



11217
27 23

Universidad Nacional Autónoma

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
I. S. S. S. T. E.

USO DE ETILADRIANOL EN
AMENAZA DE PARTO
PRETERMINO

TESIS DE POSTGRADO
QUE PRESENTA LA
DRA. I. SILVIA CASTRO LOPEZ
PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



México, D.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Febrero 1989



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.

INDICE

Página

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	4
OBJETIVO.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	14
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES.....	24
CUADROS Y FIGURAS.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	33

RESUMEN

Se estudiaron 21 mujeres con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino tratadas con clorhidrato de etiladrianol (EFFORTIL). Se seleccionaron pacientes con embarazos entre 28 y 35 semanas que reunieran los criterios diagnósticos del padecimiento en fases iniciales, sin sobrepasar un Índice Tocofítico o de Bishop de 5. Se excluyeron todas aquellas que tuvieran contraindicación para la uteroinhibición o para el uso de etiladrianol. Se hizo monitorización previa y durante la administración del medicamento, de tensión arterial y frecuencia cardíaca maternas, frecuencia cardíaca fetal y actividad uterina. Se administró una infusión continua I.V. de clorhidrato de etiladrianol a dosis establecidas bajas (250 microgramos/min.), medias (500 microgramos/min.) y altas (mayores de 750 microgramos/min.) iniciándose la infusión con dosis bajas y ajustándose según respuestas uteroinhibidora y efectos colaterales indeseables. Al obtenerse respuesta adecuada con el tratamiento I.V. se continuó por vía oral por el tiempo necesario hasta llegar el embarazo a término.

Valorando la respuesta inhibitoria, se encontró que fué adecuada en el 90,47% de los casos, utilizando dosis medias útiles del etiladrianol (378.57 microgramos/min.) con una prolongación promedio del embarazo de 29 días lo que se consideró exitoso, siendo mayor de 7 días en 18 casos (85.71%) y menos de 7 días en 18 casos (85.71%) y menos de 7 días solo en 3 casos (14.29%). Los efectos cardiovasculares y las reacciones adversas fueron mínimas, reflejándose en la buena respuesta fetal así como neonatal en 16 casos (76.66%). El uso de éste fármaco es una buena alternativa terapéutica uteroinhibidora justificando su uso más frecuente como tocolítico

en amenaza de parto inicial, teniendo también la posibilidad de usarse como profiláctico posterior a cirugías durante el embarazo.

SUMMARY

Twenty one women treated with ethyladrianol clorhydrate (EFFORTIL) diagnosed like preterm labor were studied. Patients with 28 and 35 pregnancy weeks were selected who had inclusion criteria at the beginning of the preterm labor being no greater than 5 Bishop score tocolytic index. Those patients who had uteroinhibition and ethyladrianol use contraindication were excluded. Maternal arterial tension and heart rate, fetal heart rate and uterine activity previous and during administration drug were monitorized. It was a continue intravenous administration infusion of ethyladrianol clorhydrate at established low doses (250 $\mu\text{g}/\text{min}$) middle (500 $\mu\text{g}/\text{min}$) and high (greater than 750 $\mu\text{g}/\text{min}$). The infusion drug was started with low doses and justed according to uteroinhibition response and unished secondary effects. When the properly response was obtained with the intravenous treatment, oral intake was changed during the necessary time until to term pregnancy was reached.

When the inhibitory response was valued we find properly in the 90.47% of all cases, using middle doses of ethyladrianol (387.57 $\mu\text{g}/\text{min}$) with a pregnancy average prolongation of 29 days like successfull response. Eighteen cases was greater than seven days (85.71%) and only three cases were shorter (14.29%) the cardiovascular effect and adverse reactions were insignificant showing such as in the fetal and neonatal good response in sixteen cases (76.66%).

The use of this drug is a good inhibitory therapeutic alternative justifying their use more frequently like tocolytic drug in beginning of the preterm labor having the possibility of be employed like profilactic drug after and during surgery pregnancy.

INTRODUCCION

El prevenir el nacimiento antes de término es de gran importancia hoy en día ya que es la causa principal de morbilidad y mortalidad perinatales. A pesar de ésta preocupación, hasta la fecha no se ha logrado un óptimo resultado.

Los partos pretérmino en Estados Unidos varían entre del 7 y 8%; en México se reporta el 6 al 12% y a pesar de que es un porcentaje reducido, la mortalidad neonatal es de 70 al 80%, sobre todo en nuestro medio. Los neonatos pretérmino que sobreviven tienen mayor tendencia a presentar complicaciones como enfermedades respiratorias, gastrointestinales, déficit neurológico, etc. lo que los lleva a presentar secuelas, constituyendo una sobrecarga importante para la sociedad. Por ésto, es necesario disminuir la morbi-mortalidad neonatales disminuyendo la frecuencia de partos pretérmino.

El término de parto pretérmino es arbitrario ya que ha habido muchas definiciones dependiendo del peso o semanas de gestación. En 1967, Yerushalmy sugirió que los recién nacidos se clasificaran según peso al nacer y la edad gestacional, por lo tanto, pretérmino es aquel que tiene edad gestacional mayor de 20 semanas y menor de 37 semanas y con peso al nacer mayor de 500 g. y menos de 2500 g. El concepto actual de prematuridad se basa en el grado de capacidad funcional que el producto alcance (2).

Para intervenir en la disminución de la frecuencia de partos pretérmino se deben conocer los factores causales comprobados o sospechados, o por lo menos, los factores predisponentes que lo pueden originar. El parto pretérmino se consi-

dera multifactorial y a veces desconocido (30%). Está relacionado con enfermedades como toxemia, diabetes, malformaciones congénitas, infecciones de vías urinarias, embarazo múltiple, alteraciones uterinas y placentarias, etc., que desencadenan actividad uterina que produce expulsión del producto que no a tenido el desarrollo requerido para una perfecta adaptación al medio externo (2,4).

