA, Rudolph Am: Effects of acetylsalicylic and indomethacin on the ductus arteriosus and circulation in fetal lambs in utero. Circ Res 1976; 38: 418-422.
43. Levin DL, Mills LJ, Weinberg AG: Hemodynamic pulmonary vascular and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of the fetal ductus arteriosus: A possible mechanism for persistent pulmonary hypertension and transient tricuspid insufficiency in the newborn infant. Circulation 1979; 60: 360-364.
44. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS y col: Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. N Engl J Med 1988; 319: 327-331.
45. Dudley DKL, Hardie MJ: Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 181-184.
46. Niebyl JR, Witter FR: Neonatal outcome after indomethacin treatment fo preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 747-749.

47. Atad J, Lissak A, Rofe A, Abramovici H: Patent ductus arteriosus after prolonged treatment with indomethacin during pregnancy: case report. *Int J Gynecol Obstet* 1987; 25: 73-76.
48. Cabrol D, Landesman R, Muller J, Uzan M, Sureau C, Saxena BB: Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin). *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 422-426.
49. Itskovitz J, Abramovici H, Brand JM: Oligohydramnios, meconium with indomethacin treatment in human pregnancy. *J Reprod Med* 1980; 24: 137-141.
50. Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L: Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birthweight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1983; 103: 979-984.
51. Rasmussen LF, Ahlfors CE, Wennberg RP. Displacement of bilirubin from albumin by indomethacin. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 477-480.
52. Apgar VA: A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32: 260-267.

53. Ballard JL, Kazmaier K, Driver M: A simplified score for assesment of fetal maduration of newly born infants. J Pediatr 1979; 769-774.
54. Battaglia FC, Lubchenco LO: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967; 71: 159-163.
55. Gómez-Gómez M: Temas selectos sobre el recién nacido prematuro. México, DEMSA, 1990.
56. Briggs GG, Friedman RK, Yaffe SJ: Drugs in pregnancy and lactation. 2a. ed. Baltimore. Williams and Wilkins, 1986: 221.