

11217
33
Zej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL TACUBA
I.S.S.S.T.E.

UTILIDAD DE LA NIFEDIPINA SUBLINGUAL EN
EL MANEJO DE PARTO PRETERMINO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :

DR. EUSTACIO CARRILLO FLORES

DIRECTOR DE TESIS:
MARCO A. MARQUEZ BECERRA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



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 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

	PAGS.
INTRODUCCION	1
ASPECTOS GENERALES	3
CONSIDERACIONES SOBRE ETIPIATOGENIA	13
ANTECEDENTES DE MANEJO	15
ASPECTOS GENERALES DE LA NIPEDIPINA	21
MATERIAL Y METODO	26
RESULTADO	29
COMENTARIO	36
BIBLIOGRAFIA	39

INTRODUCCION

Uno de los problemas obstétricos más importantes de nuestro tiempo, es evitar el trabajo de parto prematuro y la expulsión del feto que ocurren antes de la maduración, lo que constituye una causa importante de muerte neonatal o daño neurológico cuyas consecuencias representan una sobrecarga importante para la sociedad, - además de constituir su tratamiento, un verdadero problema en los centros de asistencia materno-infantil. Su frecuencia es variable en cada país, estando en relación a su estado socioeconómico, calculándose en nuestro medio en un 8% de todos los partos. (1)

La búsqueda de la solución a este problema se remonta a tres décadas atrás en que el tratamiento para la amenaza de parto pretérmino era empírico e inefectivo, sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido, en el momento actual aún se encuentra sin resolver - en su totalidad, los medios eficaces para evitarlo no existen aún. Esto ha motivado la búsqueda de fármacos cuya acción sea abolir la efectividad contráctil en el útero grávido pretérmino y de esta -- manera, lograr que el recién nacido nazca con mayor madurez orgánica y mejore su pronóstico de sobrevivencia, disminuyendo el proceso -- complicado y costoso que exige la instalación de servicios altamente especializados.

Los modernos investigadores como Gray, Szabo y Zuckerman (3) están de acuerdo en que solo mediante el conocimiento de 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 proporcionará el marco para el progreso de la farmacología aplicada - en los aspectos de uteroinhibición en la práctica diaria. (2,3,21)

En base a lo anterior, surgió la idea de realizar el siguiente trabajo con el fin de lograr un mejor pronóstico en cuanto al - manejo de parto pretérmino, utilizando una droga de fácil acceso y con mínimos efectos colaterales como son los antagonistas del calcio del tipo de la nifedipina en su forma sublingual para incluirlo en el arsenal terapéutico con el propósito de disminuir o abatir la morbilidad y mortalidad en el parto pretérmino.

ASPECTOS GENERALES

La función del miometrio durante el embarazo es principalmente permanecer quiescente durante el desarrollo fetal, contrayéndose al término de la gestación para expulsar al feto, pero si el parto comienza de modo precoz la vida del recién nacido se puede ver comprometida, por lo que la comprensión de los mecanismos responsables de la conversión del miometrio de un músculo inactivo a otro activo puede proporcionarnos, el modo de intervención racional y terapéutico para prevenir o iniciar el parto.

Generalmente se acepta que la contractilidad miometrial a término es la misma que aparece durante el parto pretérmino y que las situaciones que precipitan al parto fisiológico normal, también podrían producir el parto prematuro. (3)

Estudios extensos en animales han demostrado que el embarazo se mantiene por un equilibrio de factores de control, incluyendo hormonas y substancias que inhiben al miometrio y las que lo estimulan.

Estructura funcional del miometrio: El útero es un órgano hueco que se abre en su parte superior a los oviductos y en el extremo inferior a través del cervix a la vagina. La pared uterina está compuesta de dos regiones separadas; el endometrio y el miometrio; el endometrio es el que tapiza la luz uterina y está compuesto de células epiteliales columnares; el miometrio se forma de dos láminas musculares bien definidas, la más externa en senti

do longitudinal, orientada al eje mayor del útero, la interna situada en forma concéntrica (4). Las unidades funcionales del miometrio son las células musculares lisas, que miden de 300 a 600 micras de largo y de 5 a 10 micras de ancho, tienen forma de huso -- siendo de mayores dimensiones durante la gestación, estas fibras -- están rodeadas por una membrana plasmática de 8 nm. de grosor; además contienen partículas intramembranosas las cuales son proteínas estructurales y funcionales que constituyen lugares que actúan como canales iónicos para transporte, ligadura o receptores de varias sustancias exógenas y endógenas; el citoplasma o sarcoplasma contiene los miofilamentos de actina y miosina en estrecha relación con la actividad eléctrica y mecánica de la contracción -- miométrica.

Actividad del miometrio: La capacidad de las células del miometrio liso para contraerse, depende de sus gradientes iónicos, los cuales son mantenidos a través de membranas plasmáticas que al -- igual que los tejidos excitables, se encuentran distribuidos de -- tal forma que las concentraciones de calcio y sodio son mas altas fuera de las células mientras que el potasio es elevado en el interior de la célula. La diferencia entre los gradientes iónicos -- del interior y exterior de la célula, nos da lo que conocemos como potencial de membrana que es de -60 milivoltios. La excitación aparece cuando la permeabilidad de membrana cambia y los movimien

tos iónicos bajo gradientes electroquímicos respectivos atraviesan los canales de membrana, estableciéndose un flujo de sodio y calcio hacia el interior de la célula en la fase de despolarización; el sodio atraviesa la membrana por los canales rápidos y el calcio por los canales lentos (Fig. 1), a la vez que se efectúa un movimiento de potasio hacia el exterior a través de canales dependientes, formándose la fase de hiperpolarización. La contracción en las células musculares uterinas, como la de otros músculos lisos, es el resultado de la interacción de calcio y del trifosfato de adenosina (ATP) con los filamentos de actina y miosina. Los niveles de calcio intercelular se pueden considerar como la llave que regula la contracción. Cuando el calcio interno supera 10^{-7} M se produce la contracción; y cuando ese nivel cae por debajo de esta concentración se produce la relajación. (2)

Los agentes que producen la contracción pueden actuar sobre receptores que controlan canales en el interior de la membrana plasmática para provocar un flujo de iones que cambian el potencial de membrana y el nivel de calcio intracelular. (Fig. 2)

Control de la actividad miométrial: La actividad miométrial como la de cualquier músculo liso, se establece mediante mecanismos miogénicos, neurogénicos u hormonales .