Los modernos investigadores como Casey, Csapo y Zucherman están de acuerdo en que solo mediante el conocimiento de los sucesos bioquímicos y endocrinológicos que inician la motilidad del útero que conduce al nacimiento de un recién nacido, se podrán conocer los mecanismos que pueden conducir a un parto pretérmino y nos proporcionarán el marco para el progreso de la farmacología aplicada en los aspectos de uteroinhibición en la práctica diaria.

Se acepta que la contractilidad miométrial a término es la misma que aparece durante el parto pretérmino y que las situaciones que precipitan el parto fisiológico normal también podrían producir el parto pretérmino. Estudios extensos en animales han demostrado que el embarazo se mantiene por un equilibrio de factores de control incluyendo hormonas y sustancias que inhiben el miometrio y las que lo estimulan (14).

FISIOLOGIA DE LA CONTRACCION

El miometrio consta fundamentalmente de fibras musculares con fibroblastos y "células de tejido conectivo" en una trama profusa de elementos conectivos no celulares que incluyen colágena, elastina y diferentes moléculas glicosiladas que en conjunto forman la substancia matriz.

En las diferentes especies los haces musculares tienen diferentes grados de organización; también las conexiones con ligamentos y nervios son diferentes y varía la proporción de componentes musculares y conectivos del cuello del útero; lo fundamental es que las fibras musculares junto con la matriz de tejido conectivo es la unidad de la actividad uterina y por lo tanto, el sitio de influencia reguladora.

Las fibras son muy especializadas porque son sensibles a las hormonas sexuales a través de moléculas receptoras en el citoplasma y el núcleo para el complejo receptor-hormona. Por acción de estrógenos, las fibras se hipertrofian y se dilatan por la síntesis y organización intracelular de fibras musculares formadas por actina, miosina y las proteínas reguladoras llamadas troponinas. Al final del embarazo, las dimensiones de las fibras suelen ser 5-7 x 150-300 micras.

El sarcoplasma está ocupado por miofibrillas orientadas longitudinalmente, constituyendo el aparato contráctil de la fibra. Las miofibrillas se insertan en el sarcoplasma permitiendo así el acortamiento de la fibra; probablemente están organizadas sobre una estructura celular en forma de una red de filamentos de proteína que sirven de sostén en el medio líquido del citoplasma. El número de fibras es del orden de 107 por gramo de tejido.

Durante el parto, las fibras funcionan como un conjunto altamente organizado que depende de las conexiones entre las fibras; entre éstas existen uniones estrechas o sitios de baja resistencia que explican las conexiones de una con otra; éste número de sitios especializados aumenta con el parto. Las fibras del miometrio presentan las características tanto de producir como de responder a ciertos agentes humorales; el estiramiento es un potente estímulo para la contrac-

ción. La importancia de que las fibras musculares trabajen junto con el tejido conectivo deriva de que el parto solo es posible si las fibras del miometrio están íntimamente ligadas a la matriz del tejido conectivo de soporte (12).

Por lo que se sabe de la contracción, sobre todo de las fibras lisas, la contracción de las miofibrillas se produce por deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina en presencia de Adenosin trifosfato (ATP), dependiendo de la fosforilación transitoria de la miosina por la miosina-cinasa de cadena ligera; a su vez, la acción de tal cinasa depende de la activación de un cofactor peptídico, la calmodulina, por un nivel relativamente grande de iones intracelulares de calcio. La concentración intracelular de calcio que la activación de la calmodulina aumenta unas cien veces en relación con el nivel en reposo, guarda relación inversa con la concentración intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Cuanto mayor sea el nivel de AMPC, menor será la concentración de calcio y también el nivel de actividad uterina. El AMPC se produce a partir de ATP en la membrana celular por acción de adenilciclase. Para lograr la disminución intracelular, el AMPC actúa estimulando la unión de calcio a las proteínas intracelulares, activa una enzima que a su vez inactiva la miosina-cinasa de cadena ligera y participa en forma indirecta en el transporte activo de calcio hasta el exterior de la célula. El AMPC es destruido dentro de la célula por acción de la fosfodiesterasa, lo que estimula la actividad uterina al antagonizar los efectos de la adenilciclase.

El calcio penetra en la célula intacta por dos tipos de "conductos" de la membrana: Paso de calcio a través de conductos "operados" por receptores que pueden ser afectados mas bien por los agentes uterotónicos como la oxitocina y

las prostaglandinas (E2 y F2 alfa) y conductos con sensibilidad para los potenciales que permiten la penetración de calcio al interior de la célula más bien cuando un potencial de despolarización recorre la membrana.

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

Las prostaglandinas E2 y F2 alfa son las desencadenantes del trabajo de parto. La oxitocina influye en la actividad uterina en etapas posteriores, pero su efecto es pequeño en los comienzos de éste período.

A finales del embarazo, los lisosomas de la membrana liberan una enzima hidrolítica específica, la fosfolipasa A2 que da por resultado la formación de PGE2 y PGE2 alfa. La enzima fundamental en el sistema de síntesis de prostaglandinas es la ciclooxigenasa.

Con todo lo anterior, se han planeado algunas "estrategias" con las que se pueden orientar esfuerzos para inhibir las contracciones uterinas como son la mejoría de la corriente sanguínea a útero, inhibición de la liberación de oxitocina por la embarazada, el feto, o ambos, inhibición de síntesis de prostaglandina, estimulación de actividad de adenilciclase y con ello aumento en la concentración de AMPc intracelular; inhibición de la hidrólisis de AMPc e interferencia en la penetración de calcio o su función dentro de la célula del músculo liso (2,3,4).

