

11219
F12
209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

AMENAZA DE PARTO PREMATURO:
MANEJO CON FENOTEROL EN LA
PACIENTE AMBULATORIA.

D. López Mateos

8 Feb. 1988
V.O. R.

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título en:
La Especialidad de Ginecología y Obstetricia
p r e s e n t a

DR. JORGE HUMBERTO ROJAS CORREU



ISSSTE

Hospital Regional
"Lic. Adolfo López Mateos"
I. S. S. S. T. E.

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pag.
- INTRODUCCION	
- ASPECTOS GENERALES-----	1
- ENDOCRINOLOGIA DEL PARTO PRETERMINO-----	4
- EPIDEMIOLOGIA DEL PARTO ANTES DEL TERMINO---	8
- DIAGNOSTICO DE PARTO PRETERMINO-----	11
- INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES PARA LA INHIBICION DEL PARTO PRETERMINO-----	13
- METODOS DE INHIBICION-----	15
- MATERIAL Y METODOS-----	24
- RESULTADOS-----	27
- COMENTARIO-----	34
- CONCLUSIONES-----	36
- BIBLIOGRAFIA-----	37-39

INTRODUCCION:

A pesar de los grandes avances en la obstetricia clínica, el parto prematuro continúa siendo una de las causas principales de mortalidad perinatal. En la primera mitad del siglo XX, se consiguieron muchos éxitos al reducir la incidencia de la mortalidad materna atribuible a las secuelas de la hemorragia, infecciones y toxemia.

Durante las últimas décadas, el foco de atención se había fijado en la supervivencia de los fetos de alto riesgo y los neonatos a través del cuidado clínico intensivo durante el período perinatal.

Más recientemente el interés ha cambiado para asegurar unos resultados más diversos del embarazo y proporcionar un nuevo y mejor ambiente intrauterino para el feto en desarrollo.

Está claro que la disminución en las tasas de mortalidad infantil dependerán de la reducción de la incidencia de los niños de más bajo peso al nacer y los nacimientos preterminos. El parto pretermino como responsable de mortalidad perinatal ha dado lugar a gran número de esfuerzos para su prevención y tratamiento.

En estos últimos años también se ha dirigido la atención a los mecanismos farmacológicos de inhibición de la contractilidad uterina, pero a pesar de esto, ninguno de los agentes farmacológicos a nuestro alcance es el agente farmacológico perfecto para inhibir la contractilidad. Actualmente se ha visto que una de las mejores maneras de combatir la incidencia de parto pretérmino es mediante su prevención. Un análisis de los--- factores de riesgo conocidos relacionados con su aparición, proporcionarán las oportunidades para un programa específico de actuación. Aunque algunos determinantes de los embarazos patológicos dejan poca oportunidad para la mejoría, otras pueden tratarse con eficacia, particularmente cuando son identificados en la gestación precoz. El control de la gestación y de las complejas interacciones bioquímicas y endocrinológicas-- que señalan el comienzo del parto están en investigación.

El uso del índice tocolítico permite evaluar, desde su inicio, las posibilidades de éxito de lograr una--- disminución importante de la contractilidad uterina, de acuerdo a las condiciones obstétricas (cuadro II)

INDICE TOCOLITICO

	0	1	2	
ALTURA DE LA PRESENTACION	LIBRE	ABOCADO	ENCAJADO	
BORRAMIENTO CERVICAL	FORMADO 	EN PERIODO DE BORRAMIENTO 	BORRADO 	
CONTRACCIONES UTERINAS	SIN CONTRACCIONES	< 1 EN 10 min.	> 1 EN 10 min.	
DILATACION CERVICAL	SIN DILATACION	DILATACION < 2 cm.	DILATACION > 2 cm.	
EXPULSION DEL TAPON MUCOSO	SIN EXPULSION	EXPULSADO SIN SANGRE	EXPULSADO CON SANGRE	
			TOTAL	

GRABIN II

Los datos proporcionados por la paciente en relación a la frecuencia de las contracciones uterinas es de gran valor; más de cinco contracciones por hora puede ser un dato para apoyar el uso de sustancias útero-inhedoras de manera preventiva.

La razón de este trabajo es buscar un medicamento que posea una acción útero-inhedoras más fuerte y sostenida con menos efectos colaterales indeseables.

El Fenoterol, 1-(3-5-dehidroxifenil)1-hidroxi-2-(2-hidroxifenil) isopropilaminofenol, es un betamimético derivado del sulfato de orciprenalina, potente útero-inhedor cuya farmacología del medicamento ha sido ampliamente documentada, utilizado en otros países en el tratamiento del sufrimiento fetal agudo intraparto y en el tratamiento del parto pretermino. (17,18,19,20)

ASPECTOS GENERALES

FISIOLOGIA DEL UTERO:

Se considera de vital importancia incluir dentro de las generalidades de este trabajo el tema de la Fisiología del útero, ya que con ello podrán entenderse los mecanismos que controlan el embarazo y los mecanismos que decencadenan el trabajo de parto.

En la bibliografía del siglo XX abundan las hipótesis que tratan de explicar el control del embarazo, el inicio del trabajo de parto y el mecanismo del parto en animales y humanos, pero ninguno ha recibido aceptación universal.

EL MIOMETRIO

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 varias especies, los haces musculares--- presentan diferentes grados de organización en capas--- circulares y longitudinales. 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 funcional de la actividad uterina y, por ende, 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 en el núcleo para el complejo receptor-hormona. Por acción de los estrógenos, las fibras se hipertrofian enormemente y se dilatan, en parte, 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 de 5 a 7 micras por 150 a 300 micras.

Inmediatamente debajo de la membrana hay muchas mitocondrias pero no tan numerosas para un tejido metabólicamente muy activo.

