



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
POSTGRADO

11217
146
2g

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO - OBSTETRICIA 3
CENTRO MEDICO LA RAZA

EFFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO
UTEROINHIBIDOR COMPARADO CON LA
ORCIPRENALINA ESTUDIO CLINICO

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE :
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA**

PRESENTA :
DR. OSCAR SANCHEZ RESENDIS

ASESOR :
DRA. POLITA CRUZ CRUZ

MEXICO, D. F.

1991



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE DE CONTENIDO.

	Pag
DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE DE CONTENIDO	4
INDICE DE TABLAS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	9
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	25
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	39

INDICE DE TABLAS.

	Pag
TABLA I	INDICE DE BISHOP 28
TABLA II	INDICE DE BAUNGARDEN - GRUBER 28
TABLA III	REGLAS PARA CALCULO DE EDAD GESTACIONAL. 29
TABLA IV	CARACTERISTICAS DE PACIENTES 29
TABLA V	TIEMPO DE EVOLUCION AL INGRESO 30
TABLA VI	COORRELACION DE EDAD GESTACIONAL ENTRE ULTRASONIDO Y CLINICA 30
TABLA VII	CAUSAS PREDISPONENTES DE AMENAZA DE PAR- TO PRETERMINO 31
TABLA VIII	COMPROBACION DE DATOS CLINICO DE INPEC - CION DE VIAS URINARIAS POR LABORATORIO.. 31
TABLA IX	EFFECTOS SECUNDARIOS CON LOS FARMACOS ... 32
TABLA X	COMPARACION DE UTEROINHIBICION ENTRE OR- CIPRENALINA Y SULFATO DE MAGNESIO 32
TABLA XI	EVOLUCION DE INDICE DE BISHOP CON ORCI - PRENalina 33
TABLA XII	EVOLUCION INDICE DE BAUNGARDEN - GRUBER CON ORCIPRENALINA 33
TABLA XIII	EVOLUCION INDICE DE BISHOP CON SULFATO DE MAGNESIO 34
TABLA XIV	EVOLUCION INDICE DE BAUNGARDEN - GRUBER CON SULFATO DE MAGNESIO 34

RESUMEN.

El parto prematuro es una causa importante de morbi-mortalidad en el producto. Por lo tanto es importante tratarlo oportunamente.

Se han usado varios farmacos para tocolisis, entre los más usados están los B- agonistas y ultimamente se comienza a usar con resultados satisfactorios, el sulfato de magnesio. En México tiene amplio uso la orciprenalina, sin embargo ha sido desechada por sus importantes efectos secundarios, sin embargo su sustituto, que es la ritrodina, no está disponible en México.

Contamos con sulfato de magnesio y experiencia en su uso por su amplio manejo en otras patologías (preclampsia). En el presente estudio comparamos la acción tocolítica de la orciprenalina con el sulfato de magnesio, su eficacia por 48 hrs, lo cual permite inducir madurez pulmonar, también comparamos sus efectos secundarios.

Material y métodos.- Se estudiarón 28 pacientes del HGO 3 IMSS con diagnostico de amenaza de parto prematuro (APP) y se dividieron en dos grupos: 13 tratadas con orciprenalina y 15 con sulfato de magnesio. Se incluyeron solo, pacientes que reunian requisitos para diagnosticar APP; sin tratamiento previo; sin contraindicaciones para el uso de los farmacos. Se realizaron USG y exámenes de laboratorio; se monitorizo la evolución de acuerdo a el aumento, disminución o estabilización de indice de Bishop y Baungarden- gruber al ingreso, 24 y 48 hrs.. Se compararon los resultados con método χ^2 .

Resultados: Los pacientes estudiados cursaban entre 24 y 35 semanas de gestación. En 75% de los casos se encontró causa aparente de desencadenar APP, entre estos lo más frecuente fué la infección de vias urinarias (57.14%). En el 69.23 % de los casos tratados con orciprenalina existieron efectos secundarios y en 20% de los tratados con sulfato de magnesio. Exito en tocolisis del 46.2% con orciprenalina y 66.66% con sulfato de magnesio. No existió diferencia estadística a favor de ninguno de los farmacos.

INTRODUCCION.

Se define como parto prematuro aquel que tiene lugar después de las 20 semanas de gestación y antes de la 37. La frecuencia es de 6-10% y es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el recién nacido.

En el mundo se han usado diversos farmacos para inhibir el trabajo de parto prematuro, por ejemplo inhibidores de prostaglandinas, beta agonistas, etanol, bloqueadores de los canales de calcio, sulfato de magnesio, etc.

En E.U.A. la orciprenalina se ha abandonado como tocolítico por su poca selectividad y efectos cardiovasculares, en ese país se acepta más comunmente la ritrodina, perteneciente al grupo de los B-agonistas.

Hace poco tiempo se ha comenzado a usar el sulfato de magnesio como uteroinhibidor con resultados satisfactorios y con seguridad. En otros países la orciprenalina ha sido abandonada para este uso desde hace 10 años.

En México no se encuentra disponible hasta el momento la ritrodina, por lo que se sigue usando la orciprenalina (entre otros B-agonistas), sin embargo posee menos sulfato magnesio, además de contar con experiencia en su manejo por el amplio uso en otras patologías más comunmente en la preeclampsia. En México los estudios del sulfato de magnesio como tocolítico son míni-

mos.

En base a lo anterior, el presente trabajo tuvo como objetivo la comparación de la oreiprenalina y el sulfato de magnesio como uteroinhibidor, además se compararon sus efectos secundarios.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El parto prematuro continua siendo una de las complicaciones más frecuentes en obstetricia. La identificación oportuna de factores de riesgo es imprescindible para instituir un tratamiento adecuado y así poder entregar un producto sano.