Control miogénico: Para la iniciación de la actividad eléctrica del músculo liso uterino, se tiene la teoría de que esta se lle

va a cabo por células marcapaso las cuales tienen una actividad autónoma con un potencial de membrana de aproximadamente -50 Milivoltios.

La actividad eléctrica que surge de las áreas de marcapaso es posterior al desarrollo de potenciales de acción de estas células que progresan hasta alcanzar un umbral de descarga, excitando a las regiones no marcapaso que las rodean, se ha probado que cualquier célula puede actuar como una célula marcapaso a la aplicación de oxitocina, acetilcolina o prostaglandinas, - lo que no es posible con simples despolarizaciones de membrana.

La propagación de la actividad eléctrica entre las células, se lleva a cabo cuando una región activa estimula directamente al resto de la membrana que la rodean, cambiando el potencial de membrana o generando potenciales de acción, lo que afecta al flujo de iones entre las células a través de canales existentes en las membranas y las estructuras llamadas "gap junctions" las cuales son lugares de continuidad entre las células y forman un ensamblaje eléctrico, originando una estructura compuesta de - porciones idénticas de membrana plasmática entre estas células contiguas de una distancia de 2 micrómetros, formando de esta manera caminos entre las células que permiten el paso de corriente eléctrica y el intercambio de pequeños metabolitos. (1)

Estudios sobre ratas, cobayas y humanos, han determinado que

Los "gap junction" se incrementan durante el parto, existiendo en poco número a lo largo del embarazo y empiezan a desaparecer a -- las 24 horas posterior al mismo, también se han encontrado aumentadas en el miometrio humano de mujeres con parto prematuro. (F.3)

Control neurogénico: La actividad del músculo liso es mediada en pequeña proporción por descargas de neurotransmisores a partir de las terminaciones nerviosas para influir en la calidad y -- cantidad de la contractilidad, sin embargo, los mecanismos miocré-- nicos y hormonales son más importantes al respecto, mientras que la modulación neurogénica no es del todo importante como lo de-- muestra la sección de la médula o de nervios periféricos sobre la implantación del embarazo o el parto. (2)

Control hormonal: La contractilidad miometrial está princi-- palmente bajo el control de mecanismos hormonales, los esteroides prostaglandinas, oxitocina y quizá la relaxina. Influyen estos -- sobre las propiedades miocrénicas y neurogénicas en el control del miometrio. Las hormonas esteroides son muy importantes en cuanto al control e inicio de la contractilidad miometrial; Csapo (12) -- haciendo estudios sobre los patrones contráctiles uterinos rela-- cionados con perfiles hormonales, demostró que los niveles de prog --esterona declinaban al término del embarazo con lo cual pasaba -- el músculo liso uterino de un estado inactivo a otro activo estableciendo así la teoría del bloqueo de progesterona que establece

que la progesterona es útil en el mantenimiento del embarazo para suprimir la contractilidad miométrial (5), existiendo de esta forma un balance de fuerzas opuestas entre estimulantes y supresoras, por la parte estimuladora se encuentran los estrógenos, prostaglandinas, oxitocina y la distensión; en base a esta teoría, Csapo (10) propone la administración de progesterona en el manejo de parto -- pretérmino. Otros estudios sugieren que las hormonas sobre el manejo de parto pretérmino y las hormonas esteroides que preceden al parto, inician la formación "gap junctions" en el miometrio en el parto a término y de pretérmino siendo los responsables de la regulación -- en la aparición de áreas funcionales miométriales. Pág. 3

Prostaglandinas: Las prostaglandinas están implicadas en el -- parto a término y de pretérmino. En el mantenimiento del embarazo existe un balance entre las prostaglandinas estimuladoras y las inhibidoras observándose que las hormonas esteroides regulan su disponibilidad por los tejidos uterinos a través de una acción directa sobre los lisosomas de la decidua y las membranas fetales. La progesterona estabiliza la membrana lisosomal y previene la síntesis de prostaglandina y su liberación, en cambio los estrógenos tienen efectos contrarios. La elongación y la contracción miométrial también causan la liberación de prostaglandinas. El mecanismo de acción de las prostaglandinas sobre la contractilidad miométrial es complejo y se piensa que su acción es a través de la estimulación.

directa de la musculatura lisa uterina al proporcionar el flujo de calcio y favorecer el desarrollo de los "gap junctions".

Oxitocina: Recientemente se ha vuelto a valorar la acción de la oxitocina en el control de la contractilidad miometrial en el parto; los estudios llevados a cabo sobre el tratamiento con oxitocina demostraron que no siempre era efectivo para provocar el parto, también se encontró que en el parto de varias especies, incluyendo a los humanos, el uso de oxitocina se acompañaba de cierta relación con la presencia de uniones funcionales "gap junctions" y el número de receptores para la oxitocina.

El mecanismo responsable del aumento de receptores es debido a cambios hormonales esteroideos por lo que un tejido con uniones funcionales requiere menor cantidad de oxitocina reflejándose un aumento en la sensibilidad y reactividad de la fibra miometrial. 1

La relaxina puede jugar un papel significativo en la inhibición de la contractilidad durante el embarazo y la iniciación del parto a término o pretérmino. Por medio del relajamiento de la sínfisis del pubis, inhibe la actividad miometrial durante el embarazo, controla la síntesis de colágeno uterino y reblandece el cervix.