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 proteínas 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 dependen de las conexiones entre las fibras. Entre éstas existen uniones estrechas o sitios de baja resistencia, que explican las conexiones de una con otra. Este número de sitios especializados aumentan con el parto. Las fibras del miometrio presentan la característica tanto de producir como de responder a ciertos agentes humorales. El estiramiento es un potente estímulo para la contracción. La importancia de que las fibras musculares trabajen junto con el tejido conectivo deriva de que el parto sólo es posible si las fibras del miometrio están íntimamente ligadas a la matriz del tejido conectivo de soporte.

Por lo que se sabe de 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 ATP.

La hidrólisis del ATP es una función enzimática del complejo actomiosina, regulado por moléculas de troponina. La contracción depende de los iones de calcio en el citoplasma; el calcio actúa induciendo cambios de conformación de la troponina, que permite actuar a la ATPasa-

de la actomiosina.

MECANISMO DE ACCION DE LA OXITOCINA

Algunos resultados sugieren que antes del parto aumentan el número de receptores a la oxitocina en animales de experimentación, pero esto no explicaría el incremento tan notable de la excitabilidad uterina, Observaciones en vivo indican que, tanto los cambios de sensibilidad como el desarrollo de actividad espontánea, suceden 24 hrs. antes del parto, y se deben a la disminución de la concentración plasmática de progesterona. La forma en que la oxitocina interviene en la contracción uterina es facilitando la entrada de Ca.

ENDOCRINOLOGIA DEL PARO PRETERMINO

Casi todos los modernos investigadores de los mecanismos que están implicados en el comienzo del parto creen que el feto controla su propio destino y que normalmente el feto comunica con su madre mediante una señal que le lleva a su nacimiento a tiempo. De los resultados-- de los estudios hechos por muchos investigadores, se ha llegado a comprender que las prostaglandinas ocupan un papel central en el mecanismo por el cual el parto aparece en muchas, si no en todas, las especies de mamíferos al igual que en los pájaros.

Actualmente de igual manera muchos investigadores están buscando un mejor entendimiento de los mecanismos por los cuales las hormonas esteroideas:estrógenos,progestagenos y cortisol,actúan para regular el proceso de la madurez fetal y la formación de prostaglandinas,así--- como la sensibilidad de los tejidos maternos a la señal fetal. Y aunque parece haber sido más para algunos obstetras que para los bioquímicos y fisiólogos,casi-- todos los investigadores han abandonado la teoría de-- que la oxitocina desencadena el parto. Y valoran su-- importancia después del parto en la salida de la placenta,la contracción del útero,y por lo tanto la prevención de la hemorragia puerperal.

Liggins a realizado una serie de estudios en la oveja gestante y su feto y ha visto que el comienzo del-- parto ocurre normalmente sólo cuando el hipotálamo fetal,la hipófisis fetal,las cápsulas adrenales fetales, y la placenta son funcionales.La lesión de cualquiera de estas estructuras se ha visto que cursa con una gestación prolongada. Se ha visto de igual manera que existe un aumento del cortisol fetal anunciando el comienzo-- inminente del parto. El cortisol producido en la cápsula adrenal fetal,actúa en la placenta aumentando la activi-

dad de la,17-20 desmolasa y la aromatasa, las cuales sirven para disminuir la formación y secreción de progesterona placentaria y un aumento en la formación de estrógenos placentarios y su secreción.

En el feto humano existen tres prototipos de gestación-prolongada, la ocasionada por fetos anencefalicos, con hipoplasia adrenal y la deficiencia de la sulfatasa placentaria. El cuadro más común relacionado con estas anomalías es la producción disminuida de estrógenos. Así, en los fetos humanos, como en los fetos bovinos y de ovejas la formación de estrógenos placentarios tiene una importancia central en el comienzo del parto. Esta asociación puede estar mediada por la acción de los estrógenos para elevar la producción de prostaglandinas, ya que este tipo de asociación entre la formación elevada de estrógenos y la formación elevada de prostaglandinas ha sido demostrada en muchos estudios.

En la mujer embarazada, se ha demostrado que la PGE2 y PGF2A provocan contracciones miométricas en cualquier estadio de la gestación después de su administración--por diversas vías, que incluyen la instilación en el líquido amniótico, infusión intravenosa, y la inyección-extraovular, además, la administración de la PGE2 y la--

PGE conduce a un reblandecimiento y borramiento cervical

Por otro lado la administración de inhibidores de las prostaglandinas a una mujer embarazada prolonga su gestación suprimiendo el parto prematuro. Los niveles de prostaglandinas y metabolitos en el plasma materno y en el líquido amniótico aumenta durante el parto. Esto significa que una definición de la regulación en la formación de las prostaglandinas es importante para identificar el mecanismo por el cual el feto y la madre se comunican sobre la aparición y el mantenimiento del parto a término. Además, se cree que el tejido que origina las prostaglandinas en el líquido amniótico puede tener gran importancia para definir el mecanismo por el cual se inicia el parto.

Es probable que las membranas fetales sean importantes en la regulación del momento del parto, debido a que alteraciones en el buen estado de las membranas fetales como rotura, infección y oligohidroamnios comúnmente conducen a un parto prematuro y una producción elevada de prostaglandinas. Se ha pensado de igual manera que el feto puede hacer una señal a su madre mediante una sustancia que entre en el líquido amniótico y que tiene acceso al amnios

Como al término, el líquido amniótico consta principalmente de orina fetal, se ha investigado recientemente la posibilidad de que esta señal surja del riñón fetal y entre en el líquido amniótico mediante la orina fetal.

Se ha descubierto que la orina fetal o adulta estimula la formación de prostaglandinas mediante unos microsomas preparados a partir de vesículas seminales bovinas, se ha

descubierto de igual manera la presencia de una sustancia de origen proteico en la orina fetal, proveniente del riñón, la cual estimula la formación de PGE₂, la cual es estable al calor, y actúa de modo dependiente de la concentración y del tiempo y sobre un tejido específico. El mecanismo mediante el cual este factor regula la síntesis de PGE no se ha definido.