DEFINICION.- se define según la O.M.S. (1969): "Parto prematuro es el que sucede antes de las 37 semanas y después de las 20, peso mayor de 500 grs y menor de 2500-grs".

FRECUENCIA.- la frecuencia es de 6-12 ‰ (1).

ETIOLOGIA.- las principales condiciones fetales y maternas predisponen a un parto pretermino (2).

- Embarazo múltiple.
- Gran multiparidad.
- Placenta previa
- Anemia.
- Tabaquismo.
- Polihidramnios.
- Amniotitis.
- Infección de vías urinarias.
- Ruptura prematura de membranas.
- Síndrome T.O.R.C.H.
- Enfermedades febriles.
- Nivel socioeconómico bajo.
- Anomalías uterinas congénitas.

- Traumatismo materno.
- Factores placentarios.

DIAGNOSTICO.- se diagnostica amenaza de parto prematuro (APP), como contracciones uterinas, una en 10 minutos mínimo, con capacidad para causar modificaciones cervicales y presión uterina mayor de 25 mmHg (3,4) %

El diagnostico se basa en la evaluación de la actividad uterina, el progreso del trabajo de parto, la edad gestacional, el tamaño del producto o ambas cosas- (4) %

La inhibición del trabajo de parto suele ser ineficaz cuando el borramiento cervical ha progresado mucho o la dilatación pasa de 4 cm, el retardo intrauterino del crecimiento (RIUC) es una contraindicación relativa para inhibir una APP, puesto que fué quizás el RIUC el que lo impidió.

Para evaluar el trabajo de parto, y la posibilidad de lograr tocolisis, se han usado índices, los más usados son el de Bishop y el de Baumgardien-Gruber (3,5) (ver tabla I) (ver tabla II) %

Las tasas de nacimientos prematuros son responsables de aproximadamente 75% de la mortalidad neonatal aunque la sobrevivencia se ha elevado, de acuerdo con Ko - pelman 2 de 3 nacimientos de 28 semanas pueden sobrevivir, pero 10-20% hay incapacidad permanente, especialmente del SNC. Un progreso parece depender más de las medidas obstétricas para impedir en nacimiento prematu

ro que de la atención neonatal del pediatra (3).

FISIOPATOLOGIA.- la actividad uterina es controlada por la inervación del utero, así como por las condiciones humorales, la inervación parece ser controlada por ramas adrenergicas alfa y beta. La estimulación beta lleva a la relajación; la estimulación alfa a la contracción. La estimulación de los B-receptores lleva, sobre una base molecular, a la estimulación de la adenilei - elasa causando un aumento del AMPe intracelular, así se condiciona que el calcio libre se liga a los receptores intracelulares. El efecto de relajación también se asocia con una hiperpolarización de la membrana celular. Una inversión de esta reacción provoca contracciones uterinas. Sin embargo los plexos de la pelvis, también juegan un rol aunque menor (6).

Además de las catecolaminas, otras sustancias endógenas pueden influir en la actividad uterina. Se piensa que la progesterona, prostacelinas, relaxina, influyen en forma importante. La progesterona antagoniza a las prostaglandinas, la prostacelina relaja el utero. En tanto que la histamina, serotonina, bradicinina son de menor importancia.

Los estrógenos, prostaglandinas y oxitocina son de importancia significativa en la contracción uterina.

INDICACIONES DE TOCOLISIS.- la inhibición del trabajo de parto está contraindicada si de este modo peligra la vida de la madre o el feto, también si este último-

está muerto o malformado. Las siguientes son indicaciones y contraindicaciones de tocolisis (7):

NO INTENTAR DETENER

INTENTAR DETENER

RIUC

Sin causa evidente .

Obito

Gestación múltiple .

Anomalia fetal

Enfermedad metabólica -

Sensibilización Rh

en control.

Diabética descompensada

En tratamiento Psíquico

Abruptio placentae

Placenta previa no sangrante.

RPM

Infección de vías urinarias

Enfermedad materna descompensada

Infección de vías urinarias .

Actualmente la ruptura prematura de membranas, siempre y cuando no halla datos de amniotitis, no es una contraindicación absoluta de tocolisis, pues permite inducir madurez pulmonar (8).

Hay mayor oportunidad para el feto cuanto mayor es el tiempo entre la iniciación de APP y el nacimiento, debido a la posibilidad de inducir madurez pulmonar. El intento de inhibir el trabajo de parto con dilatación cervical mayor de 4 cm no es aconsejable (3).

MANEJO.- se han recomendado un buen número de regímenes terapéuticos para detener un trabajo de parto prematuro, el más empleado es el reposo en cama, a lo largo de la historia se han usado progesterona, etanol, bloqueadores de los canales de calcio, B-agonistas, sulfato de magnesio, inhibidores de prostaglandinas con re-

sultados diversos (8).

En el presente estudio nos ocuparemos del sulfato de magnesio y los B-agonistas.

Dentro de los B-agonistas la terbutalina, ritrodina salbutamol y oreiprenalina parecían prometedores, se considera que son altamente selectivos a los receptores B2.

Besinger, en una excelente revisión sobre la farmacología de los uteroinhibidores menciona que dos tipos de receptores beta han sido descritos:

B1: corazón, intestino delgado, tejido adiposo.

B2: músculo liso uterino, vasos sanguíneos, bronquiolos, diafragma.

Los B-agonistas actúan por medio del AMPe; el gasto cardíaco aumenta 40-60% con su uso, inclusive Besinger en un estudio de revisión encontró 80 casos de edema pulmonar, y otros muchos de retención de sodio, hiperglucemia y aumento de gluconeogénesis por estímulo de células beta pancreáticas (9).

Los agonistas B2 tienen capacidad comprobada de interrumpir el trabajo de parto prematuro no complicado, así como evitar su recurrencia. La ritrodina es el más usado en E.U.A. y demostró superioridad sobre el salbutamol (8).