FIG. 1

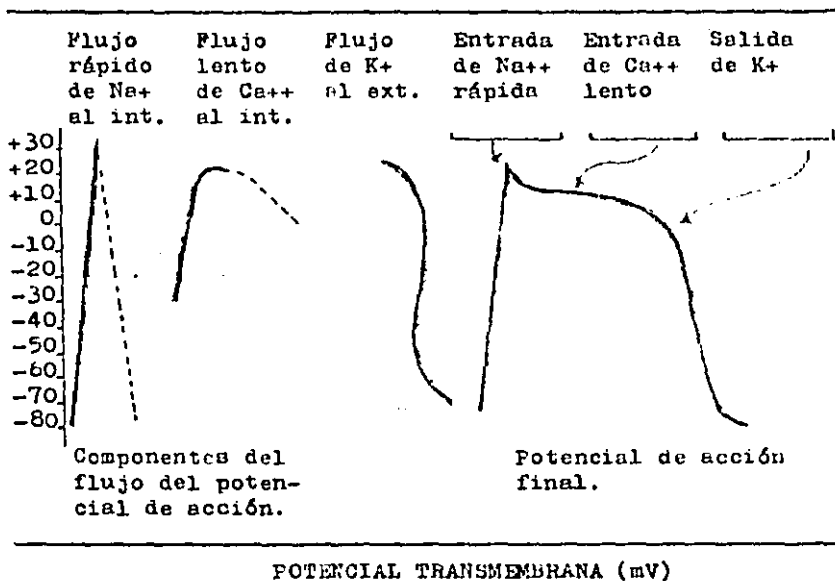
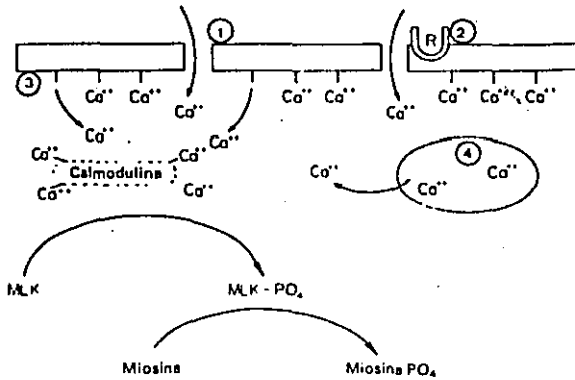


FIG. 2



CANALES EN LA MEMBRANA PLASMATICA PARA EL FLUJO DE IONES CALCIO.

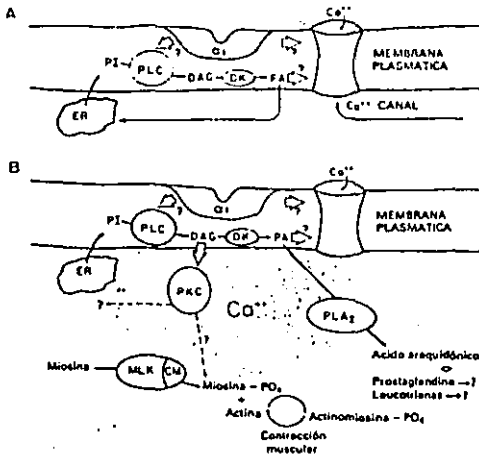
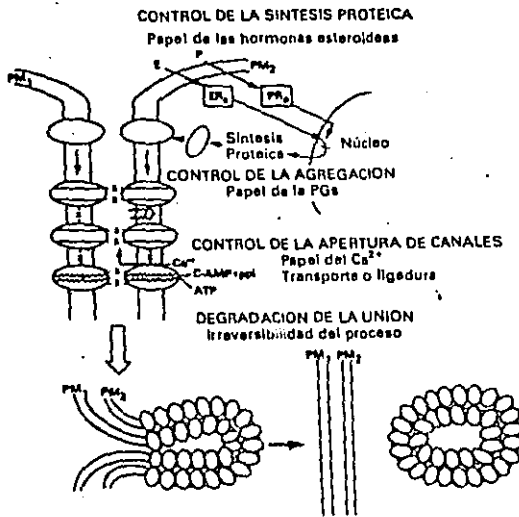


FIG. 3



"GAP JUNCTIONS" ESTRUCTURA PARA ENSAMBLAJE ELECTRICO INTERCELULAR.

CONSIDERACIONES SOBRE ETIOPATOGENIA

Casi todos los casos de parto prematuro surgen sin causa aparente, pero se conocen algunos factores predisponentes que comprometen el estado gestacional: la mujer que en alguno de sus embarazos, presentó parto prematuro, tiene gran probabilidad de repetir esta complicación en comparación con la mujer que no tiene tal antecedente. El estado socioeconómico bajo con sus elementos inseparables de anemia y desnutrición, gran paridad, intervalo intergenésico corto y la frecuente adición al tabaquismo predisponen al parto prematuro. (5)

Los defectos estructurales del útero, congénitos o adquiridos pueden alterar la fecha en que ocurre el parto, cuando menos en dos formas: 1) Si no hay fusión adecuada de los conductos de Müller, disminuye la capacidad real del fondo uterino; 2) alteración de la integridad funcional del cuello presentándose incompetencia ístmocervical. (5)

La distensión excesiva aumenta las posibilidades de parto prematuro, en esta situación la causa sería la elongación de las células del músculo liso con activación de los lisosomas, por efecto de la hipoxia resultante, esto nos explicaría el desencadenamiento de las contracciones uterinas.

Cuando las membranas se rompen en una fecha anterior al término del embarazo, existe la gran posibilidad de que se inicie el parto dentro de las 24 horas siguientes, posibilidad que es mayor

cuando mas se acerca la gestación a su término. Las infecciones intrauterinas que se presentan como consecuencia de la ruptura de las membranas o las infecciones exógenas como en el caso de la pielonefritis o la neumonitis, pueden desencadenar contracciones prematuras en particular si la mujer muestra un shock sistémico -- acompañado de fiebre; es probable que la relación entre infección y la iniciación de la contractilidad depende de la producción de prostaglandinas y en algunos casos, puede ser resultado de la acción de fosfolipasas bacterianas unidos a los fosfolípidos de la membrana. (5)

El trabajo de parto prematuro también se ha relacionado con trastornos crónicos degenerativos del tipo de diabetes e hipertensión; el parto prematuro en ocasiones, es producido por el obstetra (intrógeno) con base en una valoración razonable y detenida -- para el nacimiento del producto cuando existan indicaciones de -- índole materna, La peritonitis, la cirugía abdominal u otro traumatismo y el desprendimiento prematuro de placenta, ocasionan contracciones uterinas por la liberación de prostaglandinas por parte del tejido lesionado.