EPIDEMIOLOGIA DEL PARTO ANTES DEL TERMINO

El término de prematuro es arbitrario. Como el peso es una medida objetiva, mientras que la edad gestacional es casi siempre subjetiva, el peso suele usarse con más seguridad en estudios epidemiológicos. Gruenwald fué el primero en sugerir que muchos de los bebés llamados prematuros por su peso, eran bebés a término, sólo con un crecimiento retardado. La Organización Mundial de la Salud, en 1969, recomendó que, en el lugar del peso, se definiera como pretérmino el parto que sucede antes de las 37 semanas. Sin embargo, usar sólo la edad gestacional, como recomienda la OMS, trae consigo problemas, pues si la edad gestacional se calculara con defecto, los bebés resultarían prematuros.

Por lo que desde 1967 Yerushalmy, sugirió que los recién nacidos se clasificaran según el peso al nacer y la edad

gestacional. Por lo que se define como prematuro a los bebés con edad gestacional mayor de 20 sem. y menor de 37sem. y con peso al nacer mayor de 500grs. y menor de 2,500g.

El trabajo de parto prematuro se ve influenciado por gran variedad de factores, por lo que en este capítulo sólo se mencionarán superficialmente, haciéndose una revisión más profunda en el capítulo de prevención del trabajo de parto prematuro.

RAZA: Se ha visto que las mujeres de raza blanca tienen partos prematuros en menor porcentaje que las mujeres de otras razas en una proporción de 3.4 y 3.6% en comparación de un 7%.

EDAD: La mayor frecuencia de parto prematuros corresponden a las edades comprendidas entre los 12 y 15 años, siendo la menor frecuencia en las edades de 25 y 29 años.

CLASE SOCIAL: Existen varios estudios los cuales concuerdan en que el medio socioeconómico juega un papel importante como factor de riesgo en el parto prematuro, reportándose frecuencias que van de un 67 a un 84% en mujeres de bajos recursos, en comparación con las mujeres de la consulta "particular".

ESTADO MATRIMONIAL: Entre las madres solteras, el riesgo de parto prematuro se reporta hasta de un 90% mayor que entre las casadas.

HABITOS Y MEDICAMENTOS: Meyer indicó en un amplio estudio que las mujeres fumadoras y tomadoras de café presentaban una mayor frecuencia de partos prematuros, y de igual manera presentaban placentas mas pequeñas y hay mayor número de desprendimientos de placenta, de placentas previas y de rotura precoz de membranas.

ANTECEDENTES DE ABORTOS Y PARTOS PREMATUROS: Las mujeres con dichos antecedentes están mas predispuestas a presentar partos prematuros.

ANTECEDENTES DE SANGRADOS: Los antecedentes de placentas previas o desprendimiento de placenta se acompañan de un mayor riesgo de partos prematuros.

ENFERMEDADES MEDICAS Y QUIRURGICAS: La mayoría de las enfermedades sistémicas repercuten sobre el embarazo. Las enfermedades pulmonares aumentan al doble la frecuencia.

Las enfermedades Hepáticas incrementan al triple la incidencia. Otras enfermedades que aumentan la frecuencia son las cardiopatías .Diabetes M., enfermedades Renales, Pielonefritis, y enfermedades del aparato genital Interno.

ANOMALIAS CONGENITAS DEL FETO 6%.

RIESGOS YATROGENOS 3%. La inducción electiva fue causa de parto prematuro en forma rara, pero a la cesárea electiva y repetida le correspondió una frecuencia del 3% de todos los partos prematuros.

OTROS RIESGOS: Riesgos atribuibles a la rotura espontánea de las membranas fue del 26%. El papel de las infecciones genitales sobre el parto prematuro queda todavía por determinar. Las infecciones corioamnióticas pueden acompañarse de parto prematuro. Las infecciones micóticas del cuello del útero son más frecuentes en mujeres que presentan P. Prematuro, de igual manera las infecciones por Listeria monocytogena es rara, pero puede complicar un parto prematuro. (1,2,4,5,6,8,9,13)

DIAGNOSTICO DE PARTO PREMATURO

Puesto que las causas del trabajo de parto prematuro se desconocen casi por completo, el diagnóstico es muy difícil, o se hace después de presentar la dilatación del cuello uterino. Por lo que muchas mujeres llegan al trabajo de parto irreversible. De igual manera puede suceder que a mujeres que no presentan trabajo de parto prematuro se les administren fármacos tocolíticos potentes que pueden tener efectos colaterales indeseables. Por lo que el obstetra debe diferenciar lo que es un trabajo de parto verdadero de un falso trabajo. De igual manera debe valorar adecuadamente cuando es más peligroso dejar evolucionar un embarazo o un trabajo de parto prematuro.

El parto se define clásicamente como el proceso de bomiento y dilatación del cuello úterino, que se inicia con

las contracciones uterinas y que acaba con el parto. Durante el parto, la dilatación y el descenso del feto ocurren de manera progresiva, como se observa en los registros gráficos (7)

En algunos simposios sobre T.P. Prematuro se han indicado algunos criterios mínimos para el diagnóstico de parto prematuro en fase temprana; 1.- Contracciones uterinas con intervalos de 10 min o menos, y 2.- Borramiento y dilatación progresiva del cuello entre dos exploraciones.

En base a estos criterios, se ha podido demostrar que los farmacos tocolíticos interrumpían el parto prematuro y--podían llegar a prolongar el embarazo (12)

Lo que llama la atención es que un 33-59% de mujeres---con sospecha de parto prematuro, éste cesó espontáneamente con reposo en cama, suero endovenoso y tratamiento inespecífico . (11,12)

Por otra parte, el cese espontáneo de parto prematuro no debe tomarse como parto falso. Retrospectivamente se ha confirmado que el parto prematuro con mucha frecuencia--no se diagnostica por la presencia de un parto falso y--en efecto sólo un 25-50% de mujeres con contracciones---uterinas regulares llegarán a tener un parto prematuro.