Los receptores B1 son responsables de efectos cardíacos y lipolíticos. Los B2 relajan el útero y bronquiolos y actividad glucogenolítica muscular (3).

Los B2 agonistas usadas con mayor frecuencia son : ritrodina, fenoterol, salbutamol, terbutalina, hexoprenalina, los cuales constituyen la segunda generación . La isoxuprina, nilhidrina, orciprenalina han sido desechadas en otros países por su escasa especificidad, corta acción y efectos colaterales marcados (3).

En México la orciprenalina aún se usa ampliamente - en diversos centros hospitalarios. Se dice que los B2 agonistas tienen un efecto reducido sobre el aparato cardiovascular materno. Un problema que apareció con la isoxuprina, uno de los primeros farmacos empleados. Algunos efectos colaterales en la madre y el feto son taquicardia, náusea, vómito, disnea y aprensión; el salbutamol y la orciprenalina no están aprobados por la Drugs and Food Administration, la ritrodina es la única aceptada (8).

Cuando se comparan los beta agonistas con el placebo, han demostrado ser más efectivos para el control de la amenaza de parto prematuro (10).

Ejercen su efecto en la célula miometrial por un mecanismo mediado por calcio. Los receptores B-adrenérgicos se localizan en la parte externa de la membrana, la interacción de un agonista cataliza la conversión de ATP a AMPe, el aumento intracelular de este último, activa una proteinasa y disminuye la contracción muscular al disminuir la concentración de calcio intracelular. La exposición continua produce una desensibi-

lización que anihila el efecto B-agonista sobre los procesos intracelulares (6)'.
'

También estimulan la producción de progesterona por células placentarias; la progesterona disminuye la producción de puentes de unión, que a su vez inhibe la transmisión de impulsos de una célula miométrial a otra. Así indirectamente disminuyen la contracción por este efecto sobre la progesterona (6)'.
'

Zilliatti en Venezuela observó que la uteroinhibición es inmediata en el 100% de los casos con el uso de orciprenalina, a los 20-30 minutos la actividad real parece y hay que reiniciar el medicamento, también menciona que la presión arterial no se altera usando dosis menores de 40Ugr/ minuto, produce taquicardia a los pocos minutos. En su estudio de 30 pacientes, 4 tuvieron arritmias sinusales, las cuales desaparecieron al discontinuar el medicamento, existió bradicardia fetal pero el Apgar siempre fue mayor de 7. Caldeyro menciona que puede disminuir la acidosis fetal (11)'.
'

Por otro lado, la orciprenalina es usada ampliamente en nuestro hospital a dosis de 10 ugr/ minuto, pudiendo duplicar la dosis hasta alcanzar tocolisis o existir efectos secundarios, una vez controlada la fase aguda se usa via oral por tiempo prolongado (1)'.
'

En un estudio de Guevara en HGO 1 del IMSS recomiendan el uso de orciprenalina a dosis de 0.28 ugr/ minuto/Kg, se observó que la intensidad de las contraccio-

nes disminuyó en el 62%. Los efectos secundarios reportados fueron: disminución mínima de presión arterial - diastólica, aumento de la sistólica, vasodilatación esplácnica, efecto inotrópico, y cronotrópico positivo, aumenta la relajación de músculo liso, aumenta la velocidad de conducción (12). Los B-agonistas aumentan la frecuencia cardíaca, pueden aparecer extrasístoles, producen glucogenolisis y lipólisis, se ha reportado aumento de la glucemia, hiperinsulinemia y aún se ha visto que cruza la placenta y puede producir enterocolitis necrosante (4,13,14).

Roberts, en una magnífica revisión sobre uteroinhibidores, menciona que con el uso de B-agonistas, las alteraciones cardiovasculares son importantes, produce vasodilatación con taquicardia compensadora, edema pulmonar e isquemia miocárdica en algunos casos, aumenta la retina y retención de líquidos (15).

Gemik indica que se deben restringir los líquidos a 2500 ml/ día cuando se usan B-agonistas. Otros autores recomiendan 100 ml/hora (1,16).

Efectos secundarios de los B-agonistas son: náusea, vómito, cefalea, somnolencia, sudoración y temblores.

La orciprenalina es un uteroinhibidor, pero los efectos cardiovasculares son suficientemente significativos para un momento suspender el fármaco (hasta en un tercio de los pacientes). La dosis óptima para inhibir el trabajo de parto es de 10-20 μ g/ minuto de ataque y

ataque y posteriormente 5 ugr/minuto, pudiendo aumentar en 5 ugr cada 15 minutos hasta un máximo de 40 ugr por minuto o aparición de efectos secundarios (2)'.
'

Debido a los efectos secundarios de los B-agonistas se han usado otros uteroinhibidores, entre estos está el sulfato de magnesio (16)'. La eficacia del sulfato de magnesio es comparable a la de la ritrodina, es ampliamente aceptado en algunos lugares por sus mínimos efectos secundarios sobre la madre y/o el feto. El tratamiento aún en fase latente del trabajo de parto es clave, y no está justificado esperar hasta que existan cambios importantes en cervix (17)'.
'

El sulfato de magnesio disminuye la contractibilidad del miometrio, espontaneo o inducido in vitro o in vivo, con niveles sericos maternos de 4-8 meq/lto, administrando dosis de ataque de 4 meq/lto y de mantenimiento de 2 grs/hra, hasta el cese de contracciones uterinas, posteriormenete se mantiene con 1 gr/hra, llega facilmente al feto y puede causar depresión neonatal, debe usarse con cuidado, pues puede producir bradicardia fetal (2)'.
'

Elliot menciona que las concentraciones de 5-7 meq/lto fuerón suficientes para lograr tocolisis (18)'. Sin embargo existe mucha discusión y diferentes investigadores proponen concentraciones diferentes. Wilking menciona 5-8 meq/lto; Genik 6-8 meq/lto; Cox 4-6 meq/lto; o sea hay diferencias entre 4 y 8 meq/lto según los di

ferentes autores (16,17,18,19,20).