ANTECEDENTES DE MANEJO

Se debe señalar que todos los métodos empleados para inhibir la contractilidad del útero právido es tan antigua como lo es el deseo de estimulación, y el clínico ha sido consciente a lo largo del tiempo, de los enormes problemas que en obstetricia plantea la actividad del útero gestante cuando esta aparece intempestivamente, por lo que se ha dedicado a la búsqueda de un fármaco uteroinhibidor, en especial durante este siglo, habiendo constituido una experiencia decepcionante por el frecuente fracaso de los -- múltiples intentos para frenar la actividad del útero právido. Limitaremos a relatar los diversos fármacos supuestamente uteroinhibidores más destacados y en una forma somera comentaremos sus características, algunos de ellos han gozado de gran referencia en otro tiempo y aún siguen empleándose en los centros hospitalarios (11).

La meta que se busca con los tocolíticos en el parto prematuro es lograr por todos los medios inócuos que el feto tenga mayor madurez; los buenos resultados de diversos planes terapéuticos, -- se han definido en términos de la cesación de las contracciones uterinas durante un intervalo con la finalidad de diferir la expulsión del feto por algún tiempo con el objeto que el peso del feto alcance un nivel superior a los 2.500 kg.

1) Reposo en cama: Es uno de los métodos de fácil asequibilidad y barato, se coloca a la paciente en posición de decúbito lateral

ral izquierdo para disminuir la presión que ejerce el útero restante sobre los grandes vasos, aumentando el gasto cardíaco y evitando la compresión de la aorta con lo cual mejora la hipotensión de la arteria uterina. La disminución del trabajo muscular que permite el reposo, abate la necesidad de sangre oxigenada, como consecuencia aumenta el flujo uterino con lo que se logra una mayor oxigenación del miometrio que estabiliza las membranas lisocelulares y con ello una menor posibilidad de síntesis de prostaglandinas. (2)

2) Expansión volumétrica: La expansión rápida del volumen vascular del orden de 500 a 1000 ml. aumenta la corriente sanguínea en el útero lo que es útil para estabilizar las membranas de la decidua. Otra posibilidad es que la expansión volumétrica, disminuye la liberación de oxitocina de la neurohipófisis; los efectos adversos de la expansión volumétrica intravascular, son vistos en su mayor parte en mujeres con anomalías en el aparato cardiovascular o renal. (9)

3) Sulfato de magnesio: En la cesación de las contracciones uterinas por el sulfato de magnesio, se desconoce su mecanismo real, pero se tienen teorías de que el ion de magnesio probablemente establece competencia con el ion calcio dentro de la célula a nivel de la activación de la calmodulina en los conductos de la membrana operados por receptores en los sensibles a potenciales o por ambos mecanismos. La corriente sanguínea uterina es aumenta--

da por el sulfato de magnesio, como se ha demostrado por estudios efectuados en la mona rhesus, por medio de este mecanismo se estabilizan las membranas de los lisosomas siendo este un método más de uteroinhibición. El magnesio debe administrarse por vía parenteral siendo sus efectos secundarios más notorios en la frecuencia respiratoria, por lo que esta debe ser evaluada en forma periódica durante la administración del sulfato. Un antídoto rápido para contrarrestar la toxicidad por el magnesio es la administración intravenosa de gluconato de calcio. (8)

4) Etanol: Después de Fuchs y colaboradores, en 1969, señalaron la eficacia del etanol en el tratamiento del parto prematuro, se utilizó extensamente, incrementándose su uso cuando Slarnick y Fuchs (5) señalaron posteriormente sus resultados obtenidos en varios estudios de tipo prospectivo. El etanol probablemente actúa al suprimir la liberación de oxitocina de la neurohipófisis en la paciente gestante. El etanol cruza rápidamente la placenta y su efecto puede manifestarse en la hipófisis del feto; otro efecto tocolítico del etanol es la de evitar la liberación de agentes uterotónicos como las prostaglandinas y a la vez un efecto directo en el miometrio. El etanol se administra tanto intravenosa o por vía oral, sus efectos colaterales son cefalea, náuseas, vómitos, deshidratación, incontinencia urinaria y labilidad emocional; su eliminación se lleva a cabo en un término de 10 horas co-

mo promedio por lo cual es necesario disminuir proporcionalmente - la dosis de saturación y si se juzga necesario repetirla al término de 10 horas de haberse interrumpido. Debido a las complicaciones perinatales y los desagradables efectos adversos que origina, hacen que sea un producto poco atractivo para usarlo como agente - tocolítico.

5) Inhibidores de la prostaglandina: El empleo de un fármaco que inhiba directamente la formación de prostaglandinas uterotónicas a partir del ácido araquidónico, es una posibilidad atractiva en el tratamiento de las contracciones uterinas no deseadas, por tal razón Zuckerman (21), publicó un estudio a base de supositorios de - indometacina administrados a 50 mujeres embarazadas con parto pre término; en 40 de ellas cesaron las contracciones, por lo que hubo un gran entusiasmo para usar la indometacina en el tratamiento del parto pretérmino, este medicamento es usado aún en la actualidad - su mecanismo de acción es principalmente, alterando la producción de prostaglandinas en tejidos distintos de la decidua y las membranas. Sus efectos adversos tanto por vía rectal como oral: son alteraciones plaquetarias, úlcera gastrointestinal, enmascaramiento de infecciones por lo que Niebyl (21) sugiere revalorar los efectos - adversos producidos por la indometacina. Se sugiere la necesidad - de emprender nuevos estudios y modificaciones en el empleo de los inhibidores de la sintetasa de la prostaglandina.