INHIBICION DEL PARTO PRETERMINO

Todos los métodos empleados para inhibir la contractilidad del útero grávido es tan antigua como lo es el deseo de la estimulación y el clínico ha sido conciente a lo largo del tiempo de los enormes problemas que en obstetricia plantea la actividad del útero gestante cuando ésta aparece intempestivamente, por lo que se ha dedicado a la búsqueda de un fármaco uteroinhibidor ideal (15).

Los agentes que inhiben la contracción del músculo liso actúan a diferentes niveles, como ya se ha mencionado en otro párrafo, de las vías de inducción de la contracción. En muchos casos su efecto es prevenir el aumento de calcio libre citoplasmático. Acompañando a éstos efectos, los agentes pueden intervenir directamente con la interacción de los agentes contráctiles con receptores específicos o pueden actuar evitando la liberación o síntesis de agonistas contráctiles. Otros actúan en forma general previniendo la entrada de calcio durante la despolarización. Algunos no previenen la entrada de calcio pero estimulan la síntesis de lugares de unión de calcio intracelular o aumentando la avidéz de calcio para unirse a éstos lugares evitando así la entrada de calcio. Pueden actuar de igual manera inhibiendo a la miosina-cinasa de cadena ligera o previniendo la síntesis de prostaglandinas. Así, se han usado diferentes terapias uteroinhibidoras como el reposo en cama, expansión volumétrica, sulfato de magnesio, etanol, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, inhibidores de la fosfodiesterasa (aminofilina), agentes beta-simpá-ticomiméticos (salbutamol, hexoprenalina, terbutalina, rito--drine, fenoterol, etc.), sedantes hipnóticos, analgésicos narcóticos, diazóxido, progesterona, antagonistas del calcio (nifedipina), etc. (4,8,15,16).

FAARMACOS BETA ADRENERGICOS

Ablquist en 1948, tratando de encontrar un medicamento que disminuyera la contractilidad del útero dismenorréico, experimentó con diversas catecolaminas y observó que cada una de ellas desencadenaba en un mismo órgano efectos opuestos de relajación o de contracción dependiendo de que se asociaran o no a drogas simpaticolíticas. Tratando de dar una explicación lógica de ésta forma de actuar de las catecolaminas, postuló la existencia de 2 clases de receptores adrenérgicos en las células efectoras del Sistema Nervioso Simpático: Los alfa, cuya estimulación produce contracción y los beta que producen relajación; después encontró que ambos tienen sus excepciones, explicando así los efectos adrenomiméticos.

Existe una estrecha relación entre la estructura química de las aminas adrenomiméticas y su actividad; pequeñas modificaciones en su constitución pueden acentuar, disminuir o invertir la acción sobre determinado efector.

Las catecolaminas y substancias similares actúan estimulando los receptores alfa y beta de las células inervadas por el Sistema Nervioso Simpático. El efecto que una catecolamina produce depende del receptor adrenérgico que predominantemente estimule. El útero contiene receptores alfa y beta; los beta pueden ser beta-1, cuya estimulación causa los efectos colaterales que se observan frecuentemente, y los beta-2 que disminuyen el tono arteriolar y produce relajación uterina.

La interacción de los agentes adrenérgicos con los receptores beta-2 da como resultado una inhibición de la contractilidad uterina. Su mecanismo de acción es por activación de la enzima adenilciclusa que cataliza la conversión de ATP

a AMPc lo que da como resultado un aumento en la concentración intracelular de AMPc; éste efecto se consigue a través de la interacción de los receptores beta-adrenérgicos accesibles desde la superficie externa de la membrana celular (disminuye la concentración eficaz intracelular de calcio, por lo tanto, la calmodulina no es activada y tampoco se activa la miosina-cinasa de cadena ligera).

Se ha visto que de los medicamentos disponibles de éste tipo, ninguno tiene efectos selectivos sobre útero, presentando acción cardiovascular importante que condiciona riesgos en la paciente sobre las cuales se utilizan. Estos efectos pueden ser desde hipotensión ligera, taquicardia, arritmias, hasta edema pulmonar e isquemia del miocardio, sobre todo cuando se usan a dosis inadecuadas o sin los cuidados necesarios.

En otros órganos como el hígado, aumentan los niveles de glucosa de origen glucogenolítico en sangre y da lugar a un aumento en las necesidades de insulina; el aumento de insulina aumenta la entrada de potasio en la célula, provocando hipocalemia. La activación de la glucogenolisis en el músculo esquelético lleva a un aumento del ácido láctico ya que el paso final necesario para la conversión de ácido láctico a bióxido de carbono no se produce en éste tejido. Tienen el inconveniente de que cuando se usan por tiempo prolongado pierden su efecto y es necesario aumentar la dosis provocando fenómenos indeseables colaterales mayores.

Estas drogas al parecer carecen de efectos sobre el feto, sin embargo, se ha visto en estudios, que tienen efectos cardiovasculares y metabólicos fetales.

Por todo lo dicho, se han llevado a cabo estudios

en busca del uteroinhibidor ideal y específico sin efectos colaterales para la madre y el feto (2, 3, 4, 14).

CLORHIDRATO DE ETILADRIANOL(EFFORTIL)

En la búsqueda de la subsistencia ideal uteroinhibidora se ha encontrado un medicamento que funciona como tal con algunas características especiales y que lo hacen más selectivo sobre otros ya conocidos y que en el Clorhidrato de etiladrianol (clorhidrato de 1- (3-oxifenil) -1-oxi-2-etilaminoetano) conocido comercialmente como EFFORTIL, que tiene parentesco químico y efectos similares a los que posee la adrenalina (Fig. 1). Se piensa que éste fármaco actúa igual que la adrenalina a nivel de la miocélula.

La principal acción vascular de la adrenalina se ejerce en las arteriolas más pequeñas y en los esfínteres precapilares, pero las grandes arterias y venas también responden; éste efecto es vasopresor, aumenta la tensión arterial y en menor proporción la tensión arterial distólica, aumento de la frecuencia del pulso, además de la fuerza de contracción ventricular y otros efectos (aumento del inotropismo, cronotropismo y dromotropismo del corazón). En la circulación cerebral no tiene acción vasocostrictora. Produce vasodilatación esplácnica y en músculo esquelético; produce relajación de músculo liso de bronquio, uréter, tracto gastrointestinal y útero.