Jimenez, en un estudio realizado en un Hospital de el ISSSTE en la Ciudad de México, reporta que el sulfato de magnesio es tan seguro y eficaz como la oreiprenalina (20). Cox en Texas observó que el sulfato de magnesio puede ser usado en forma segura y efectiva con concentraciones menores de 8 meq/Lto. Ya desde 1959 Hall demostró que el ión magnesio disminuía la contracción miométrial; y en 1969 es usado como tocolítico en la Universidad de Virginia (22).

La concentración normal de magnesio en suero de embarazadas es de 1.8-3 meq/ Lto. Tiene un efecto depresivo sobre musculo esqueletico, causando una disminución de liberación de acetilcolina, disminución de la amplitud del potencial de placa terminal, antagoniza el calcio(24). El magnesio puede alterar tres aspectos de la contracción muscular: la excitación, el acoplamiento excitación-contracción y el aparato contractil mismo modula la captación, unión y distribución del calcio en células de musculo liso. Activa la adenilciclasa y aumenta el AMPc, disminuye el calcio intracelular. El magnesio intracelular estimula la ATPasa dependiente de calcio, que promueve la captación de este ión por el reticulo sarcoplasmico. la disminución del calcio disponible para la fosforilación de la cadena ligera de la miosina por tanto altera finalmente la contracción muscular (6,15).

El magnesio se excreta por riñon, es un cofactor - de todas las enzimas que intervienen en las reacciones de transporte de fosfato que utilizan ATP. A concentración de 15 meq/Lto, causan parálisis muscular sin pérdidas de la conciencia (24)ᶠ.

Los efectos secundarios son máximos a las dosis de carga, a 6-12 meq/Lto hay alteraciones en el ECG, aumenta el PR y QRS, hiporreflexia; a 10 meq/Lto hiporreflexia patelar franca; a 15 meq/Lto existe parálisis respiratoria; y a 25 meq/Lto paro cardíaco (6,15)ᶠ.

El sulfato de magnesio llega fácilmente al feto y causa depresión neonatal, en el recién nacido la hipermagnesemia se manifiesta por acidosis, hiporreflexia, depresión respiratoria; la concentración sérica de magnesio de 7-10 meq/Lto no tiene efectos lesivos sobre la reanimación del recién nacido (6)ᶠ.

No hay pruebas de que la variabilidad de la FCF este disminuida ni de que exista hipocalcemia fetal. Wilking observó que el feto continua con su crecimiento normal cuando se usa sulfato de magnesio por largo tiempo (19). Lamm describió efectos óseos en los fetos según una revisión bibliográfica, pero en su propio estudio no encontró esto, solo en algunos casos discretas alteraciones en la formación de los dientes (5)ᶠ. Peaseman menciona que el sulfato de magnesio cruza la placenta y puede alterar el perfil biofísico, reportó alteraciones en la reactividad, pero no en los

movimientos respiratorios (25)'.
'

Son contraindicaciones para su uso el bloqueo cardiaco, miastenia gravis, lesión miocárdica, no se debe administrar con barbitúricos, narcóticos o hipnóticos. Se debe vigilar el reflejo patelar, gasto urinario (30-ml/hora) y la frecuencia respiratoria (3,26). Lynne observó en pocos casos íleo paralítico materno y menciona que una desventaja importante es que no hay una presentación adecuada para administrar por vía oral. La hemorragia del embarazo no contraindica su uso (19) '.

Elliot encontró que el sulfato de magnesio detiene el trabajo de parto por 48 hrs en el 87% de los casos y hasta termina en 52%. Cuando hay dilatación cervical de 3-5 cm solo se detiene 48 hrs y con 6 cm solo 31 % se ha visto que con niveles séricos de 5-7 meq/Lto son suficientes. 7% tuvieron efectos secundarios, 2% descontinuaron el tratamiento y 2% fallas (20). Madden menciona que no se han encontrado correlación entre los niveles séricos y los resultados clínicos por lo que debe ser usado y manejado según su respuesta clínica, y datos de toxicidad. Los niveles séricos solo sirvieron como punto de referencia (21)'.
'

El tiempo de administración recomendado es variable según los diferentes autores, hay reportes de haber sido usado hasta por 6-13 semanas en forma continua a 0.5 grs/hora (después de suprimida la actividad uterina sin reportarse efectos secundarios adversos (19,26) .

Al igual que existe diferencias entre los diversos-
autores para determinar los niveles sericos efectivos-
para tocolisis, tampoco en las dosis de administraci6n
se han puesto de acuerdo, pues hay diferencias entre 4
a 8 grs/20 minutos de carga y de 1-5 grs/hra de mante-
nimiento segun los diferentes autores (6).

MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio se realizó en el Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, Centro Médico La Raza, México, D.F., en el periodo comprendido del 1 de diciembre de 1990 a 1 de agosto de 1991.

Se revisaron 28 pacientes con diagnóstico de amenaza de parto prematuro, captadas en el servicio de Toco cirugía, perinatología I y perinatología II, de dicho Hospital.

Las pacientes fueron escogidas al azar, comprendieron edades entre 19 y 36 años y gestas 1 a 4.

Al azar las pacientes se dividieron en dos grupos: el primero de 13 pacientes tratadas con orciprenalina; el segundo 15 pacientes tratadas con sulfato de magnesio.