6) Agentes beta simpaticomiméticos: Durante mucho tiempo se sabía de los efectos de las catecolaminas en la contracción uterina, se esclareció en grado importante cuando en 1948, Alquist pronunció la teoría de los receptores simpaticomiméticos, en relación al útero, la estimulación de los receptores alfa incrementa la actividad uterina, en cambio los receptores beta origina su relajación, Mas tarde en estudios con asignación aleatoria y testigos a largo plazo, se comprobó la eficacia de los agentes beta miméticos como agentes tocolíticos en el tratamiento de parto pretérmino, a la vez se incrementaron los conocimientos sobre los receptores al descubrir los receptores beta 1 y beta 2, observándose la actividad tocolítica deseada depende de los receptores beta 2, por lo que se ha sintetizado innumerables compuestos con el fin de cumplir la finalidad tocolítica de los receptores beta. La acción de los agentes beta 2 es mediada por la estimulación de la adenilicilasa de la membrana que incrementa el nivel cAMP intracelular disminuyendo así la concentración de calcio produciendo así un estado de hiperpolarización de la fibra. (19)

Los efectos secundarios se manifiestan en el aparato cardiovascular y en los trastornos metabólicos, por lo que durante su administración se debe obtener una minuciosa vigilancia de los signos vitales y trastornos relacionados con el metabolismo de la glucosa, insulina y potasio.

7) Inhibidores de la fosfodiesterasa: Los inhibidores de la fosfodiesterasa disminuyen la actividad uterina al actuar por mecanismos similares a los fármacos beta simpaticomiméticos, esto incrementa la concentración intracelular de cAMP, y con ello, disminuir la concentración de calcio, sin embargo, a diferencia de los beta simpaticomiméticos, la aminofilina integrante de los inhibidores de la fosfodiesterasa, no tiene efectos como agente tocolítico esencial, además de producir reacciones más severas en el sistema cardiovascular. (11)

ASPECTOS GENERALES DE LA NIFEDIPINA

La nifedipina, un derivado de la dihidropiridina fué sintetizada y desarrollada en los laboratorios de investigación de BAYER AG, República Federal de Alemania en 1969 por Albercht Fleckensten y su grupo de colaboradores. (4)

La nifedipina pertenece al grupo de los llamados calciobloqueadores, sus efectos farmacológicos son principalmente sobre las arterias coronarias, aumentando la irrigación del miocardio, mejorando de esa manera el balance energético, facilitando la labor cardíaca y en el sistema arterial periférico dilatando las arteriolas espásticas; también se encontró que en el útero inhibe las contracciones uterinas en pacientes dismenorréicas y de postparto.

Se absorbe en el tracto digestivo en forma rápida y segura; - sus efectos se inician de manera rápida y persistente no produciendo acumulación ni taquifilaxia (6).

La nifedipina a concentraciones sorprendentemente bajas, inhibe la entrada de iones calcio en las células de la musculatura lisa y cardíaca teniendo una excelente eficacia como calcioantagonista o inhibidor del canal lento del calcio.

Sus efectos repercuten en el músculo liso sobre el reclutamiento de excitación-contracción proporcionando al clínico una alternativa para que sea considerada por sus efectos en el flujo de calcio como un agente uteroinhibidor con aplicación sublingual u oral.

Química: La nifedipina pertenece a una nueva clase de substancias

cias desarrolladas a partir de la dihidropiridina tratándose de un éster dimetílico del ácido 4-(2'-nitrofenil)-2, 6-dimetil-1, 4-dihidropiridina-3, 5-dicarboxílico. (Fig. 4) Su forma empírica molecular es: $C_{17}H_{18}N_2O_6$. La nifedipina es una sustancia de color amarillo, de sabor amargo, no es soluble en agua pero sí fácilmente soluble en solventes orgánicos, es inestable bajo la luz ambiental por lo que su presentación tiene propiedades protectoras.

Farmacología: Su presentación es en cápsulas de 10 mg. para la vía oral y sublingual, posterior a su absorción por el tracto digestivo la nifedipina en su presentación oral, alcanza niveles terapéuticos en sangre a los 20 min. mientras que por la vía sublingual a los 3 o 4 minutos, su efecto máximo por ambas vías se calcula a los 30 min. persistiendo su efecto hasta por 4 hrs., siendo su vida media de 8 horas. Al entrar al torrente sanguíneo, la nifedipina se une a proteínas en un 90% y se metaboliza en forma total en el hígado eliminándose a través del sistema urinario. (7)

La nifedipina no tiene interacción con otras drogas y su toxicidad es mínima ya que en estudios realizados en la especie animal sobre todo en el ratón, se ha observado que la dosis letal es de 454 mg. por kilo de peso; en otras especies tolera hasta 250 mg. por kilo de peso, sin producir sintomatología tóxica. (6)

La tolerancia en los humanos frente a la nifedipina, según las investigaciones realizadas, reportan que es buena ya que --

los controles analíticos no mostraron señales de alteración patológica pero sus efectos secundarios subjetivos, como sensación de -- presión en la cabeza, rubicundez de cara y piel. La pesadez de ca -- beza es el efecto secundario mas frecuente, en un 4.5% de todos -- los casos, la rubicundez facial en un 3.1%, náuseas leves en un -- 2.1% y mareos en un 1.7%. (6)

Investigaciones acerca del efecto embriotóxico y teratogéno -- se llevaron a cabo en ratones, ratas y conejos bajo condiciones -- elegidas; los resultados obtenidos mostraron que dosis hasta de -- 100 mg. por kilo de peso en los primeros días de gestación fueron -- embriotóxicos, sin embargo, al ser administrado a término de la -- gestación, el efecto tóxico antes mencionado no se presenta. (7)

Mecanismo de acción: Los antagonistas del calcio actúan sobre -- la membrana celular, afectando el flujo de este ion que está aso-- -- ciado con el potencial de acción de la membrana.

