

11217

116
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

I. S. S. S. T. E.

**UTILIZACION DE LOS FARMACOS INHIBIDORES DE
PROSTAGLANDINAS, NAPROXEN E INDOMETACINA EN
ASOCIACION CON TERBUTALINA EN EL MANEJO
DE LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
G I N E C O O B S T E T R I C I A
P R E S E N T A:**

DR: GERARDO PEREZ AMARO



ISSSTE

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Indice.

Introducción	1
Objetivos	4
Material y métodos	5
Cuadros	7
Resultados	13
Conclusiones	16
Bibliografía	18

Introducción.

En la actualidad a pesar de los avances en la vigilancia materno-fetal el problema del nacimiento prematuro sigue frustrando al obstetra, pues contribuye con el 75% de la mortalidad y morbilidad perinatal y es por ello el principal objetivo de los cuidados prenatales^{1,2,3, 13,17}.

Debe verse el problema de la prematuridad como un enemigo, como una enfermedad a contrarrestar, mas bien que el resultado de fisiopatología inmutable e incomprensible. La prevención y el tratamiento del trabajo de parto pretérmino es la base para prevenir el nacimiento pretérmino^{3,17,18}.

La presente tesis está basada en la teoría multifactorial del origen del trabajo de parto pretérmino, siendo éste el resultado de múltiples factores, que aunque se desconoce todavía el mecanismo fisiopatológico que los conecta con el nacimiento pretérmino son susceptibles de ser tratados^{1,2,16, 17,19}. Esta teoría coloca a la infección o al menos la proliferación bacteriana en la parte central^{3,4,14,15}. De ésta forma, el tratamiento tocolítico no debe ser la base del tratamiento del trabajo de parto pretérmino, sino solo tratamiento transitorio pero necesario de las contracciones uterinas, mientras se identifica y trata a los "factores etiológicos".² Visto así, los esquemas de agentes tocolíticos serán cada vez más cortos para reducir los efectos secundarios reportados con los fármacos disponibles en la actualidad para tal fin cuando se administran en forma prolongada^{3,9,12,18}.

Los agentes inhibidores de las prostaglandinas (considerados de segunda elección después de los betamiméticos y el

sulfato de magnesio^{5,7,9}), cuyos efectos colaterales se han observado en su mayor parte asociados con esquemas tocolíticos a largo plazo y en embarazos arriba de las 35 semanas^{7,12}, pueden entonces tener un lugar confiable en el manejo de la contractilidad uterina pretérmino^{5,9,10,18}. Estos fármacos inhibidores de las prostaglandinas como la indometacina, naproxén, flufenan, ácido flufenámico, han sido probados con éxito en la inhibición de la actividad uterina durante el embarazo¹². El mas ampliamente utilizado es la indometacina^{4,12}. Uno puede preguntarse si todas éstas drogas inhiben la actividad uterina solamente por un mecanismo común, la inhibición de la ciclooxigenasa, o si actúan a través de otros mecanismos de acción diferentes en la cascada del ácido araquidónico⁹. No puede negarse que aunque éste tipo de fármacos tienen efectos similares, también desencadenan reacciones adversas y tienen tolerancia clínica con grandes diferencias individuales, lo que difícilmente puede ser atribuido a las variaciones en la potencia de inhibición de la ciclooxigenasa o a las influencias farmacocinéticas^{4,12}.

La tolerancia clínica del naproxén sobre la indometacina es bien conocida, sin embargo, como inhibidor de la actividad uterina pretérmino se conoce poco⁴.

El tratamiento con un solo medicamento tocolítico se ha encontrado fracasar en 20 a 40% de las pacientes debido a contracciones uterinas persistentes con cambios cervicales progresivos o a efectos secundarios que requieren la interrupción del fármaco⁴.

El empleo de una combinación de agentes tocolíticos es hipotéticamente atractivo en cuanto a que el mecanismo de ac-

ción puede ser complementario y producir una tocolisis mas - eficaz que un agente solo. Lo ideal es que éste efecto sinérgico pudiera permitir el uso de dosis menores de cada agente y disminuir la incidencia de efectos secundarios^{3,4,5}.

Este estudio intenta dos cosas, a) comparar el efecto combinado de un fármaco inhibidor de las prostaglandinas con un betamimético (terbutalina), frente al betamimético solo en el tratamiento de la actividad uterina pretérmino y b) comparar a dos agentes inhibidores de las prostaglandinas, indometacina y naproxén, el primero bastante conocido y estudiado - como agente tocolítico y el segundo de mejor tolerancia clínica, al asociarlos con el betamimético en un esquema tocolítico.