En experimentos realizados, la adrenalina produce contracción de tiras de útero humano en gestación e ingravido, "in vitro", en cualquier concentración eficaz. Los efectos en útero humano "in situ" son diferentes. En el último mes de la gestación y en el parto, la adrenalina inhibe el tono uterino y las contracciones; éste efecto no tiene importan-

cia clínica porque es breve y se acompaña de efectos cardiovasculares.

El clorhidrato de etiladrianol pertenece a las fenolaminas, tiene acción beta estimulante así como acción sobre receptores alfa. La presión del espacio intervelloso no se modifica con el etiladrianol a pesar de provocar cambios en la presión arterial materna. Parecería que la placenta es capaz de amortiguar variaciones importantes de la tensión arterial sistémica, asegurando un buen intercambio materno-fetal. No está esclarecido el mecanismo de acción; probablemente su efecto uteroinhibidor se realice a través de una estimulación beta-adrenérgica así como lo hace sobre el cronotropismo cardíaco. Sobre corazón produce inotropismo, dromotropismo, que aumenta el gasto cardíaco produciendo taquicardias que no son importantes; también su efecto es casi nulo sobre tensión arterial y presenta leve tendencia al aumento de la vasoconstricción periférica lo que lo indican también en aquellas pacientes con hipotensión o que presentan sangrado durante el embarazo.

Este medicamento tiene la ventaja de no presentar fenómeno de escape y su tiempo de acción es prolongado por lo que está indicado cuando el tratamiento debe ser así (como en amenaza de parto pretérmino, profilaxis de desencadenamiento de parto en operaciones abdominopélvicas durante la gestación). Los efectos cardiovasculares son mínimos a dosis útiles que disminuyen la actividad uterina (principalmente a expensas de intensidad de las contracciones). Su desventaja principal es que el tiempo de iniciación e instalación del efecto máximo es muy lento (entre 45 y 60 minutos), además de incapacidad para deter la dinámica uterina intensa a dosis no tóxicas. Con dinámica uterina leve el etiladrianol da buenos resultados. Está contraindicado en pacientes hipertensas, toxémicas y

cardiópatas (1,5,6,7,9,10,11,12,13).

OBJETIVO

En este estudio se evalúa la utilidad del clorhidrato de etiladrianol (EFFORTIL) como fármaco uteroinhibidor a diferentes dosis de ataque y de sostén en pacientes con inicio de amenaza de parto pretérmino, así como conocer sus efectos colaterales intentando estructurar un esquema uteroinhibidor de utilización clínica.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 21 mujeres que acudieron a la Unidad Tocoquirúrgica del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE de la ciudad de México en un periodo comprendido de abril a septiembre de 1988.

El requisito principal para incluirlas en el estudio fué que presentaran el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. Se tomaron en cuenta mujeres en edad reproductiva con gestaciones entre 28 y 35 semanas complicadas con amenaza de parto pretérmino, no importando número de gestaciones ni paridad previas y que cumplieran los criterios diagnósticos para clasificarlas con dicha patología.

Se tomaron como criterios diagnósticos de amenaza de parto pretérmino:

- 1) Que las pacientes presentaran molestias subjetivas, sugestivas de amenaza de parto pretérmino; y/o.

2) Contracciones uterinas establecidas mayor de lo normal para la edad gestacional (3 o más contracciones en 20 minutos, mayores de 20 segundos y mayores de 25 mmHg).

3) Modificaciones cervicales significativas en la exploración, valorándose por Índice Tecolítico e Índice de Bishop que no sobrepasara la calificación de 5. Se tomó muy en cuenta para ésta valoración las características normales cervicales que se espera encontrar de acuerdo a la paridad y edad gestacional.

La actividad uterina se corroboró por registro tococardiográfico y la edad gestacional por Ultrasonografía.

Se excluyeron a todas aquellas pacientes que tuvieron contraindicaciones tanto absolutas como relativas de inhibición de amenaza de parto pretérmino, además de aquellas con alteraciones de orden sistémico y obstétrico que contraindicaran la uteroinhibición y el uso de etiladrianol (sobre todo pacientes con alteraciones cardiovasculares importantes).

Al ingreso se llenó una hoja de recolección de datos, se solicitaron exámenes básicos de laboratorio y algunos especiales (BH, Q.S., TP, TPT, EGO, urocultivo y exudado vaginal), así como ultrasonografía pélvica y trazo tococardiográfico inicial. Se tomaron tensión arterial y frecuencia cardíaca maternas y frecuencia cardíaca fetal al ingreso y 10 minutos antes de administrar el medicamento.

Se administró una infusión continua intravenosa de clorhidato de etiladrianol diluyendo 100 mg. del medicamento (10 ampulas) en 500 c.c. de solución glucosada al 5%. Se establecieron 3 esquemas de tratamiento a dosis bajas (250 microgramos/min), medias (500 microgramos/min) y altas (750

o más microgramos/min) iniciándose de primera instancia con dosis bajas.

Se valoró la respuesta uteroinhibidora tanto clínicamente como por tococardiografía, así como las reacciones adversas referidas por las pacientes o vistas en ellas por la administración del medicamento.

Se realizó monitorización de tensión arterial y frecuencia cardíaca maternas, frecuencia cardíaca fetal cada 15 minutos. Se aumentaron y disminuyeron las dosis según respuesta deseada y los efectos colaterales indeseables presentados.

Esta infusión continua se administró por un lapso mínimo de una hora.

Cuando no se tuvo respuesta al tratamiento o se presentó intolerancia marcada al medicamento, se sustituyó por otro utero inhibidor y se eliminaron del estudio.