Deberán recordarse algunas de las bases iónicas subyacentes -- en el proceso de despolarización de una membrana excitable donde -- el flujo aniónico-catiónico tras membrana, ocurre a través de can -- les rápidos para el sodio y lentos para el calcio y potasio, en es -- tos últimos se hace evidente la acción del fármaco. (4)

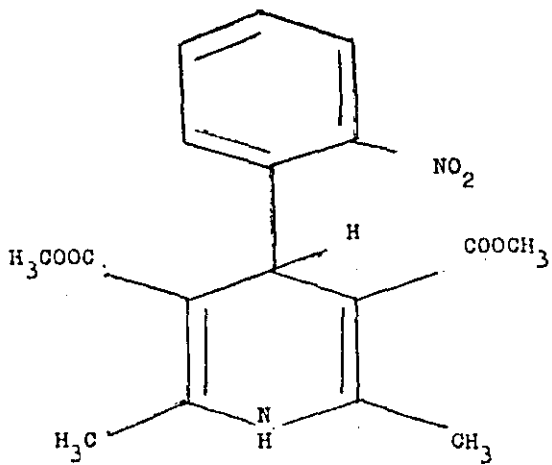
Cuando la concentración de iones calcio libres alcanzan cier -- to nivel se activa una proteína conocida como calmodulina y a su -- vez, activa la cinasa de cadena ligera de la miosina; esta enzima

nace que las proteínas contráctiles miosina y actina, interactúen y produzcan una contracción muscular. La fuerza de la contracción, y la contractilidad y el estado inotrópico dependen de la cantidad de iones calcio que lleguen a las dos proteínas contráctiles. También tienen relación con las características del potencial de acción tales como la velocidad del ascenso de la despolarización inicial, y su altura, duración y área. (6)

Los canales dependientes del voltaje a través de los cuales entra el calcio a la célula son específicos del calcio. Sin embargo hay otro tipo de canal a través del cual entra el calcio a la célula; se sabe poco acerca de los mecanismos de control pero se conoce su respuesta a la activación de receptores específicos por ejemplo, receptores alfa-adrenérgicos o serotoninérgicos.

Diferentes antagonistas del calcio, se fijan a diferentes sitios en el canal del calcio dependiente del voltaje, pero no tiene ningún efecto sobre iones de calcio intracelular o del canal operado por receptores. (4)

FIG. 4



ESTRUCTURA DE LA NIPEDIPINA

MATERIAL Y METODO

El presente estudio pertenece a una fase de investigación farmacológica clínica. El diseño experimental fué simple, abierto y controlado. Se estudiaron 24 pacientes detectadas en el departamento de urgencias de gineco-obstetricia del Hospital General Tacuba, con el diagnóstico de amenaza de parto prematuro, se tomó como criterios de inclusión en el presente estudio que la paciente contara con una cronología de gestación razonablemente probada, es decir, no existieran dudas respecto a la fecha de la última menstruación, correlacionándose la edad gestacional por menorrea con ultrasonido; un período de gestación entre 28 y 36 semanas que presentaban contracciones uterinas, una o mas en 10 minutos con duración de 30 segundos o mas; la edad de las pacientes oscilaba entre los 20 y 35 años sin antecedentes personales patológicos como enfermedades crónicas degenerativas del embarazo.

A todas las pacientes se les canalizó con solución salina, se les tomaron signos vitales, practicándose valoración obstétrica para determinar el índice tocolítico según Baumgarten, siendo aceptadas solo aquellas pacientes con un índice tocolítico menor de 4, excluyéndose las que presentaban edad gestacional incierta, ruptura prematura de membranas, datos de desprendimiento prematuro de placenta, malformaciones fetales, muerte fetal y enfermedades maternas subyacentes del tipo cardiovascular y metabólicas.

De las pacientes estudiadas, 12 eran primigestas y 10 múltiples

ras, a las cuales se les informó su tratamiento a seguir.

Las pacientes fueron puestas en reposo, en una posición de de
cúbito lateral izquierdo, administrándose 500 cc. de solución salina
intravenosa en forma rápida, al término de la solución se les -
administró por vía sublingual 20 mg. de nifedipina como dosis de -
impregnación, monitorizándose la dinámica uterina en forma externa
(palpación) evaluándose de una + a ++ según su intensidad. A los -
30 minutos se administró nuevamente 10 mg. de nifedipina por vía -
sublingual como dosis de mantenimiento, valorándose los condicio-
nes obstétricas (frecuencia cardíaca y cambios en la dinámica ute-
rina), así como el estado general de la paciente; con la finalidad
de determinar efectos colaterales o intolerancia al medicamento; a
los 60 minutos de haberse iniciado la administración del fármaco,
se procede a una revaloración del caso, practicándose a todas las
pacientes un electrocardiograma y obtención de sangre para la de-
terminación de electrolitos séricos. En base al reporte de los re-
sultados de estos estudios, se continúa con 10 mg. de nifedipina a
los 90 y 120 minutos. Posteriormente en base al grado de abolición
de las contracciones uterinas, se continúa la administración de nifi
fedipina de 10 y 20 mg. cada 4 horas de acuerdo a la tolerancia y
dinámica uterina, durante 24 horas, después de este tiempo se con-
tinúa la dosis de 10 mg. cada 6 horas por vía oral durante 72 hrs.

Los casos en que se logró la uteroinhibición expresaron con --

indicaciones precisas para continuar su revisión cada semana por -
la consulta externa hasta la resolución de su embarazo.

Se tomó como criterio de respuesta adecuada, la prolongación
del embarazo por más de una semana, considerándose como fracaso la
persistencia de la dinámica uterina con progresión de las modificaci
ciones cervicales.

A los productos de las pacientes en estudio se les practicó -
examen clínico pediátrico completo con valoración de Apgar a los 5
y 10 minutos.

RESULTADOS

En el grupo de las 24 pacientes estudiadas observamos que la edad menor fué de 20 años y la mayor de 34 con una media de 26 años, encontrándose una mayor frecuencia en la amenaza de parto prematuro entre los 25 y 28 años que comprendió 10 casos (41.6%). Cuadro 1

Por lo que respecta al número de gestaciones se observó que 12 pacientes (50%) eran primigestas, 9 (37.5%) con antecedentes de 2 a 5 gestaciones y solo 3 de los casos (12.5%) con 6 o más embarazos anteriores. Cuadro 2

De los casos que formaron parte del estudio realizado, en 7 de ellos (29.2%) hubo fracaso al efecto uteroinhibidor de la nifedipina, en los que los cambios cervicales y la dinámica uterina fueron progresivos, no así en 17 casos (70.8%) en que se logró abolir las contracciones uterinas. Cuadro 3

En cuanto a su cuadro etiológico posible desencadenante de la dinámica uterina, se encontró que 7 de las pacientes eran portadoras de infección de vías urinarias y 3 con embarazo gemelar, el resto sin causa aparente. En las 24 pacientes tratadas se encontró que la relación dosis efecto presentó disminución e intensidad en las contracciones uterinas, en 8 de ellas (33.3%) a los 60' y 9 más -- (37.5%) a los 120', Cuadro 4, en las 7 restantes (29.1%) su dinámica uterina no se modificó, presentando a la vez cambios cervicales por lo que hubo que administrar uteroinhibidores del tipo de la terbutalina por vía IV. como alternativa en el manejo.