Objetivos.

Objetivo general.

Mejorar el tratamiento médico de la amenaza de parto - pretérmino con el efecto combinado de un inhibidor de prostaglandinas con un betamimético en un esquema tocolítico.

Objetivo específico I.

Conocer si existen ventajas con el uso de naproxén o - indometacina al asociarlo con terbutalina en el manejo tocolítico de la amenaza de parto pretérmino.

Objetivo específico II.

Obtener bases clínicas para elegir entre el naproxén o la indometacina como coadyuvante del tratamiento con terbutalina de la amenaza de parto pretérmino.

Material y métodos.

Se captaron para el estudio 30 pacientes que reunieron los criterios de inclusión y que ingresaron al Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" durante el lapso comprendido del 1 de marzo al 15 de noviembre de 1990. El rango de edad de las pacientes se fijó entre 18 a 38 años ya que una edad menor o mayor a éstas representa en sí un riesgo mayor para el embarazo que pudiera modificar ampliamente los resultados. El límite de edad gestacional fué de 21 a 35 semanas pues un embarazo menor que curse con actividad uterina es considerado como amenaza de aborto, y a una edad superior a las 35 semanas son mas frecuentes los efectos secundarios de los inhibidores de las prostaglandinas^{6,7,12}. Para el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino se tomó el criterio manejado en éste hospital, siendo suficiente la presencia de actividad uterina regular en un embarazo documentado pretérmino^{3,13,13}. El índice tocolítico mas alto se fijó 8 ya que otro superior tiene casi nula probabilidad de tocolisis^{16,17,20}. En nuestro hospital la ruptura de membranas a cualquier edad del embarazo es contraindicación para tocolisis; ésto se hizo válido también para el estudio. Se excluyeron a las pacientes con patología agregada al embarazo tales como diabéticas, nefrópatas, cardiopatas, etc., en las que muchas veces el parto pretérmino debe ser electivo. También se excluyeron a las que se les detectó obito o malformación grave del producto^{3,18,19}.

Las pacientes se dividieron en tres grupos a saber:
grupo 1, pacientes que recibieron terbutalina e indometacina;
grupo 2, pacientes que recibieron terbutalina y naproxén y; -

grupo 3, pacientes que recibieron solo terbutalina. La inclusión de las pacientes en determinado grupo se realizó según iban siendo captadas: paciente 1 al grupo 1, paciente 2 al grupo 2, paciente 3 al grupo 3, paciente 4 nuevamente al grupo 1 y así sucesivamente. La terbutalina se utilizó a la dosis inicial de 2.5 mcg/min., aumentando 1.25 mcg/min cada 10 minutos solamente si la actividad uterina permaneciera sin cambios; en caso de ir disminuyendo, la terbutalina se mantenía a la dosis inicial, en infusión continua endovenosa.

La indometacina se utilizó a dosis de 50 mg. vía oral al momento del ingreso y luego 25 mg. vía oral cada 8 horas.

El naproxén se utilizó a dosis de 500 mg. vía oral desde el ingreso y luego cada 8 horas.

El manejo de cada paciente y su evolución se anotaron en una hoja de recolección de datos para cada paciente. Los resultados materno-fetales en el momento del parto se localizaron posteriormente en los expedientes de las pacientes.

El procesamiento de la información se resume en los cuadros de las páginas siguientes.

Tabla I. Pacientes que recibieron tratamiento tocolítico a base de terbutalina e indometacina.

No.	Edad	P / M	S.D.G.	I.T	Tiempo	D. M. T	E. Sec.
1	24	M	31	3	9.5	2.5	---
2	37	M	28	2	3	2.5	---
3	32	M	35.3	2	7	2.5	---
4	24	M	35	2	11.5	2.5	---
5	22	P	33.5	2	5.5	2.5	---
6	21	M	35	2	4.5	2.5	---
7	29	M	25.5	3	2	2.5	---
8	26	P	31	8	7	7.5	---
9	27	M	28	4	5	2.5	---
10	32	M	32	2	7	2.5	---
P	27.4	20/80 %	29.4	3	6.2	3	---

No= Paciente

Edad= Edad materna

P/M= Primigesta/Multigesta

S.D.G.= Edad gestacional en semanas

I.T= Índice tocolítico

Tiempo= Estancia en sala de labor en horas

D.M.T= Dosis máxima de terbutalina

E. Sec= Efectos secundarios

Tabla II. Pacientes que recibieron tratamiento tocolítico a base de terbutalina y naproxén.