Al haber respuesta favorable al medicamento se continuó con tratamiento oral mientras se continuó investigando la causa de la amenaza de parto y se dió tratamiento. La dosis por vía oral fue de 15 a 30 mg/día en tres tomas, según la respuesta de la paciente. Este tratamiento se continuó el tiempo suficiente para inhibir completamente las contracciones uterinas y se reinició cuantas veces fué necesario (tanto la vía oral como la intravenosa).

Posteriormente se siguió la vigilancia materno-fetal cada semana y se suspendió el tratamiento definitivamente a las 36 semanas de gestación, esperando la evolución y término del embarazo.

Se valoró tipo de parto, tiempo en que terminó y parámetros fetales como peso, apgar del producto y hallazgos de prematuridad.

RESULTADOS

En las 21 pacientes estudiadas se encontraron los siguientes datos generales en cuanto a edad, gestaciones y paridad: Hubo 6 pacientes (28.58%) que estuvieron en el rango de 18 a 25 años de edad y 15 (71.42%) en el rango de 26 años o más.

Se encontró que 7 pacientes eran primigestas (33.34%) y 14 (66.66%) tenían 2 ó más gestaciones.

En cuanto a paridad, hubo 10 nulíparas (47.63%), 5 primíparas (23.80%) y 6 múltíparas (28.57%).

Valorando los parámetros principales del estudio encontramos que la edad gestacional promedio del grupo total fué de 32.72 semanas. Hubo 6 pacientes (28.58%) en el grupo de 28 a 31 semanas y 15 (71.42%) en el grupo de 32 a 35 semanas (Fig. 2).

Es importante mencionar que en éstos resultados no se incluyen las causas encontradas de la amenaza de parto pretérmino porque no es el objetivo del trabajo.

El índice tocolítico promedio fué de 3.6 y el de Bishop de 3.2.

Se encontró que el sitio de implantación de la placenta en el grupo fué normal en 13 casos (61.90%) y en 8 casos (38.10%) anormal, siendo de éstas, 5 de inserción baja,

2 placentas previas parciales y una placenta previa total (Cuadro I).

La inhibición de la actividad uterina se corroboró en todas las pacientes; siendo total en 19 (90.47%) y parcial solo en 2 pacientes (9.53%); ésto se consideró como buena respuesta tocolítica (Fig. 3). El tiempo mínimo de instalación del efecto del medicamento fué en promedio de 12.8 minutos y el máximo de 42.8. La dosis media de etiladrianol para obtener uteroinhibición fué de 378.57 microgramos/min., usando dosis bajas en 15 pacientes (71.42%): 273 microgramos/min., dosis medias en 4 pacientes (19.04%): 575 microgramos/min., y altas dosis en solo 2 pacientes (9.54%) 775 microgramos/min. (Cuadro II).

Los cambios observados en la tensión arterial después del tratamiento fueron de poca importancia y tendieron a la elevación (114.28/72.63 mmHg VS 132.85/76.66 mmHg), sobre todo de la sistólica, encontrando una diferencia promedio de 18.57 mmHg en TA sistólica y 4.03 mmHg en TA diastólica. Hubo mayor diferencia en las pacientes que recibieron dosis elevadas de etiladrianol y mínimos cambios en los casos en que se usaron dosis bajas (Fig. 4).

En la frecuencia cardiaca materna hubo una diferencia de 11.61 latidos por minuto entre la frecuencia cardiaca antes y después del tratamiento. Se observó también mayor diferencia con dosis elevadas del fármaco (Fig. 5). No hubo practicamente modificaciones en la frecuencia cardiaca fetal al recibir el tratamiento (151.42 latidos por min. VS 148.95 latidos por min.) (Fig. 5).

Los efectos colaterales registrados fueron mínimos en la mayoría de las pacientes (13 pacientes - 61.90%) y con-

sistieron en palpitations tolerables y temblores distales leves; en 3 mujeres (14.28%) fueron mayores y se reportaron como ansiedad, taquicardia importante, náusea y vómito. En 5 pacientes (23.82%) no se reportaron efectos colaterales y se relacionaron todas con dosis muy bajas del medicamento (Cuadro III).

En el Cuadro IV se pueden observar los resultados en cuanto a la prolongación del embarazo y peso y apgar de los productos. La edad gestacional al parto fué en promedio de 36.76 semanas, encontrando que solo 5 no llegaron a término considerando a los productos como prematuros, teniendo un promedio de 32.68 semanas de gestación y que se correlacionaron con el peso al nacer que también fué bajo en los dichos 5 productos (peso menor de 2500g).

La prolongación del embarazo fue de 29 días en promedio, siendo de más de 7 días en 18 casos (85.71%) y solo 3 (14.29%) con menos de 7 días, catalogando ésto último como fracaso.

La terminación del embarazo se decidió por indicaciones obstétricas precisas, siendo por vía vaginal en 10 casos y abdominal en 11.

El peso promedio de los productos al nacimiento fué de 2704 g.; sólo 5 productos con pesos menores de 2500 g. El Apgar en general fué adecuado (mayor de 7) en 18 casos (85.71%). Hubo 2 pérdidas perinatales; uno de los casos, una paciente con embarazo de 28.5 semanas de gestación se asoció a inserción baja de placenta, iniciandose desprendimiento parcial de la misma, terminando en parto vaginal sin complicaciones para la madre, el peso del producto fué de 1300 g.

con Apgar 2-0. El segundo caso también se asoció a inserción baja de la placenta en el cual hubo uteroinhibición a partir de la semana 28 de embarazo, conservándose por 31 días, reiniciando actividad uterina intensa en la cual a pesar del tratamiento no fué posible detenerlo, alcanzándose un índice tocolítico alto por lo que se suspende el embarazo por vía abdominal, obteniéndose un producto de 1700 g., Apgar 5-6 y que falleció posteriormente.