La orciprenalina se usó a dosis de 10 μ g/minuto - por 15 minutos y posteriormente aumentos de 5 μ g/minuto cada 15 minutos hasta lograr uteroinhibición, llegar a dosis máxima de 40 μ g/minuto o presentar efectos secundarios.

El sulfato de magnesio se usó a dosis de ataque de 4 grs/ 20 minutos y de mantenimiento de 1 gr/hora. Ambos fármacos se usaron por 8 hrs. Se consideró que fallaron si antes o después de este periodo se debió cambiar de fármaco por falta de respuesta, o si se debió suspender por efectos secundarios.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad gestacional mayor o igual de 24 semanas y menor o igual de 36.
- Contracciones uterinas sensibles por la paciente y palpables por el explorador, regulares, al menos 1 en 10 minutos y de 50 segundos de duración.
- Cambios cervicales mayores de 1 cm de dilatación y 30 % de borramiento.
- Con la etiología del trabajo de parto prematuro siguiente:
 - a) Idiopática.
 - b) Gestación múltiple.
 - c) Enfermedad metabólica controlada.
 - d) Placenta previa o baja no sangrante.
 - e) infección de vías urinarias o cervicovaginitis .

Los criterios de exclusión fueron:

- Con etiología de trabajo de parto prematuro siguiente:
 - a) RIUC
 - b) Anomalia fetal
 - c) sensibilización Rh.
 - d) Enfermedad metabólica o sistémica descontrolada .
 - e) Muerte intrauterina.
 - f) RPM con datos de amniotitis.
- Cuando se usó orciprenalina se excluyeron aquellas -pacientes con sangrado genital, enfermedades cardíacas y diabéticas.

- Cuando se usó sulfato de magnesio se excluyeron aquellas con isquemia miocárdica y miastenia gravis.
- Se excluyeron todas aquellas que habían recibido cualquier otro uteroinhibidor.

Se captaron los datos en hojas diseñadas especialmente; se tomaron como punto de referencia para el seguimiento, los índices de Bishop y Baungarden-Gruber. Se vigilaron a las pacientes durante 48 hrs.

Para considerar que existió tocolisis nos basamos en lo siguiente:

- Ausencia de contracciones uterinas sensibles por la paciente y el explorador por lo menos 24 hrs después de suspendido el fármaco.
- Índice tocolítico estacionario o en regresión por al menos 24 hrs después de haber suspendido el fármaco.

La edad gestacional se calculó de acuerdo a la fecha de última menstruación, reglas de Mc Donald y Mc Conell y se corroboró por ultrasonido (ver tabla 3) 4.

Los exámenes de control de laboratorio fueron: biometría hemática, examen general de orina y química sanguínea.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.- Según la uteroinhibición lograda por cada fármaco a las 24 y 48 hrs se compararon resultados con análisis estadístico χ^2 .

RESULTADOS.

Se estudiaron 28 pacientes con diagnóstico de amenaza de parto prematuro, edades comprendidas entre 19 y 36 años, número de gestaciones entre 1 y 4 (ver tabla 4). El medio socioeconómico de las pacientes fué 13 de nivel socioeconómico medio; 2 medio bajo y 13 nivel bajo (46.42%, 7.14 % y 46.42% respectivamente).

El tiempo de evolución fué entre 3 hrs y 7 días (tabla 5).

La edad gestacional fué entre 24 y 35 semanas. Se solicitó ultrasonido a todas las pacientes (ver tabla 6). En 20 casos coincidió con la reportada por el fínica, en 6 no se realizó y en los 2 en que no coincidió, existió diferencia de más de dos semanas menor por ultrasonido que por el fínica.

Al buscar una causa predisponente del trabajo de parto prematuro, se encontró que en 16 pacientes hubo datos clínicos de infección de vías urinarias, 10 con cervicite vaginitis (5 de estos también refirieron datos de infección de vías urinarias); 1 con ruptura prematura de primer gemelo; y en 7 casos no existió causa predisponente. Es interesante que el caso con ruptura prematura de membranas, se trató de un embarazo de 26 semanas gemelar de una paciente primigesta, en que existió ruptura del amnios del primer producto terminando con su expulsión completa, se inhibió el trabajo de pa

to prematuro con sulfato de magnesio para evitar la expulsión del segundo producto, se corroboró por ultrasonido la vitalidad y normalidad de este producto y la ausencia de restos fetales o placentarios del primer producto. Se manejo con gentamicina por 10 días. Hasta el momento la paciente cursa gestación normoevolutiva de 35 semanas y sin medicamentos.

Al realizar exámenes de laboratorio se corroboraron datos de infección de vías urinarias en 14 casos, en 5 casos no se corroboró y en 1 caso no se realizaron (tabla 8). En el caso del producto gemelar el laboratorio fué normal, y en el resto de los casos se reportó normal.

Los 28 pacientes se distribuyeron en dos grupos al azar, 15 tratados con sulfato de magnesio, 13 con orciprenalina y los resultados son los siguientes: con el uso de orciprenalina, fallo la uteroinhibición en 7 casos; en uno el trabajo de parto avanzó rápidamente y se practico cesarea por trillizos, el peso de ellos fué entre 1000 y 1500 grs y Apgar 6-7 los tres. En los 6 casos restantes se continuo la orciprenalina al menor por 24 hrs parenteral y 12 hrs oral después de las 8 hrs, precisadas para este estudio, por persistir contracciones uterinas dolorosas y regulares.