No	Edad	P / M	S.D.G.	IT	Tiempo	D. M. T	E. Sec.
1	24	M	35	3	15	2.5	---
2	29	H	30.4	3	6.5	2.5	---
3	21	M	34	2	2.5	2.5	---
4	28	H	31	3	4.5	2.5	---
5	26	M	34.2	6	3	2.5	---
6	21	M	33	2	3	2.5	---
7	23	H	26	8	8	3.75	---
8	33	M	33	2	4	2.5	---
9	32	H	32	2	7	2.5	---
10	27	H	26	4	5	2.5	---
P	27.4	H=100%	31.6	3.5	6.35	2.67	---

Tabla III. Pacientes que recibieron tratamiento tocolítico - con terbutalina solamente.

No	Edad	P / N	S.D.G	IT	Tiempo	D. M. T	E. Sec.
1	24	M	29.5	2	5	2.5	---
2	26	M	33.5	2	4.5	2.5	---
3	27	M	34	3	3	2.5	---
4	22	M	33.5	4	5	5	palpita- ciones
5	22	M	32	5	7.5	2.5	---
6	20	F	31	6	---	7.5	+++
7	36	M	35	2	4	7.5	palpita- ciones
8	31	P	35	2	3.5	2.5	---
9	28	M	34	3	5.5	2.5	---
10	33	M	32.5	2	6	2.5	---
P	27.9	20/80 %	33	2.8	5	3.5	2

7 - 10% tocolisis fallida+++

Tabla IV. Resultados al momento del parto en el grupo de pacientes manejadas con terbutalina e indometacina.
(disponible 70%)

No	E. G.	tipo	peso	apgar
1	37.1	eutocia	2950	9 - 9
2	35	eutocia	2725	8 - 9
3	41	eutocia	2900	9 - 9
4	40.5	cesárea	2760	9 - 9
5	39.5	cesárea	3325	6 - 9
6	38	eutocia	2800	9 - 9
7	38	eutocia	2800	9 - 9
P	37.5	E 72% C 28%	2895	8.57 - 9

No= paciente

E.G.=edad gestacional al nacimiento

Tipo= parto o cesárea

Peso= peso al nacer en gramos

Apgar= calificación de Apgar al minuto 1 y 5

Tabla V. Resultados al momento del parto en el grupo de pacientes manejadas con terbutalina y naproxén (disponible 80%)

No	E. G.	tipo	peso	apgar
1	37.1	eutocia	2850	9 - 9
2	36	cesárea	2900	9 - 9
3	36	cesárea	2500	9 - 9
4	39.5	cesárea	3325	8 - 9
5	39	eutocia	3575	9 - 9
6	36	cesárea	2750	9 - 9
7	38	eutocia	2800	8 - 9
8	34	cesárea	2125	9 - 9
F	36.2	E 37% C 63%	2840	8.75 - 9

Tabla VI. Resultados al momento del parto en el grupo de pacientes manejadas con terbutalina solamente.

(disponible 80%)

Nº	E. G.	tipo	peso	ancho	
1	33	eutocia	2750	8 - 9	
2	37.6	eutocia	2550	9 - 9	
3	38	cesáreo	3200	9 - 9	
4	36.7	cesáreo	2500	9 - 9	
5	31	eutocia	1300	8 - 9	
6	38.5	eutocia	2900	9 - 9	
7	39	eutocia	3100	9 - 9	
8	37.5	cesáreo	3250	8 - 9	
P	37	E 63%	C 37%	2693	8.62 - 9

Resultados.

Las tablas I, II y III resumen los resultados de los grupos respectivos. Los tres últimos parámetros; tiempo de estancia en sala de labor, dosis máxima de terbutalina y los efectos secundarios, se utilizaron para valorar y comparar la eficacia del tratamiento. La tocolisis satisfactoria se consideró cuando la paciente egresaba de la sala de labor sin actividad uterina.

En el grupo I, tratado con terbutalina e indometacina (tabla I) se observó un rango de edad materna de 21 a 37 años con un promedio de 27.4; el 20% de las pacientes eran primigestas y el 80% multigestas; el promedio de la edad gestacional fué de 29.4 (rango de 25.5 a 35.3) semanas; el índice tocolítico mas alto fue de 8, con un promedio de 3; el promedio de estancia en la sala de labor fue de 6.2 horas; la dosis mas alta de terbutalina administrada fue de 7.5 mcg/minuto; ninguna paciente presentó efectos colaterales; la tocolisis fue considerada exitosa en todos los casos.