A las pacientes en las cuales se logró la uteroinhibición, se

modificó el esquema de horario del fármaco y fueron revaloradas con respecto a su condición obstétrica continuando su manejo en medio hospitalario siguiendo el protocolo del estudio.

Los electrocardiogramas llevados a cabo en los pacientes posterior a la administración del fármaco, a los 60 min. no mostraron cambios, los niveles séricos de sodio, potasio y calcio tomados estos a tiempo similar, no manifestaron cambios significativos.

Las cifras tensionales basales registradas por el método auscultatorio, presentaron una media de 110-72 con modificaciones durante los 120 min. en la mayoría de los casos en los cuales se administró la nifedipina con una variante media de 15 mm. de mercurio de la diastólica registrada en forma basal. Cuadro 5

Las manifestaciones de efectos de intolerancia al fármaco se presentaron en 11 de los pacientes, tales como oleadas de calor y cefaleas, pero fueron en forma transitoria por lo que no se tomaron medidas y continuaron con el manejo.

La prolongación de los embarazos concluyó en un 60% después de la semana 37 y en un 40% en periodo pretérmino.

En forma global porcentual, se logró la prolongación del embarazo en un 25% una semana (4 casos), en otro 25% dos semanas y el 50% restante (8 casos) más de dos semanas. Los embarazos concluyeron, 5 por cesárea y el resto por vía vaginal; el Apgar calificado a los 5-10 minutos fué superior a 8 en un 76% de los productos y su

periores a 6 en un 24%, durante el examen pediátrico no hubo manifestación morbosa en el producto atribuible a la administración -- del medicamento en estudio, el 72% de los productos nacieron con -- peso adecuado a su edad gestacional con un peso promedio de 2.500 -- kg. siendo el más bajo de 1.700kg. Se hace notar que en un 70% -- las nacientes presentaron hipotonía uterina por lo que su manejo se llevó a cabo de uterotónicos ergonóvnicos.

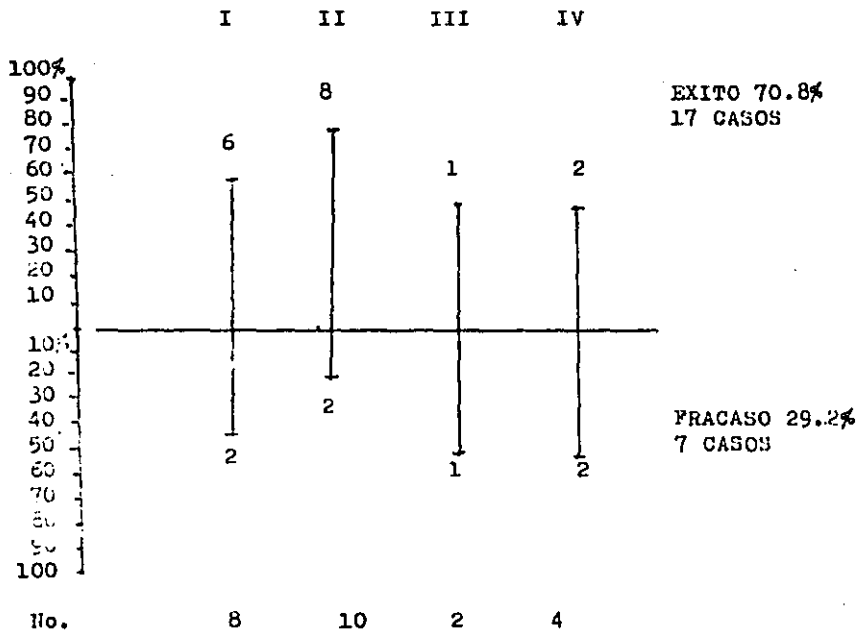
CUADRO 1

EDAD DE LAS PACIENTES	No. DE CASOS
MENORES DE 19 AÑOS	0
DE 20 A 24 AÑOS	8 (33.3%)
DE 25 A 28 AÑOS	10 (41.6%)
DE 29 A 32 AÑOS	4 (16.6%)
DE 33 Y MAS	2 (8.3%)
TOTAL	24

CUADRO 2

NUMERO DE GESTACIONES	No. DE CASOS
PRIMIGESTAS	12 (50%)
GESTAS II A V	9 (37.5%)
GESTAS VI O MAS	3 (12.5%)

CUADRO 3
INDICE DE BAUMGARTEN



RELACION DOSIS-EFECTO SEGUN LA DINAMICA UTERINA

DOSIS EN MG.					
DINAMICA UTERINA	20 mg.	10 mg. 30'	10 mg. 60'	10 mg. 90'	10 mg. 120'
0	7	6	3	2	1
+	8	7	5	4	1
++	9	9	8	5	5
TOTAL	<u>24</u>	<u>22</u>	<u>16</u>	<u>11</u>	<u>7</u>

CUADRO 4

TENSION ARTERIAL MEDIA

TIEMPO	T.A. \pm DESVIACION STANDARD	SIGNIFICANCIA
30'	104.4 \pm 4.7	p 0.001
60'	98.0 \pm 3.4	p 0.001
90'	84.8 \pm 5.4	p 0.001
120'	90.4 \pm 7.4	p 0.001

CUADRO 5

COMENTARIO

Creemos que el uso de la nifedipina por vía sublingual para la acción terapéutica tocolítica contra la prematuridad con la finalidad de abatir el número de niños con peso inferior al peso promedio así como disminuir secuelas del tipo neurogénico, justifica su reconocimiento como una más de las drogas nuevas en la terapéutica diaria para el manejo de amenaza de parto pretérmino en sus etapas iniciales.