El sulfato de magnesio falló en 4 casos; en dos casos el trabajo de parto avanzó rápidamente y se suspendió este farmaco existiendo necesidad de usar otro toco-

lítico, aun así en uno de estos casos persistió la actividad uterina y se atendió parto a las 5 hrs de iniciado el tratamiento. 1 caso falló la uteroinhibición a las 30 hrs de iniciado el tratamiento y se atendió parto eutócico, obteniéndose producto de 900 grs. Apgar 4-4. 1 caso presentó trabajo de parto rápido, se realizó cesarea a las 5 hrs de inició de tratamiento, cesarea iterativa con producto de 2000 grs Apgar 7-8. (ver tablas 10,11,12,13) %

Con respecto a los efectos secundarios: con la orei prenatalina 9 casos los presentaron pero sin obligar a interrumpir el farmaco (Ver tabla 9) %. Y con el sulfato de magnesio 3 casos, pero no obligaron a suspender el tratamiento (tabla9).

Se considero falla de alguno de los farmacos cuando no se logro la tocolisis antes o después de las 8 hrs estipuladas en este estudio.

Dentro de los pacientes tratados con orciprenalina falló en 53.8 %, éxito en 46.2 %; con el sulfato de magnesio falló en 33.3% y se logró éxito en 66.6 %. Los pacientes que lograron tocolisis dentro de las 24 hrs, con cualquiera de los farmacos, no fallaron a las 48 hrs. Para comparar los casos a las 48 hrs se excluyeron aquellos casos en los que hubo falla en las primeras 24 hrs (Tabla 14). El análisis estadístico no demostró diferencia significativa (P mayor que .10).

EFFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO UTEROINHIBIDOR
COMPARADO CON LA ORCIPRENALINA, ESTUDIO CLINICO .

TABLA I: INDICE DE BISHOP

CERVIX	0	1	2	4
Posición	Posterior	medio	anterior	-
Consistencia	Duro	Medio	Blando	-
Borramiento	0-30%	40-50%	60-70%	+70
Dilatación	0	1-2	3-4	+ 5
Altura de presentación	-3	-2	-1	+1

TABLA II: INDICE DE BAUGARDEN-GRUBER

	0	1	2	3	4
Contracción	No	irregul	regular	-	-
RPM	-	-	Alta	-	Baja
STV	-	Moderado	+ 100 ml	-	-
Dilatación	-	1	2	3	4

DETENCION POR 7 DIAS

Indice	1	2	3	4	5	6	7 o más
%	100	90	84	38	11	7	0

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

EFFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO UTEROINHIBIDOR
COMPARADO CON LA ORCIPRENALINA, ESTUDIO CLINICO .

TABLA III: REGLAS PARA CALCULO DE EDAD GESTACIONAL

Mc Connell: Fondo uterino $\times 1.14$

Mc Donald: Fondo uterino $\times 8/7$

TABLA IV: CARACTERISTICAS DE PACIENTES

Farmaco	Edad			Gestaciones		
	Máximo	Mínimo	\bar{X}	Máximo	Mínimo	\bar{X}
Orciprenalina	36	20	26.6	4	1	2.
Sulfato de Magnesio	33	17	24.2	4	1	2.4

EFFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO UTEROINHIBIDOR
COMPARADO CON LA ORCIPRENALINA, ESTUDIO CLINICO .

TABLA V: TIEMPO DE EVOLUCION AL INGRESO

FARMACO	TIEMPO EN HORAS		
	MINIMO	MAXIMO	\bar{x}
ORCIPRENALINA	3	264	65.15
SULFATO DE MAGNESIO	8	96	28

**TABLA VI: COORRELACION DE EDAD GESTACIONAL ENTRE USG
Y CLINICA**

COORRELACION	#
- Existió	20
- No existió	2
- No se realizó	6

EFFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO UTEROINHIBIDOR
COMPARADO CON LA ORCIPRENALINA, ESTUDIO CLINICO

TABLA VII: CAUSAS PREDISPONENTES DE AMENAZA DE PARTO
PREMATURO

- Datos clínicos de infección de vías urinarias.....	16 (57.14)
- Datos clínicos de cervico vaginitis.....	10 (35.71)
- RPM de primer gemelo.....	1 (3.57)
- Sin causa aparente.....	7 (25.00)

TABLA VIII: COMPROBACION DE DATOS CLINICOS DE INFECCION DE VIAS URINARIAS POR LABORATORIO

- Se corroboró.....	14(50.00%)
- No se corroboró.....	5(17.85%)
- No se realizarón.....	1(3.57%)

EFFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO UTEROINHIBIDOR
COMPARADO CON LA ORCIPRENALINA, ESTUDIO CLINICO

TABLA IX: EFECTOS SECUNDARIOS CON LOS FARMACOS

ORCIPRENALINA

- TAQUICARDIA (120-140).....	4(30.76%)
- NAUSEA Y VOMITO	2(15.38%)
- AMBOS	3(23.07%)

SULFATO DE MAGNESIO

- NAUSEA Y VOMITO	3(20.00%)
-------------------------	-----------

TABLA X: COMPARACION DE UTEROINHIBICION ENTRE ORCIPRENALINA Y SULFATO DE MAGNESIO

	UTEROINHIBICION POR 24 HRS		
	SI	NO	TOTAL
SULFATO DE MAGNESIO	11	4	15
ORCIPRENALINA	6	7	13
TOTAL	17	11	28

	UTEROINHIBICION POR 48 HRS		
	SI	NO	TOTAL
SULFATO DE MAGNESIO	11	0	11
ORCIPRENALINA	6	0	6
TOTAL	17	0	17

EPECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO UTEROINHIBIDOR COM
PARADO CON LA ORCIPRENALINA, ESTUDIO CLINICO.