En la tabla II se resumen los resultados del grupo II, que fue tratado con terbutalina y naproxén. La edad materna osciló entre 21 a 36 años, con promedio de 27.4; el 100% de las pacientes fueron multigestas; la edad gestacional osciló de 26 a 35 semanas con un promedio de 31.6; el índice tocolítico mas alto fue de 8 y en promedio de 3.5; el tiempo promedio de estancia en la sala de labor fue de 6.35 horas; la dosis mas alta de terbutalina fue de 3.75 mcg/minuto con un promedio de 2.67 mcg/minuto. No se observaron efectos secundarios; la tocolisis fue exitosa en el 100% de los casos.

En el grupo III (tabla III), tratado unicamente con terbutalina, la edad materna osciló entre 20 y 36 años con un promedio de 27.9; el 20% de las pacientes fueron primigestas y el 80% multigestas; la edad gestacional osciló de 31 a 35 - semanas con un promedio de 33; el índice tocolítico mas alto fue de 6 con promedio de 2.8; la estancia de las pacientes en la sala de labor duró en promedio 5 horas; la dosis mas alta de terbutalina fue de 7.5 mcg/minuto. En dos pacientes se observaron efectos secundarios y en una paciente la tocolisis - resultó fallida, con dilatación y borramiento progresivos hasta el nacimiento de un producto de 31 semanas de edad gestacional.

Las tablas IV, V y VI resumen los resultados del parto para los diferentes grupos de pacientes. No estuvo disponible el 100% de ésta información.

En la tabla IV, en la que se anotan los resultados del grupo I tenemos que la edad gestacional mas baja en el momento del parto fue de 36 semanas y la mas alta de 40.5 semanas con un promedio de 38.5 semanas; el producto con mas bajo peso al nacer fue de 2725 gramos y el de mayor peso al nacer fue de 3325 gramos, siendo el promedio de 2895 gramos; el promedio en la calificación de Apgar 8.57 al primer minuto y de 9 a los cinco minutos.

En la tabla V, que resume los datos del grupo II, tenemos que la edad gestacional mas baja al momento del parto fue de 34 semanas, la mas alta de 39.5 y el promedio de 36.2 semanas; el producto con menor peso al nacer fue de 2125 gramos y el de mayor peso al nacer fue de 3575 gramos, con un promedio

de 2840 gramos; la calificación de Apgar al minuto 1 tuvo un promedio de 8.75 y a los cinco minutos de 9.

La tabla VI resume los resultados del grupo III; la edad gestacional mas baja al momento del parto fue de 31 semanas (en la tabla III se reporta como tocolisis fallida) y la mas alta de 39 semanas, con un promedio de 37 semanas; el producto de mas bajo peso al nacer fue de 1300 gramos (tocolisis fallida) y el de mayor peso al nacer fue de 3100 gramos; la calificación de Apgar en promedio fue de 8.62 al minuto 1 y de 9 a los cinco minutos.

Conclusiones.

El tiempo mas bajo de estancia en la sala de labor se observó en el grupo III (5 horas) que es el grupo control, pero en éste, 2 pacientes (20%) presentaron efectos colaterales y en 1 (10%) la tocolisis fue fallida, siendo superada en éstos dos aspectos por los grupos I y II en los que no se observaron efectos colaterales de ningún fármaco y ninguna tocolisis fue fallida. Una paciente del grupo I y otra del grupo II con índice tocolítico de 8 ambas, fueron inhibidas tocolíticamente en forma exitosa sin alcanzar la dosis de los fármacos que puedan producir efectos colaterales; en contraste, en el grupo III una paciente con índice tocolítico de 6 tuvo tocolisis fallida. Al comparar los grupos I y II el tiempo de estancia en la sala de labor fue practicamente semejante; 6.20 horas frente a 6.35 horas respectivamente.

La dosis promedio mas baja de terbutalina se utilizó - en el grupo II, con 2.67 mcg/minuto frente al promedio de 3 mcg/minuto del grupo I y de 3.5 mcg/minuto para el grupo III.

La edad gestacional al momento del parto fue favorable para el grupo I, con un promedio de 38.5 semanas frente a 37 semanas para el grupo III y 36.2 semanas para el grupo II.

El peso de los productos fue superior en el grupo I, - con promedio de 2895 gramos frente a 2840 del grupo II y 2693 gramos del grupo III; cabe mencionar que el peso mas bajo al nacer se registró en el grupo III del producto de la paciente con tocolisis fallida.

La calificación de Apgar fue buena en los tres grupos, siendo sustancialmente mejor para el grupo II.

Aunque limitado por el tamaño de las muestras, en éste estudio se observó que la combinación de un agente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas con la terbutalina tiene -- ventajas tocolíticas frente a la terbutalina sola, con mejora respecto a efectos colaterales materno-fetales que en los grupos de estudio (I y II) no ocurrieron, lo que puede atribuirse al uso de dosis menores de cada agente tocolítico.