El efecto uteroinhibidor inmediato apreciable por la disminución de la dinámica uterina, se observó a los 60 minutos en un 33% de los casos tratados, (8 pacientes).

El efecto uteroinhibidor de la nifedipina, según su relación dosis-efecto, presentó una disminución en la frecuencia de la contractilidad uterina en 8 de los 17 casos a los 60', los 9 restantes con abolición de la dinámica uterina a los 120' después de la administración del fármaco; en los 7 casos considerados como fracasos, se usaron como una segunda alternativa, fármacos uteroinhibidores del tipo de los beta miméticos.

La tolerancia al medicamento fué buena ya que no se encontraron cambios significativos en los parámetros clínicos materno-fetales, mientras que los efectos colaterales ocasionados por el fármaco fueron de tipo leve y transitorio y se manifestaron en la mayoría de los pacientes, no obligaron a la suspensión del medicamento, sin embargo hay que tomar en cuenta que en for

ma ocurrencial, puede haber repercusión importante en el sistema vascular y electrolítico.

Las pacientes en las que se usó con éxito la nifedipina, al cambiaron una prolongación del embarazo por 7 días lo que permitió el nacimiento de productos después de las 33 semanas en un 25% de los casos, en otro 25% la maduración del embarazo fué de 2 semanas y el 50% de las pacientes mas de dos semanas.

Tomando en cuenta la farmacocinética de la nifedipina sobre la fijación de las proteínas plasmáticas, en un 90% el paso transplacentario es menor en comparación con otros fármacos uteroinhibidores usados en la actualidad, los cuales ocasionan efectos adversos de consideración en el sistema cardiovascular en el binomio materno-fetal.

Concluimos que el uso de la nifedipina por vía sublingual y posteriormente por vía oral usado como fármaco uteroinhibidor, basado en la hipótesis de que por ser antagonista del calcio y alcanzar niveles séricos en forma rápida, es capaz de disminuir y abolir las contracciones uterinas, y por lo tanto puede ser usado en el manejo de la amenaza de parto pretérmino en sus etapas iniciales, sobre todo cuando el índice tocolítico según Baumgarten es menor de 4 la respuesta se presenta en forma inmediata.

Por último es importante tomar en consideración que la administración de la nifedipina a dosis elevadas en animales (ratón

y gato) predispone a efectos embriotóxicos y teratógenos sobre todo cuando este medicamento se administra en etapas iniciales de la gestación; aunque en la actualidad no existen pruebas al respecto, en su uso en humanos , es necesario tomar en consideración estos efectos durante su administración.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Garfield R.E.; Control de la función miometrial en los pretérminos frente a los partos a término., Clin. Obst. Ginec. ESALSA, S.A. 1984.
- 2.- Casey M.C., Mc Donald PC; Endocrinología del parto pretérmino. Clin. Obst. Ginec. ESALSA, S.A. 1984.
- 3.- Garfield R.E., Puri CO, Chappo AL; Endocrinología, cambios en la función y estructura en el útero durante el parto pretérmino., Am. J Obst. Ginec. 1982; 142:21
- 4.- Guyton A.G.; Contracción del músculo liso. Fisiología médica, Salvat Editores, S.A.
- 5.- Johnson J.w.C, Dubin N.H. Prevention of preterm labor. Clin. - Obst. Gynec. 23:1 Harper and Row, Publishers, inc. 1980.
- 6.- Ebner, F. and Donath M.; Mode of action and efficacy of nifedipine., Bayer A.G., Pharma-Research Centre, Adalat Symposium, 1980.
- 7.- Kroneberg, G. and Krebs R.; Pharmacology of nifedipine, Adalat Symposium, 1980.
- 8.- Chávez R. I.; Calciobloqueadores o antagonistas del calcio, - Arch. Inst. Cardiol. Mex. 52:259 Mayo Junio, 1982.
- 9.- Toro C, R.J.; La hidratación como tocolítico. Ginec. Obstet, Mex. 1987; 55:308-313.
- 10.- Fernández, A.J. ; Acción tocolítica de la nifedipina, un antagonista del calcio. Ginec. Obstet. Mex. 1987. 55:8-15
- 11.- Yemini. M ; Prevention of premature labor by 17 α hidroxiprogesterone caproate. A M J Obstet Ginecol. 1985. 1:574-576.

- 12.- Csapo, A.I.; Deactivation of the uterus during normal and premature labor by the calcium antagonist nifedipine., Am J Obstet Gynecol, 1982 Mar. 1:142 (5): 483-491.
- 13.- Rush, R.W; The management of preterm labour with intact membranes. S Afr. Med. J 1980 Oct. 25; 58 (17) : 687-9.
- 14.- Ulmsten U; Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist Arch, Gynecol 1984; 236 (2): 69-72.
- 15.- Ulmsten U; Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch Gynecol, 1980 Jan; 229 (1): 1-5.
- 16.- Kaul, A.P.; The management of preterm labor with the calcium - channel-blocking agent nifedipine combined with the beta-simetic terbutaline. Bruc, Intell Clin. Pharm, 1985 May 19; 19 (5) 369-71.
- 17.- Golichowski, A.F.; Tocolytic and Hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. Am J Obstet Gynecol, 1985 Apr 15; 151 (8): 1134-40.
- 18.- Abel N.B.; Comparison of nifedipine and diltiazem with salbutamol for prevention of preterm delivery in the overlectomized, dextrogen treated late pregnant rat. J. Reprod Fertl, 1980 Jul; 77 (2): 559-68.
- 19.- González G, César. Terbutalina en la amenaza de parto pretérmino. Ginec. Obstet. 1980, Mex. 48:27-35.
- 20.- Silverman, Frank. Significado clínico y biológico de la tocodinamometría; Medical Center, New York. 1964.
- 21.- Zuckerman., Lubin N.H. Prevention of preterm labor. Clin. Obst. Gynec. 23:1 Harper and Row, Publishers, inc. 1980.