En conclusión el diagnóstico diferencial entre trabajo de parto prematuro y falso es extremadamente difícil, y--en general se hace después de observar la evolución.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES PARA LA INHIBICION DEL PARTO PREMATURO

Debido a la frecuencia tan elevada de mortalidad perinatal atribuible al bajo peso de los bebés, se han hecho muchos intentos para inhibir el parto prematuro. Pero se ha señalado que aun con el mejor inhibidor uterino la máxima-reducción posible de parto prematuros sería sólo de 15-20% porque en muchas mujeres el tratamiento no está indicado (

14) La rotura precoz de membranas es causa frecuente de parto prematuro, y la gran mayoría de los obstetras consideran que la inhibición del parto está contraindicada por el riesgo de infección. En el trabajo de Zlatnik, otras-contraindicaciones son dilatación mayor de 4cm., parto inminente, embarazos múltiples, hemorragias en el tercer trimestre, retraso del crecimiento intrauterino, inmunización-anti-Rh y preclampsia (14). Sin embargo, en partos gemelares, se ha podido inhibir con éxito un parto prematuro; algunas de las contraindicaciones mencionadas pueden considerarse relativas.

La mayoría de las autoridades en este campo están de acuerdo de que deben reunirse ciertas condiciones antes de inhibir un parto prematuro: Desde luego el feto debe estar vivo, las membranas íntegras, y la dilatación no mayor de 4cm. Debe buscarse cualquier signo de infección intrauterina, determinando la temperatura y mediante un examen

de sangre y cultivo de líquido amniótico. En caso de disminución del riego sanguíneo placentario-fetal como en la hipertensión arterial o la Diabetes Sacarina, resulta discutible el tratar de inhibir un parto prematuro. Ante todo tratamiento con inhibidores uterinos, es muy importante determinar si el parto comporta un peligro para el feto. La edad hasta la cual hay que inhibir el parto varía según la literatura, de las 20 a las 35 sem., y con peso-fetal calculado entre 500 y 2000grs.

INHIBICION DEL PARTO PREMATURO.

Los agentes que inhiben la contracción del músculo liso actúan a diferentes niveles de las vías de inducción de la contracción. En muchos casos su efecto es prevenir el aumento de calcio libre citoplasmático. Acompañando a--- estos efectos, los agentes pueden interferir directamente con la interacción de los agentes contráctiles con receptores específicos (antagonistas directos) o pueden actuar evitando la liberación o síntesis de agonistas contráctiles. Otros agentes actúan en la forma más general, previniendo la entrada de calcio voltaje-dependiente o sustituyendo la entrada de calcio durante la depolarización.

Algunos agentes no previenen la entrada de calcio, pero estimulan la síntesis de lugares de unión del calcio--- intracelular o aumentando la avidéz del calcio para unirse a estos lugares, evitando así la entrada de calcio co-

como resultado de un incremento en el calcio libre intracitoplasmático. Puede actuar de igual manera inhibiendo a la miosinquinasa de cadena ligera o previniendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

METODO

En el momento actual no se han podido identificar los mecanismos que originan el parto prematuro, se pueden necesitar diferentes enfoques farmacológicos según predomine la liberación de oxitocina, un desequilibrio del cociente estrógenos progesterona, un efecto catecolaminas, una disminución del riego sanguíneo uterino, o la liberación de prostaglandinas.

REPOSO EN CAMA Y EFECTO DE PLACEBO.

En cerca del 20 al 48% de amenazas de P.P., se observan un efecto placebo. A veces las contracciones disminuyen con el reposo en cama. Con el reposo en cama se consigue disminuir las fuerzas hidrostáticas que operan sobre el cuello uterino y como consecuencia deberá aumentar la actividad uterina para que se dilate el cuello uterino.

Otro efecto que puede tener es el aumento del riego sanguíneo uterino secundario a la disminución de la actividad uterina. Aparte del reposo en cama, la administración de suero glucosado inhibe la secreción de hormona antidiurética y probablemente también la oxitocina. De todas mane-

ras, en gran número de mujeres con diagnóstico de parto P. un tratamiento a base de reposo en cama, suero endovenoso y un placebo, produce el cese de las contracciones, y el embarazo progresa hasta término.

FARMACOS TOCOLITICOS.

Ninguno de los fármacos empleados en la inhibición del trabajo de parto P. a sido aprobado por la Federación de Drogas y Alimentos de los E.U., por lo tanto hasta que éstos no sean aprobados se deberán considerar de tipo experimental.

FARMACOS BETA ADRENERGICOS

La interacción beta-adrenérgica con el músculo liso uterino es uno de los efectos inhibitorios más precozmente reconocidos para la contractilidad del músculo liso. El útero contiene receptores alfa y beta adrenérgicos. La interacción de los agentes adrenérgicos con los receptores beta, da como resultado una inhibición de la contracción uterina. La eficacia de los agentes beta-adrenérgicos es muy similar. En estudios comparados, los agentes terbutalínicos, isoxoprina y ritodrina con etanol o placebo, las tasas de hechos juzgados como eficaces a través del retraso del parto de tres días o más fueron del 80% para los estimulantes B adrenérgicos. (15)

El mecanismo de acción de los agonistas beta-adrenérgi-

cos actúan por la activación de la enzima adenilciclase que cataliza la conversión del trifosfato de adenosin (ATP) a monofosfato de adenosin cíclico (AMPC), lo que da como resultado un incremento en la concentración intracelular de AMPC, este efecto se consigue a través de la interacción de los receptores beta-adrenérgicos accesibles desde la superficie externa de la membrana celular.