DISCUSION

El clorhidrato de etiladrianol por ser una droga uteroinhibidora de acción sobre receptores alfa y beta, se utiliza en este estudio en 21 pacientes, siendo la única indicación de uso la amenaza de parto pretérmino.

Los resultados obtenidos fueron similares a otros estudios previamente realizados. No se utilizó grupo control.

De las 21 pacientes estudiadas, el 71.42% era mayor de 26 años de edad; 66.66% con 2 o más embarazos predominando las nulíparas (47.63%). La edad gestacional varió de 28 a 35 semanas con un promedio de 32.7 semanas.

Se comprobó la acción uteroinhibidora que tiene el medicamento, resultando ser muy buena ya que en todas las pacientes hubo respuestas favorable, siendo completa en el 90.47% de casos, ya que se considera que una respuesta mayor del 60% ya es adecuada. Este tipo de respuesta radica probablemente, como lo reporta la literatura, en las condiciones obstétricas evaluadas tempranamente ya que de ello depende el buen éxito de la inhibición sobre todo con éste medicamento que tiene acción prolongada pero no tan potente y rápida como otros fármacos. Los factores influyentes en este caso, para la prolongación del embarazo fueron sin duda, la edad gestacional de la mayoría de las pacientes (15 pacientes con 32 a 35 semanas) las cuales requirieron, obviamente, menor número de días de prolongación del embarazo; así como el índice tocolítico bajo (promedio de 3.6) que predice mayor éxito en la uteroinhibición como lo afirma Baumgarten y otros autores que cuando el índice es de 3, el porcentaje de detención del

parto (mayor de 7 días) es de 84% y cuando el índice es de 4 se logra 38% de éxitos; nosotros obtuvimos el 85.71% de detenciones del parto pretérmino.

El tiempo de prolongación del embarazo se puede considerar bueno (29 días en promedio), aunque no lo podemos valorar adecuadamente porque no tuvimos grupo control y es de valor apreciable para el feto ya que entre mayor sea la prolongación, mejores serán los resultados perinatales. Lovenberg ha encontrado un tiempo de prolongación de 33 días.

Se usaron dois de la droga en la mayoría de las pacientes (15 pacientes-71.42%).

Las alteraciones observadas en los parámetros maternos (tensión arterial y frecuencia cardiaca materna) fueron de poca significación, tendiendo a producir una respuesta hipertensora leve y taquicardia también leve que aprueba su uso en pacientes hipotensas. Estas modificaciones cardiovasculares mínimas se relacionaron con dosis bajas medias del fármaco consideradas útiles para la uteroinhibición lo que lo hace ventajoso sobre otros medicamentos usados.

Otro factor favorable en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino con el uso de etiladrianol fueron los efectos colaterales mínimos encontrados (61.90%) que sugieren su uso con mayor frecuencia en este padecimiento.

La respuesta y tolerancia del producto al uso del medicamento fué buena.

El uso de este medicamento en pacientes con alteraciones de implantación placentaria que condicionan sangrados del tercer trimestre se considera justificado por su acción

vasoconstrictora. En las pacientes encontradas en el estudio con éstas características no se observaron efectos desfavorables al respecto por el medicamento.

CONCLUSIONES

El parto pretérmino como responsable de la morbi-mortalidad perinatal a dado lugar a realizar grandes esfuerzos para prevenirlo y tratarlo buscando proporcionar un nuevo y mejor ambiente intrauterino para el feto en desarrollo.

Indudablemente, el conocimiento de las enfermedades maternas que condicionan los partos pretérmino, así como una atención prenatal temprana son las principales acciones para prevenirlos y controlarlos, ya que la mejor forma de lograr el crecimiento y desarrollo fetal adecuados es mantenerlo dentro del claustro materno salvo en aquellos casos en que sea hostil para el feto. El realizar acciones preventivas nos dá como resultado evitarlos o por lo menos diagnosticarlos tempranamente, aunque ésto último a veces es difícil y se hace después de presentar cambios cervicales importantes que los llegan a hacer irreversibles. A veces por el temor de dejarlos evolucionar a la irreversibilidad se usan fármacos tocolíticos potentes que pueden tener efectos colaterales indeseables tanto en la madre como en el feto.

Cuando ya se encuentra establecida la amenaza de parto pretérmino, se requiere tiempo más o menos prolongado para el diagnóstico y tratamiento del padecimiento causal por lo que es necesario implementar tocólisis transitoria o permanente que nos proporcione un tiempo precioso que tendrá beneficio en el feto. Con este fin, desde hace tiempo se ha dirigido la atención a mecanismos farmacológicos de inhibición de la contractilidad uterina y aunque no se a llegado a encontrar el ideal se siguen ensayando substancias para éste fin.

Existen infinidad de sustancias tocolíticas todas ellas con ventajas y desventajas unas sobre otras. Se continúa en la búsqueda del uteroinhibidor ideal que sea el más selectivo y más inocuo tanto para el feto como para la madre.

El medicamento estudiado en este trabajo (clorhidrato de etiladrianol: EFFORTIL) tiene mayores ventajas sobre otros uteroinhibidores como:

- 1) Tiene efectividad uteroinhibidora prolongada con dosis medias útiles.
- 2) Está indicado en inicio de amenaza de parto pretérmino por su efecto leve en dinámica uterina.
- 3) Los efectos colaterales son mínimos a dosis útiles, posibilitando su uso en casi todas las embarazadas, excepto en pacientes con alteraciones cardiovasculares importantes.
- 4) Tiene posibilidad de uso profiláctico cuando se desencadena trabajo de parto después de operaciones abdomino-pélvicas o vaginales durante el embarazo.
- 5) Es una buena alternativa de tratamiento uteroinhibidor que justifica su uso como tocolítico en la práctica diaria con esquemas establecidos de tratamiento.