El resultado del empleo de naproxén o la indometacina para fines tocolíticos junto con la terbutalina se observó si milarmente bueno para ambos fármacos. El estudio confirma que los inhibidores de las prostaglandinas utilizados con precaución para inhibir las contracciones uterinas pretérmino tienen un lugar importante y no deben quedar en el olvido por temor a efectos colaterales ampliamente mencionados pero no -- bién demostrados en la mayoría de los estudios^{5,6,7,8,9,12}.

Bibliografía.

- 1.- Denise M. Main MD.; Epidemiología del parto pretérmino. Clin. Ginecol. Obst. 1988, Vol. 3, pp. 507- 517.
- 2.- Jay D. Iams y France F. Johnson RN., Robert K. Creasy -- MD.; Prevención del parto pretérmino. Clin. Ginecol. -- Obst. 1988, Vol. 3, pp. 579- 594.
- 3.- Steve N. Caritis MD., Marilyn M. Darby MD. y Linda Chan MD.; Tratamiento farmacológico del trabajo de parto pre-- término. Clin. Ginecol. Obst. 1988, Vol. 3, pp. 613- 628.
- 4.- K. E. Andersson MD., A. Forman MD. y Ulf Ulmsten MD.; - Farmacología del parto. Clin. Ginecol. Obst. 1983, Vol. 1, pp. 65- 87.
- 5.- W. De Wit, I. Van Mourik, P. F. Wiesenhaan; Prolonged maternal indomethacin therapy associated with oligohydramnios. Case reports. B. J. Obstet. Gynaec. 1988, Vol. 95, pp. 303- 305.
- 6.- E. Hickok MD., MPH., et al.; The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. Am. - J. Obstet. Gynecol. 1989, Vol. 160, pp. 1525- 1531.
- 7.- Jennifer R. N. MD. and Frank R. Witter MD.; Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986, Vol. 155, pp. 747- 749.
- 8.- L. Goldenber MD., O. Davis MD. and C. Baker RN.; Indomethacin-induced oligohydramnios. Am. J. Gynecol. Obstet. 1989, Vol. 160, pp. 1196- 1197.
- 9.- K. L. Dudley MB. and M. J. Hardie MB., Ch.B.; Fetal and -

- neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic -- agent. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985, Vol. 151, pp. 181-184.
- 10.- Zuckerman, et al.; Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent (letter). Am. J. Obstet. Gynecol. 1985, Vol. 153, pp. 712- 713.
 - 11.- A. Lissak, A. Rofe and H. Abramovici; Patent ductus arteriosus after prolonged treatment with indomethacin during pregnancy: Case report. J. Gynaecol. Obstet. 1987, pp. 73- 76.
 - 12.- J. Moise Jr. MD., et al.; Indomethacin in the treatment of premature labor, effects on the fetal ductus arteriosus. N. Engl. J. Med. 1988, Vol. 319, pp. 327- 331.
 - 13.- A. Pircon MD., T. Strassner MD., S. Kirz MD. and V. Towers MD.; Controlled trial of hidration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989, Vol. 161, - pp. 775- 779.
 - 14.- R. Romero MD., et al.; Infection and labor. Prevalence, microbiology and significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989, Vol. 161, pp. 817- 824.
 - 15.- Skoll MD., L. Koretti MD. and M. Sibai MD.; The incidence of positive amniotic fluid cultures in preterm labor with intact membranes. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989, Vol. 161, pp. 813- 816.
 - 16.- Andreas Mortensen, J. Franklin, Lofstrand and Suanberg; Prediction of preterm birth. Acta Obstet. Gynecol. --

Scand. 1987, Vol. 66, pp. 507- 512.

- 17.- J. Bouyer Ph.D., et al.; Maturation signs of the cervix - and prediction of preterm birth. *Obstet. Gynecol.* 1986, Vol. 68, pp. 209- 214.
- 18.- J. Hueston MD.; Prevention and treatment of preterm labor. *APF.* 1989, pp. 139- 146.
- 19.- Gonik MD. and K. Creasy MD.; Preterm labor: its diagnosis and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986, Vol. - 154, pp. 3- 8.
- 20.- Sociedad de médicos cirujanos del Hospital de Gineco-obstetricia No. uno- cuatro del I. M. S. S.; Procedimientos en obstetricia., Méx. DF., Hospital de Gineco-obstetricia "LUIS CASTELAZO AYALA". *InsS.* 1982; pp.346- 347.