El incremento en la concentración intracelular de AMPC dependiente. A la cual subsecuentemente fosforila varias proteínas, activando intracelularmente o inactivando a estas proteínas y transformando la ocupación beta-receptor en una respuesta. La relajación del miometrio en respuesta al incremento en las concentraciones intracelulares de AMPC se consigue a través de al menos dos mecanismos.

La activación de la proteínquinasa A por el AMPC da como resultado una fosforilación de las proteínas de membrana, alguna de las cuales parecen ser responsables de la reducción de la concentración intracelular del calcio. Un segundo mecanismo afecta a la acción del AMPC sobre la activación de la miosínquinasa de cadena ligera.

EFFECTOS COLATERALES

La alteración de la respuesta cardiovascular materna constituye el efecto colateral más importante de estos agentes, como es hipotensión, taquicardia, arritmias. Menos

común, pero significativamente de importancia clínica, --- resultan las publicaciones de casos de edema pulmonar e isquemia miocárdica con el uso de estos agentes. (

La acción con el hígado lleva a la elevación de los niveles de glucosa de origen glucogenolítico en sangre y da lugar a un incremento en las necesidades de Insulina.

La elevación de la concentración de insulina incrementa la entrada de potasio en las células provocando hipocalcemia. La activación de la glucogenólisis en el músculo esquelético lleva a un aumento del ácido láctico, ya que el paso final necesario para la conversión de ácido láctico a dióxido de carbono no se produce en este tejido.

Las drogas carecen de efectos sobre el feto, sin embargo tienen efectos cardiovasculares y metabólicos fetales, los cuales se han publicado, así como hipoglicemia e hiperglicemia fetal'.

ISOXSUPRINA

Fué el primer fármaco beta-adrenérgico usado para inhibir parto prematuro, y en dos trabajos llevados a cabo con control demostró más eficacia que el grupo control (12)

La dosis usual para inhibir el parto P. es de .25 a .5-mgrs. por minuto, por vía venosa, ajustándose ritmo y duración del suero según la respuesta del sistema cardiovascular materno y de las contracciones uterinas.

Una vez que cesen las contracciones, la dosis se va disminuyendo y la administración se cambia a la vía I.M., y luego a la Oral (12)

En un estudio de bebés con edad gestacional de 26-35sem.-cuyas madres habían recibido isoxuprina, se demostró una frecuencia elevada y estadísticamente significativa de hipocalcemia, hipoglicemia, ilioparalítico y muerte neonatal.

RITODRINA

Es más selectiva para el útero que para el sistema cardiovascular. La ritodrina se administra diluida en suero, con ritmo inicial de 50mcg./min, que aumenta a una máxima de 300mcg./min, hasta que cesen las contracciones uterinas.

El goteo del suero se ajusta según la respuesta obtenida y se conserva por un mínimo de 12 hrs, después del cese de las contracciones, posteriormente se administra por V.O, en dosis de 10mcg. c/6hrs durante 5 a 7 días . (3)

De igual manera este medicamento se tendrá que manejar con cuidado, ya que no está exento de efectos colaterales, se han publicado casos de edema pulmonar asociado con el uso de ritodrin y dexametasona. (3)

TERBUTALINA

La terbutalina se disuelve en suero, por Vía I.V, y se administra con ritmo inicial de 10mcg/min, que se aumenta de

5mcg/min cada 10min. a un máximo de 25mcg./min., hasta que cesen las contracciones uterinas, se conserva el goteo por 60min., luego se disminuye 5mcg/min. cada 30min., hasta obtener la dosis mínima necesaria de sostén. Después de -- ocho horas, el suero se suspende y se sustituye por vía-- subcutánea de 250mcg. c/6horas durante 3 días, posteriormente se continúa el manejo por V.O, en dosis de 15mgrs.- diarios, hasta la semana 36 del embarazo. (11)

Un estudio sugiere que la administración de terbutalina antes del parto disminuye la frecuencia de la enfermedad de membrana hialina en bebés prematuros. (11)

MAGNESIO

Se reconoció el magnesio durante algún tiempo como un-- inhibidor de la contracción uterina del músculo liso, basado en las observaciones de pacientes preclámpticas a las cuales se les administraba sulfato de magnesio para prevenir las crisis convulsivas y que como efecto colateral-- inhibían el trabajo de parto.

En estudios controlados con la administración de sulfato de magnesio frente al alcohol, el parto se retrasó más de 24 hrs, en el 77% de los casos (16)

Su mecanismo de acción se ha sugerido que el Mg activa a la ATPasa dependiente del ion Mg., disminuyendo al ATP a un nivel no mayor del capaz para la unión intracelular de calcio. El Mg. disminuye la frecuencia de despolariza-

ción no ajustada en la contracción en vitro, lo que sugiere que está relacionado con el calcio para su entrada en la célula en el momento de la depolarización.

Un nivel de Mg. de 12 a 15meq./dl. produce depresión respiratoria y más altos niveles provocan paro cardíaco. Los reflejos tendinosos profundos desaparecen a una dosis de 10 a 12 mcg/dl. Se administra a razón de 4grs. en dosis en solución al 10% por vía I.V lenta y luego 2grs/hr. (16)

ETANOL

La capacidad del etanol para inhibir la actividad uterina se descubrió de modo inadvertido cuando este agente se usaba como anestésico obstétrico, su uso ha disminuído debido a la existencia de drogas más eficaces que pueden utilizarse de modo repetido, sin los efectos colaterales inherentes a las repetidas infusiones de etanol. La eficacia del etanol fue demostrada definitivamente en un estudio controlado, en el 68% de las pacientes que recibieron etanol el parto se retrasó por 3 días, comparado con el 32% del grupo control.

En otros estudios comparativo, se comparó el etanol con agentes betamiméticos tipo ritodrina, los agentes beta-adrenergicos fueron más eficaces en el retraso del parto, prolongándolo en más de 3 días en el 90%, comparado con el 70% del alcohol, y en la duración del retraso fué de 44 días,

frente a 27 días respectivamente. (10).

El mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la hormona antidiurética de la hipófisis posterior y en forma indirecta inhibe la liberación de oxitocina. De igual manera el etanol puede inhibir directamente la contractilidad del útero (10).

Dentro de los efectos colaterales se encuentra la intoxicación materna y la borrachera, otro problema muy significativo, que aparece raramente, es una marcada elevación del lactato plasmático, con la consecuente acidosis (

INHIBIDORES DE LA SINTESIS PROSTAGLANDINICA

De los agentes utilizados para inhibir la actividad uterina, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas son quizás las más efectivos. En estudio de 50 pacientes, el 80% de las mujeres tuvieron un embarazo prolongado más de 7 días, incluyendo 11 de 13 mujeres con ruptura de membranas. (10)

Todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas a nuestro alcance actúan sobre enzimas ciclooxigenasa, inhibiendo la síntesis de todas las prostaglandinas. Debido a que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, inhiben la síntesis de prostaglandinas en un estado muy precoz se han reportado casos de cierre prematuro del conducto arterioso fetal, produciendo hipertensión

pulmonar en los niños paridos tras el uso de indometacina- (15). En un estudio comparativo,utilizando alcohol,indometacina,y salbutamol,la combinación de los dos primeros inhibió el trabajo de parto en el 70% de las pacientes,en comparación con el 60% cuando se administró salbutamol y el 32% con el etanol (10). En esta serie no hubo problemas con la indometacina. La dosis iniciales de 50mgrs, por V.O,seguido de 25mgrs c/6hrs durante-- 24hrs.

BLOQUEADORES DE LA ENTRADA DE CALCIO

Diferentes grupos de drogas tienen una acción potencial para prevenir la entrada de calcio en la célula,bloqueando los canales voltaje-dependientes. No existe todavía-- experimentos controlados de estos agentes. La Nifedipina en dosis clínicamente toleradas previene las contracciones uterinas inducidas por las prostaglandinas y que ocurren espontáneamente postparto.

Los efectos colaterales potenciales de este agente considerados genéricamente abarcan vasodilatación y efectos cardiovasculares directos específicamente elenteciendo-- la conducción aurículo ventricular.

MATERIAL Y METODO

El estudio se efectuó en un grupo de 40 mujeres -- embarazadas, con edades gestacionales de 28 a 35 sem. de gestación, las cuales ingresarón por el servicio de Urgencias Toco-Quirúrgicas de este Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", recibiendo tratamiento de urgencias para el control de la amenaza de parto prematuro, a base de uteroinhibidores por vía parenteral.

Una vez controladas fuerón enviadas a hospitalización en donde fueron seleccionadas.

Las pacientes fuerón divididas en dos grupos tomados al azar, cada uno de 20 pacientes, a un grupo se les manejo en forma ambulatoria a base de terbutalina tabl. y al segundo grupo con fenoterol tabl.

No se incluyeron en este estudio a las pacientes que cursaban con un padecimiento concomitante que limitara la utilización de los medicamentos en estudio, por ejem. Diabetes M.

A todas las pacientes se les solicitarón exámenes de Laboratorio tales como BH, QS, EGO, UROCULTIVO, y exámenes de gabinete (USG y CTG).

Para el control y seguimiento de las pacientes se utilizó una hoja de recolección de datos, la cual consta de una ficha de identificación, Antecedentes H.F y-

P.no.P y P.P de importancia, así como una historia Ginecológica detallada, manejo intrahospitalario, exámenes de Laboratorio y Gabinete y el seguimiento semanal de las pacientes, registrándose la T.A,FC,FR, y los efectos colaterales de los medicamentos.

Así mismo en esta hoja se anotaron los resultados obstétricos de las pacientes. (Anexo 1)

Al momento de su egreso se le proporcionó a cada paciente el medicamento, a las pacientes pares se le proporcionó el fenoterol, manejándose en dosis de 2.5mg. y 5mgr. c/8hrs. dependiendo de la tolerancia al medicamento. A las pacientes nones se manejaron con terbutalina a dosis equivalentes.

Posteriormente las pacientes fueron citadas a los 3 días y después semanalmente en el servicio de UCIFEM para ver su evolución y realizar las anotaciones correspondientes en la hoja de recolección de datos.

La medicación fué suspendida en forma definitiva en la semana 36, esperando la evolución y el término espontáneo de la gestación.

De cada caso se evaluarón: días de tratamiento, días que se prolongó el embarazo, efectos indeseables, así como el peso de los recién nacidos y APGAR.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Fecha _____

Edad: _____ Expediente: _____

Ingreso: _____ Egreso: _____

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

A.G.O: G: _____ P: _____ A: _____ C: _____ FUR: _____ S de G: _____

MANEJO INTRAHOSPITALARIO

LABORATORIO Y GABINETE

Fecha S de G. T/A F.C F.R Temblor

Fecha de Nacimiento _____ Tipo de Parto _____

Tipo de Anestesia _____ Indicación _____

Peso _____ Talla _____ APGAR _____ Sexo _____

Evolución.

Tipo de medicamento administrado.

RESULTADOS:

Los datos referentes a la edad gestacional en que se inició el tratamiento y en el que ocurrió el parto se muestran en la tabla número I.

Observándose que el promedio de prolongación de las semanas de gestación para la terbutalina fué discretamente mayor, siendo este de 4.45 sem. V.S 3.9 sem. del fenoterol. Pero si se compara el número de embarazos para cada grupo en que se llegó a las 36 sem., se observa que fué igual para ambos grupos 17 (80%) y 17 (80%) para el otro.

La edad promedio en que ocurrió el parto fué a las 36 sem. para ambos grupos. Es de mencionar que la dosis promedio de Fenoterol fué de 2.5mgrs.

Los datos referentes al peso y APGAR de los productos se muestran en la tabla II.