C U A D R O I

LOCALIZACION DE IMPLANTACION PLACENTARIA

Sitio de implantación	No.	%
NORMAL	13	61.90
ANORMAL	8	38.10
TOTAL	21	100.00

FUENTE: Archivo clínico del Hospital Regional
"Lic. Adolfo López Mateos" I.S.S.S.T.E.

C U A D R O II

DOSIS DE ETILADRIANOL PARA UTEROINHIBICION

Dosis	No.	%
BAJA	15	71.42
MEDIA	4	19.04
ALTA	2	9.54
TOTAL	21	100.00

Dosis media: 378.57 microgramos/minuto.

FUENTE: Archivo clínico del Hospital Regional
"Lic. Adolfo López Mateos" I.S.S.S.T.E.

C U A D R O I I I
E F E C T O S C O L A T E R A L E S

Efecto	No.	%
NINGUNO	5	23.82
MINIMOS	13	61.90
MAYORES	3	14.28
TOTAL	21	100.00

FUENTE: Archivo clínico del Hospital Regional
"Lic. Adolfo López Mateos" I.S.S.S.T.E.

CUADRO IV

Caso	Inicio etiladrianol (sem. gestación)	Edad parto (semanas)	Prolong. emb.(días)	Peso (g.)	Apgar
1	35	35	0	1950	6-8
2	35	37.2	16	2850	8-9
3	33.5	37.4	27	2950	8-9
4	34	38.1	29	3050	8-9
5	34.5	38	23	2950	8-9
6	33	36.5	26	2750	7-8
7	32.5	37	33	2800	8-9
8	28	33.2	37	2000	7-8
9	28.5	28.5	0	1300	2-0
10	29.3	39.2	76	2950	8-9
11	30.2	37.2	49	2900	8-9
12	31.5	38.6	50	3000	8-9
13	35	38	21	3000	8-9
14	33.3	39.1	40	3100	9-9
15	32.5	40	54	3350	8-9
16	34.3	38.4	29	3100	8-9
17	35	37.3	17	3000	8-9
18	28	32.3	31	1700	5-6
19	35	38.1	22	3000	8-9
20	34.2	37.6	25	3000	8-9
21	35	35.4	4	2200	8-9
From.	32.72 sem	36.76sem	29días	2704g.	

Evolución de la amenaza de parto pretérmino con uso de etiladrianol.

FUENTE: Archivo clínico del Hospital Regional
"Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE

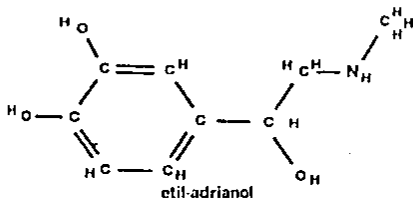
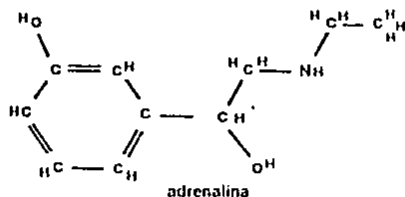
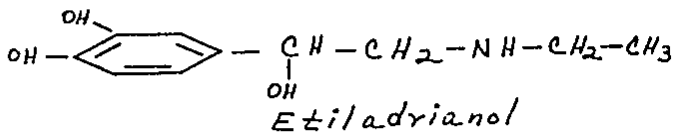
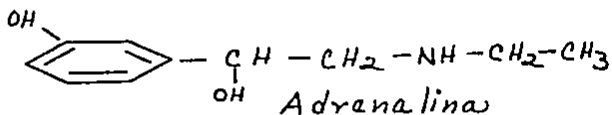
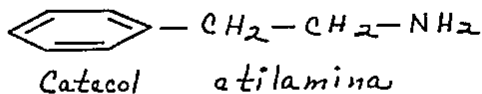


Fig. 1 Fórmulas químicas.



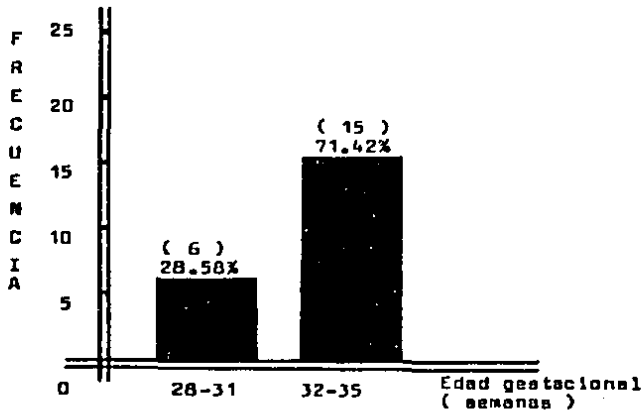


Fig.2 Distribución de frecuencia de edad gestacional.

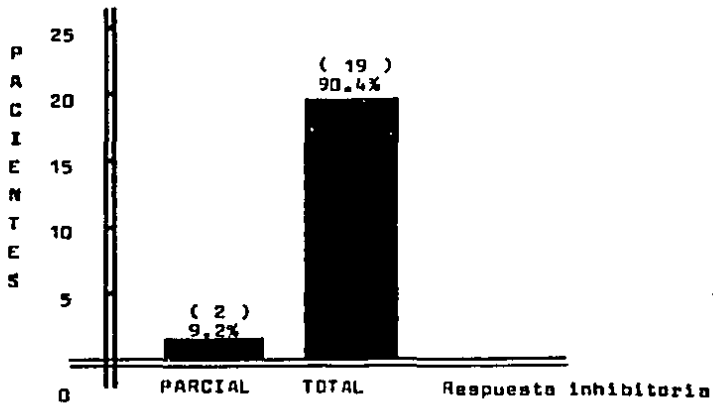


Fig.3 Inhibición de la actividad uterina.