TABLA XI: EVOLUCION DE INDICE DE BISHOP CON ORCIPRENALINA

CASO	INGRESO	INDICE DE BISHOP				HF
		24 HRS		48		
1	5	F	A	L	L	A
2	3	3			3	
3	2	2			1	
4	4	4			4	
5	3	F	A	L	L	A
6	3	F	A	L	L	A
7	3	F	A	L	L	A
8	4	4			4	
9	4	4			4	
10	5	F	A	L	L	A
11	3	F	A	L	L	A
12	3	F	A	L	L	A
13	Y Y4	3			3	

TABLA XII: EVOLUCION DE INDICE DE BAUGARDEN-GRUBER
CON ORCIPRENALINA

CASO	INGRESO	INDICE DE BAUGARDEN				A
		24 HRS		48 HRS		
1	3	F	A	L	L	A
2	3	1			1	
3	3	1			1	
4	3	2			2	
5	3	F	A	L	L	A
6	3	F	A	L	L	A
7	2	F	A	L	L	A
8	3	1			1	
9	3	1			1	
10	3	F	A	L	L	A
11	2	F	A	L	L	A
12	2	F	A	L	L	A
13	4	1			1	

EFFECTO DEL SULFATO DE MAGNESIO COMO UTEROINHIBIDOR COMPARADO CON LA ORCIPRENELINA, ESTUDIO CLINICO.

TABLA XIII: EVOLUCION DEL INDICE DE BISHOP CON SULFATO DE MAGNESIO

CASO	INGRESO	INDICE DE BISHOP				
		24 HRS			48 HRS	
1	7	F	A	L	L	A
2	8	F	A	L	M	A
3	2	1			1	
4	3	2			2	
5	7	7			6	
6	3	3			3	
7	6	F	A	L	L	A
8	5	5			4	
9	5	5			4	
10	6	F	A	L	L	A
11	6	2			2	
12	4	3			2	
13	3	3			2	
14	2	2			2	
15	5	4			4	

TABLA XIV: EVOLUCION DE INDICE DE BAUGARDEN- GRUBER CON SULFATO DE MAGNESIO

CASO	INGRESO	INDICE DE BAUGARDEN				
		24 HRS			48 HRS	
1	4	F	A	L	L	A
2	4	F	A	L	L	A
3	3	1			1	
4	3	2			2	
5	5	3			1	
6	4	2			2	
7	3	F	A	L	L	A
8	5	2			2	
9	4	3			3	
10	3	F	A	L	L	A
11	5	2			2	
12	3	1			1	
13	2	1			1	
14	4	1			1	
15	3	1			1	

DISCUSION.

El trabajo de parto prematuro es un problema importante en obstetricia dado que es una causa importante de prematuridad y como consecuencia de morbilidad - en el producto. Por lo anterior se han intentado diversos tratamientos para inhibir el trabajo de parto prematuro. Dentro de estos farmacos, los más empleados - son los B-agonistas, pero tienen efectos secundarios - importantes, que en varios casos contraindican su uso.

Se han usado otros tocolíticos, dentro de estos, ha ce relativamente poco se usa el sulfato de magnesio , con resultados satisfactorios. En este Hospital el B - agonista más usado es la orciprenalina, dado que ac - tualmente no contamos con ritrodina, sin embargo tiene efectos secundarios importantes. En este estudio lo - comparamos con sulfato de magnesio.

En la literatura se menciona el uso de sulfato de - magnesio para este fin, pero no existe acuerdo en los - niveles sericos adecuado y su dosificación y hay una - gran diferencia entre los diferentes investigadores . (16, 19, 23]. Se sugiere que la monitorización de su u so debe ser clínica y los niveles sericos solo sirven - como punto de referencia (21).

Se han reportado alteraciones en la reactividad de - la prueba de condición fetal sin stress, pero sin afec - tar en si al producto.

En este Hospital se tiene amplia experiencia en el manejo del sulfato de magnesio por su amplio uso en otras patologías, entre estas esta la preeclampsia; usamos dosis similares usadas en la toxemia, por un tiempo de 8 hrs, intentando uteroinhibición de 48 hrs, lo que nos permite inducir madurez pulmonar del producto.

El monitoreo del manejo fué eminentemente clínico, dado las limitaciones de laboratorio y gabinete.

Al comparar el sulfato de magnesio y orciprenalina, se obtuvo éxito con la orciprenalina en 46.15% de los casos contra 66.66% de los tratados con sulfato de magnesio. Efectos secundarios en 69.23% con orciprenalina contra 20% en el sulfato de magnesio. Al comparar los resultados por análisis estadístico X^2 no hay diferencia significativa (tabla 14).

Estos resultados nos muestran que el sulfato de magnesio es una buena opción como uteroinhibidor, es fácil de manejar y seguro. Sin embargo estadísticamente, no se observó diferencia significativa debido al número de pacientes que se estudiaron, por lo que es necesario valorar los resultados con mayor número de casos en otros estudios.

CONCLUSIONES.

- 1) El sulfato de magnesio, como uteroinhibidor, es una opción para aquellos casos en los que el uso de la orciprenalina está contraindicado, es eficaz y con efectos secundarios mínimos.
- 2) La monitorización clínica durante el uso del sulfato de magnesio a las dosis usadas en el presente estudio es adecuada, sin embargo sería útil monitorizar los niveles sericos para establecer en forma precisa la dosis mínima efectiva.
- 3) La muestra en este estudio fué pequeña , dado que la mayoría de las pacientes con diagnostico de APP- que ingresaron al Hospital , ya habían recibido otro uteroinhibidor, por lo cual se excluyeron del estudio. Hace falta estudios con una muestra mayor para establecer una diferencia estadísticamente significativa.
- 4) Otro campo para la investigación es la monitorización del feto durante la administración del sulfato de magnesio, para observar efectos secundarios.
- 5) Como lo refiere Dudley (20) no existe una presentación ad cuada para administración oral del sulfato de magnesio para administrar por largo plazo. Seria interesante un estudio usandolo parenteral por largo tiempo y quizas así su exito aumentaria.
- 6) Seria de interes monitorizar la actividad uterina -

con cardiotocografo para determinar su control en forma precisa.