En lo que respecta a las pacientes que fueron manejadas con terbutalina el peso mínimo observado en los R.N fué de 1,200grs. siendo este el peso en un producto obtenido a las 29 sem., el peso máximo observado fué de 3,400grs. El peso promedio de los productos de este grupo fué de 2,679grs.

En las pacientes manejadas con fenoterol el peso mi

nimo observado fué de 2,150grs y el peso máximo fué-- de 3,500grs., y el peso promedio fué de 2909grs.

No se observó patología neonatal atribuible a la-- medicación, el apgar mas bajo en la serie tratada con-- fenoterol, correspondió a un producto obtenido a las-- 33sem., por presentar la madre R.P.M, con datos de co-- rioamnioítis y sufrimiento fetal agudo del producto.

En cuanto a la valoración de APGAR, que no fué mo-- tivo de estudio en este trabajo, para el grupo maneja-- do con terbutalina: el APGAR mínimo fué de 3/7 y el--- APGAR máximo fué de 9/9 siendo en promedio para este-- grupo de 8/9.

Para el grupo manejado con Fenoterol, el APGAR míni-- mo observado fué de 5/7 y el máximo de 9/9, siendo en-- promedio igual que para el grupo anterior.

Otro parámetro analizado en este estudio fué la T/A observándose para el grupo tratado con terbutalina: T/A mínima de 100/60 y la T/A máxima fué de 120/70, siendo-- en promedio de 106/63.

Para el grupo manejado con fenoterol la T/A mínima-- fué de 110/60 y una T/A máxima de 140/70, siendo en pro-- medio para este grupo de 121/71.

Por lo que se puede observar con los datos antes men--

cionados y los observados en la tabla III, que en el grupo manejado con fenoterol se observó que la T/A se mantiene más estable durante el tratamiento, lo cual no se observó en el grupo manejado con terbutalina, ya que existe un descenso mayor.

En la tabla IV se muestra uno de los efectos indeseables que se observó con la administración de farmacos betamiméticos como es el temblor, lo cual es causa del abandono de estos medicamentos por la paciente observándose que en el grupo manejado con terbutalina se presentó el temblor moderado (++) en 11 pacientes o sea (56%), temblor leve en 9 pacientes (44%), y en el grupo tratado con fenoterol sólo se presentó temblor leve (+) en 5 pacientes (24%).

Otro síntoma que se presentó en un 80% de las pacientes manejadas con terbutalina fué la cefalea y las palpitaciones.

Con el uso del fenoterol se presentó en un 40% de las pacientes sudoración y cefalea 30 minutos después de su administración. Sin embargo no fué necesario suspender el tratamiento.

No se reportó ningún problema hemorrágico durante el parto o después del mismo.

TABLA I

TIEMPO DE INHIBICION

TERBUTALINA		FENOTEROL		
S.D.G	S.D.P	S.D.G	S.D.P	
1)	28	40	31	34
2)	29	35	34	36
3)	28	29	35	36
4)	32	37.3	35	36
5)	31.4	36	31	36
6)	28	36	33	36
7)	35	36	34	36
8)	35	36	35	36
9)	32	36	30	37
10)	34	36	34	37
11)	34	38	33	36
12)	28	34	35	37
13)	33	37	32	36
14)	32	37	35	37
15)	29	36	28	35
16)	28	36	28	35.6
17)	35	36	33	37
18)	34	37	28	36
19)	33	36	29	39.4
20)	34	37	28	30
PROMEDIO: 4.45		PROMEDIO: 3.9		

TABLA II
PESO Y APGAR

TERBUTALINA		FENOTEROL	
PESO	APGAR	PESO	APGAR
3400grs	7/9	3275grs.	8/9
3200''	7/9	2575''	5/7
1200''	7/8	2725''	9/9
2800''	3/7	2350''	8/9
3100''	9/9	3000''	7/9
2050''	8/9	3125''	7/9
2525''	8/9	3400''	8/9
2900''	8/9	3100''	7/8
2350''	8/9	2150''	8/9
2800''	8/9	3500''	7/9
3100''	8/9	3000''	7/9
2650''	8/9	3151''	7/9
2775''	8/9	2425''	2/5
2600''	8/9	3275''	8/9
3000''	7/9	3200''	7/9
2425''	7/8	3100''	8/9
PROMEDIO: 2679grs		PROMEDIO: 2909grs.	

TABLA III
EFECTOS COLATERALES
TENSION ARTERIAL

TERBUTALINA		FENOTEROL	
1)	100/60	1)	110/60
2)	100/60	2)	120/70
3)	110/70	3)	120/70
4)	100/70	4)	120/80
5)	100/60	5)	140/70
6)	100/70	6)	130/60
7)	100/60	7)	120/70
8)	100/60	8)	130/80
9)	110/60	9)	120/60
10)	110/60	10)	120/60
11)	120/70	11)	130/80
12)	110/70	12)	120/70
13)	110/60	13)	120/70
14)	100/60	14)	120/80
15)	110/60	15)	110/70
16)	110/70	16)	120/70
17)	110/60	17)	120/70
18)	110/60	18)	110/80
19)	110/60	19)	120/80
20)	110/60	20)	120/80
PROMEDIO: 106/63		PROMEDIO: 121/71	

TABLA IV
EFECTOS COLATERALES

TERBUTALINA		FENOTEROL	
	TEMBLOR		TEMBLOR
1)	++	1)	+
2)	++	2)	+
3)	++	3)	+
4)	+	4)	-
5)	+	5)	-
6)	++	6)	+
7)	++	7)	-
8)	++	8)	-
9)	++	9)	++
10)	++	10)	-
11)	++	11)	-
12)	+	12)	-
13)	+	13)	-
14)	+	14)	-
15)	+	15)	-
16)	+,	16)	-
17)	+	17)	-
18)	+	18)	-
19)	++	19)	-
20)	++	20)	-

COMENTARIO:

El concepto de receptores adrenérgicos uterinos es fundamentalmente farmacológico, aunque las deducciones bioquímicas parezcan lógicas, aún no se tiene una confirmación experimental.