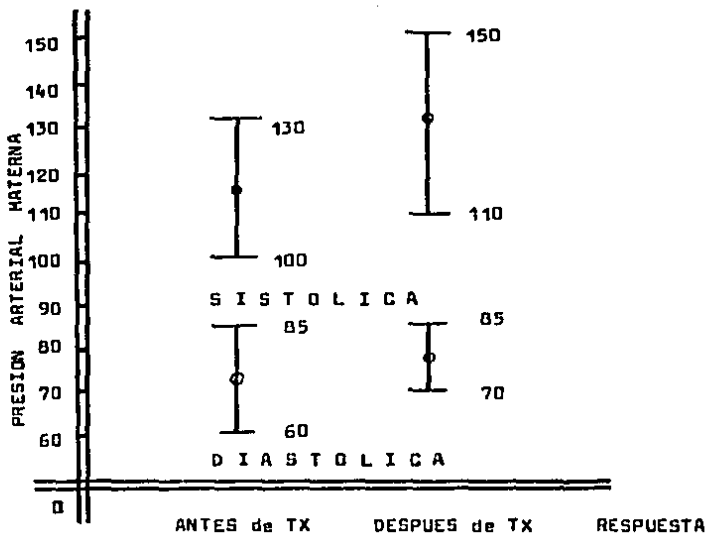


Fig. 4 Efecto del etiladrianol sobre la tensión arterial materna.

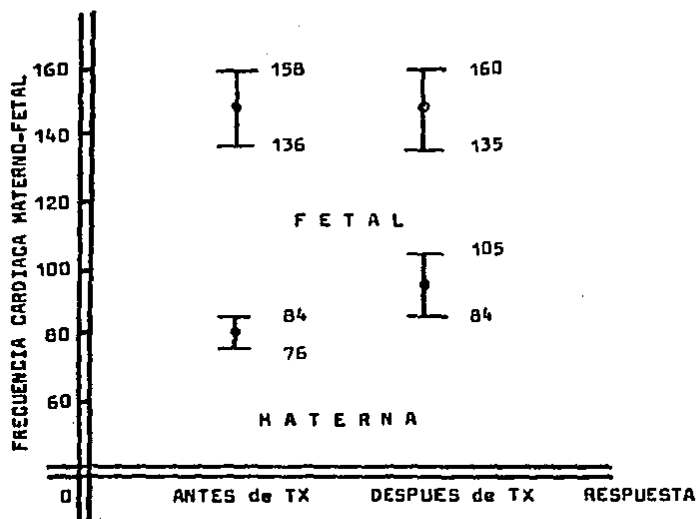


Fig. 5 Efecto del stiladrianol sobre la frecuencia cardiaca materna y fetal.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Berg G, Andersson RGG, Ryden G.: Alpha-Adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 154: 601-6, 1986.
- 2) Crenshaw C.: Rotura prematura de las membranas. ed. Mc Graw Hill. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Madrid. Ed. Interamericana. 929-1007. Vol. 4, 1986.
- 3) Gonik B, Creazy RK.: Preterm labor its diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol. 154: 704-9, 1986.
- 4) Huddleston JF.: Parto prematuro, ed. Mc Graw-Hill. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas, Madrid. Ed. Interamericana. 129-44. Vol. 1, 1982.
- 5) Lowenberg FE, Huesca A, Vargas GC.: Tratamiento de la amenaza de parto prematuro con etiladrianol. I Reunión Reglamentaria de la Asociación Mexicana de Estudios Perinatales A.C. Sn. Miguel Regla Huasca Hidalgo, México. Julio de 1974.
- 6) Lowenberg FE, Vargas GC, Rodríguez C.: Prevención del parto prematuro con drogas uteroinhibidoras. Ginec Obstet Méx. 49: 377-91, 1981.
- 7) Magness RR, Rosenfeld Ch R.: Systemic and uterine responses to alpha-adrenergic stimulation in pregnant and nonpregnant ewes. Am J Obstet Gynecol. 155: 897-904, 1986.

- 8) Mosler KH, Linka F, Dornhöfer W, Ehrhart J.: Tocolytic therapy in obstetrics. *J Perinat Med.* 2: 3-8, 1974.
- 9) Prud'homme MJ.: Uterine motor responses to an alpha-adrenergic agonist (phenylephrine) in the ewe during oestrus and at the end of gestacion. *Reprod Nutr Dev.* 26: 827-39, 1986.
- 10) Rainova L, Staneva D.: Comparative pharmacological study of efortil with a newly synthesized derivative of 2-amino-tetralin. *Eksp-Med Morfol.* 21: 183-190, 1982.
- 11) Schwarzczyk RL, Althabe OH, Pueyrredon H.: Estudio experimental del clorhidrato de etiladrianol sobre la contractilidad del útero grávido humano. *Rev. Argent Ginec Obstet.* 1: 65-71, 1970.
- 12) Schwarzczyk RL, Pueyrredon H, Althabe OH, Palant A.: Tratamiento de la amenaza de parto prematuro con clorhidrato de etiladrianol. *Rev. Argen Ginec Obste.* 2: 148-54, 1970.
- 13) Schwarzczyk R, Althabe O, Fisch L, Pinto RM.: Estudio de la acción del clorhidrato de etil-adrianol y de la levonoradrenalina sobre la presión del espacio intervellosa en el embarazo humano de término. *Rev de la Soc. de Obstet y Ginec de Bs As.* 47: 219-26, 1968.
- 14) Vargas GC, Lowenberg FE.: Consideraciones, prevención y manejo del parto prematuro. *Ginec. Obste. Méx.* 38: 1-10, 1975.

- 15) Wood C, Bannerman RHO, Booth RT.: The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. Am J. Obstet Gynecol. 91: 396-402, 1985.
- 16) Zlatnik J.: The applicability of labor inhibition to the problem of prematurity. Am J. Obstet Gynecol. 113: 704-9, 1972.