- 7) El sulfato de magnesio es una buena opción para tratar la amenaza de parto prematuro, sin embargo de -
ben hacer estudios más extensos para precisar y nor
mar su uso en este Hospital. Esperamos motivar a o
tros medicos para continuar la investigación en es
te campo y avanzar en el tratamiento de este proble
ma.

BIBLIOGRAFIA.

- 1 .- Tapia; Parto prematuro y embarazo prolongado; Ginecología y obstetricia; AMHGO 3; Tercera edición; Ed. Mendez Oteo; 525-536.
- 2 .- Addul- Karim; Parto prematuro; Obstetricia y perinatología de Iffy; Ed. Panamericana; 1461-1471
- 3 .- Lewis; terapia tocolítica para el trabajo de parto; Farmacología clínica en obstetricia; Ed Panamericana; 165-194.
- 4 .- Barden; Trabajo de parto prematuro; Atención del embarazo de alto riesgo de Queenan; ED manual moderno; segunda edición; 401-408.
- 5 .- Lamm M.D., Norton M.D.; Congenital rickets associated with magnesium sulfate infusion for tocolysis; The journal of pediatrics; 1988; 161:1078 - 1082.
- 6 .- Syeve; tratamiento farmacológico del parto pretermino; Clínicas de ginecología y obstetricia; Ed interamericana; 1988; 3:613-628.
- 7 .- Dexeus; Patología obstetrica; Tomo II; Ed Salvat
- 8 .- Williams; Obstetricia; Parto prematuro; Ed Salvat; Tercera edición; 768-785.
- 9 .- Department of obstetric and gynecology atriach - school of medicine University of Chicago; The safety and efficacy of tocolytic agent for the treatment of preterm labor; Obst and Gyn Surv; 1990 415

- 10.- King, Grant, Keires; Beta-mimetics in preterm labor an overview of the rabadomized controlled trials; British journal of obstetria and ginecology; 1988; 95:211-222.
- 11.- Zilliantti; action of orciprenaline on uterine - contractility during labor, maternal cardiovascular system, fetal heart rate, and acid- base balance; Am J. obstet gynecol; 1971:109:1073-1079.
- 12.- Guevara castillo; acción de la orciprenalina sobre la contractibilidad uterina; Ginecología y obstetricia de México; 1971; 29:301-318.
- 13.- Keirse; etamimetics drugs in the prophylactics- of preterm labor; extent and rationale of their- use; British journal of obstetrics and ginecology; 1984; 91:431-437.
- 14.- Belizan; Effects of orciprenaline on uterine con- tractility and maternal heart rate, a quantitati- ve study; obstetrics and ginecology; 1975; 46 ; 385-388.
- 15.- Roberts; Current understanding of pharmacologie- mechanism in the prevention of preterm birth ; Clin Obstet and Ginecol; 1984; 154: 592-605.
- 16.- Ginik; Preterm labor; Its diagnosis and manage - ment; Am J. Obstet Gynaecol; 1986;154:3-8.
- 17.- Kenneth; The use of magnesium sulfate as the pri- mary tocolytic agent to prevent premature delibe- ry; Am J. Obstet gynecol; 1982:142:840-845.

- 18.- Elliot M.D.; magnesium sulfate as a tocolytic agent; Am J. Obstet gynecol; 1983; 177:277 -284 .
- 19.- Wilkins, Glomberg, Phillips; Long-term use of magnesium sulfate as a tocolytic agent; Obste - tric & Gynecology; 1986; 67: 38S-40S.
- 20.- Jimenez; terapia tocolítica con sulfato de magne sio y terbutalina para la inhibición del trabajo de parto pretermo; Ginecología y obstetricia - de México; 1990: 58:265-269.
- 21.- Maddex; Magnesium tocolysis; serum levels versus success; Am J. Obstet Gynecol; 1990;163: 1177 - 1180.
- 22.- Cox; RabdORIZED investigation of magnesium sulfa te for prevention of preterm birth; Am J. Obstet gynecol; 1990; 165: 767-772.
- 23.- Wright; adjusting the loading dose of magnesium- sulfate for tocolysis; Am J. Obstet gynecol;1990 163: 889-892.
- 24.- Goodman y Gilman; Las bases farmacológicas de la terapeutica; Ed Panamericana; sexta edición;869- 871.
- 25.- Peaceman, meyer, Thorp, Parisi; the effect of - magnesium tocolysis on the fetal biophysical pro file; Am J. Obstet gynecol; 1989; 161: 771-774 .
- 26.- Weiner; the terpeutic efficacy and cost-effecti- veness of agresive tocolysis for premature la - bor associated with premature rupture of the mem

- branes; Am J. Obstet gynecol; 1988;150:216-221 .
- 27.- Preston, Gasaway; Prevencción del parto prematuro y la ruptura de membranas prematura; Clin Gineco y obstet; 1986; 4: 1051-1068.
- 28.- Dudley, Gagnon; Long-term tocolysis with intravenous magnesium sulfate; Obstetrics & gynecology; 1989; 73: 373-378.
- 29.- Kopelman, Duff, Read; Rabdomized coparicion of oral terbutaline and ritrodine for preventing recurrent preterm labor; the journal of reproductive medicine; 1989; 34:225-230.
- 30.- Frohlich; Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritrodine in the treatment of premature labor; Am J. Obstet gynecol; 1988 ; 71: 283.
- 31.- Stubbs, Dorsea; The preterm cervix and premature labor: relative risk, predictive values, and changes over time; Am J. Obstet gynecol;1986;155 829-834.
- 32.- Rogelio García Belman; Análisis comparativo de oreiprenalina y terbutalina como uteroinhibidor en amenaza de parto prematuro; tesis de postgrado; Hospital de la Raza IMSS, HGO 3; 1990.