Los receptores adrenérgicos se encuentran en todo el organismo por lo que el uso de estimulantes o bloqueadores produce efectos sistémicos. Aún no ha sido encontrado fármacos que estimulen selectivamente los receptores beta del miometrio, los cuales constituirían la medicación ideal para prevenir el parto pretermino.

Las sustancias estimulantes de los receptores beta (beta-miméticos), como los utilizados en el presente trabajo, estimulan selectivamente los receptores beta que se encuentran en útero, bronquios y sistema cardiovascular (beta2 receptores), siendo sus efectos mayores en el primero, de ahí que se logre una respuesta mayor en miometrio que en los otros sistemas, dando consigo efectos colaterales indeseables.

El uso de estas drogas es delicado y deben ser manejadas por personal calificado para evitar problemas mayores, conociendo su acción y sobre todo las contraindicaciones tanto sistémicas como obstétricas.

En el presente trabajo se logró una prolongación del embarazo en forma satisfactoria en las pacientes que se manejaron con fenoterol, con menos efectos indeseables-

que con la administración de terbutalina.

Dada la importancia numérica del parto pretérmino y sus consecuencias sobre el recién nacido, está ampliamente justificado su uso con fines preventivos y como tratamiento en los casos en que la contractilidad uterina se presente en forma precoz, modificando las condiciones obstétricas.

El fenoterol tiene una fuerte acción uteroinhibidora permitiendo que cuando la contractilidad uterina no ha modificado las condiciones obstétricas, se tenga una alta posibilidad de éxito.

La detección oportuna de la paciente que puede iniciar un trabajo de parto pretérmino es sin duda como se menciona al principio de este trabajo el factor más importante en el tratamiento. Actualmente se cuenta con un medio numérico de evaluar las condiciones obstétricas (índice tocolítico) ha permitido hacer pronósticos adecuados y poder clasificar las pacientes según las posibilidades de éxito.

CONCLUSIONES:

- 1).- En el presente estudio el fenoterol ha demostrado ser efectivo en el manejo-- ambulatorio de la amenaza de parto pretérmino
- 2).- El fenoterol mostró efectos colaterales indeseables como taquicardia, hipotensión y temblor en menor intensidad que la-terbutalina.
- 3).- El fenoterol es una buena alternativa-- en el manejo de la amenaza de parto-- pretérmino.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Patrick M.D., Robert W. Management of Premature of membranes and Unfavorable Cervix In Term Pregnancy. Obstetrics and Gynecology 1984;63:697
- 2.- Howard M., William M., Risk Factors Prematurity and Premature Rupture of Membranes: Prospective Study-- of The Vaginal Flora In Pregnancy. Am. J Obstet Gynecol 1984;15:965
- 3.- Michael A. Wayne R.C. Pulmonary Edema Associated-- With Ritodrine and Dexamethasone Treatmen of Premature Labor. The J of Reproductive Medicine 1983;28:
- 4.- Manuel ER, Luis RS. Listeria Monocytogenes An Important Pathoge in Premature Labor And Intrauterine-- Fetal Sepsis. The J of Reproductive Medicine 1983; 28:212
- 5.- Jean F., Anne B. Factors Associated With Spontaneous Pre-term birth. Br. Journal of Obstetrics and Gynaecology 1976;83:342
- 6.- Milton T., Edwin M., An Epidemiologic study of prematurity. Am. J Obst and Gynec. 1970;103:371
- 7.- Hemminki E. Starfield B. Prevention and Treatment-- of premature labour By Drugs. Br. Journal of Obste tric and Gynaecology 1978;85:411.
- 8.- Friedman E. Sachtleben M, Preterm Labor. Am. J Obst & Gynecol 1969;15:1152.

- 9.- Funderburk SJ, Meldrum D., Suboptimal Pregnancy Outcome Among With prior abortions and premature Births. Am. J Obstet Gynecol 1976;I:55
- 10.- Spearing G., Alcohol, Indometacina, and Salbutamol. Obstetrics & Gynecology 1976;53:71
- 11.- Ingemarson I., Effectos of Terbutaline on Premature Labor Am. J Obstet Gynecol 1975;15:520
- 12.- Csapo A. Herczeg J., Arrest of Premature Labor by- isoxsuprine Am. J Obstet. Gynecol. 1977;129:482
- 13.- Anderson AM., Turnbull A., Relationship Between Length of gestation and Cervical Dilatation uterine-- contractility. Obstetrics and Gynaecology 69;15:12
- 14.- Zlatnik J: The Applicability of Labor Inhibition-- to The Problem of Prematurity. Am J Obstet Gynecol 1972;113:704.
- 15.- Andersson KE, Forman A. Pharmacology of Labor. Clin. Obstet Gynecol 1983;26:56
- 16.- Steer CM., Petrie R A Comparation of Magnesium Sulfate- and alcohol For The Prevention of Premature Labor Am. J Obstet Gynecol 1978;129:222'.
- 17.- Tamby Raja, Trainee. Fenoterol: an Effective agente for The Postponement of Preterm Birth. NZ Med J 1981; 218:20
- 18.- Gerris J., Thiery M. Randomized Trial of Two Beta-mi- metic Drugs (Ritodrin-Fenoterol). J. Clin Pharmacol 1980;18:443.

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 19) Schneider H., Strang F.: The Effect of Fenoterol on Maternal and Fetal TCPO₂ and Heart Rate. J. Perinatal Med. 1981;9:112
- 20) Lowenberg E, Escobedo F. Tratamiento de la Amenaza de--
Pare prematuro con Fenoterol. Ginecología Obstetricia--
Mexicana 1981;19:11