

## **INHIBICION DE LA CONTRACTILIDAD DEL UTERO EN LA AMENAZA DE PARTO PREMATURO, MEDIANTE EL USO DE ORCIPRENALINA (ALUPENT<sup>R</sup>)\* — Informe Preliminar.**

*Dr. Ergard Cobo, M.D.\*\**

*Dra. Sonia Kafury, M.D.\*\*\**

¿El parto prematuro, descrito clásicamente como una complicación obstétrica es considerado en la actualidad como una enfermedad social. En nuestro medio constituye una vía a través de la cual perdemos una enorme cantidad de embarazos y de recién nacidos. Sin embargo, es muy poco lo que hemos hecho para taponar esta vía de desperdicio fetal y neo-natal, tanto a nivel institucional, como a nivel de los casos individuales.

La frecuencia de esta entidad oscila entre 6 y 14%, según diferentes autores (1, 2, 3). En una muestra del Hospital Universitario del Valle, en Cali, estudiada en 1964, el índice de prematuridad fue de 18,9% (4); un análisis más reciente realizado en 1969 demostró que este índice no ha variado. En cambio, un estudio similar realizado sobre una muestra de pacientes privadas de la misma localidad, demostró un índice de prematuridad de 1,8%. En la muestra del Hospital Universitario del Valle, se estudió además la relación entre el parto prematuro, la edad del embarazo, y la mortalidad perinatal (semana 28 a 8º día post-parto). Se encontró que la mortalidad perinatal fue de 47% cuando el parto ocurrió en-

tre las semanas 28 y 31; de 31% cuando se presentó entre las semanas 32 y 35, y de 23% cuando el parto se realizó entre las semanas 36 y 38 (5).

Estos estudios locales demuestran: a) Una incidencia alta de prematuridad b) Una relación inversa entre esta incidencia y el nivel socio-económico del grupo de pacientes estudiadas, ya que cuando este nivel es bajo (muestra Hospitalaria) la incidencia de prematuridad es alta, y viceversa, y c) Una disminución en el porcentaje de la mortalidad perinatal, cuando la edad del embarazo en el momento del parto prematuro es mayor. Estas evidencias no hacen más que afirmar el hecho conocido de que los factores causales que predisponen a la iniciación de un parto prematuro son fundamentalmente socio-económicos, constitucionales y nutricionales. En otras palabras, son

---

\* Trabajo realizado en el Laboratorio de Fisiología de la Reproducción. Facultad de Medicina. Universidad del Valle. Cali, Colombia. Presentado en el VIII Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología. Manizales. 1969.

\*\* Profesor de Obstetricia y Ginecología. Jefe, Fisiología Reproductiva.

\*\*\* Residente de tercer año, en Obstetricia y Ginecología.

factores que solo podrían controlar-se mediante un esfuerzo institucional grande, en el cual tendrían que integrarse no solo otras especialidades médicas, sino otras disciplinas diferentes de la profesión médica. Sin embargo, el problema final resultante de todos estos factores predisponentes, es la iniciación de contracciones uterinas eficientes que van a producir la expulsión prematura del feto. Y esta etapa final en la evolución del parto prematuro, sí cae dentro de nuestra responsabilidad y nos obliga por lo tanto, a inhibir esa contractilidad uterina responsable de la amenaza de parto prematuro.

Hace ya varios años (6) se difundieron algunas medidas terapéuticas dirigidas a inhibir la actividad del útero humano grávido. Posteriormente, se ha ensayado una serie de compuestos que tienen acción sobre los receptores adrenérgicos alfa o beta y que mediante ese mecanismo, inhiben significativamente la contractilidad del útero (7, 8, 9, 10, 11).

Nosotros hemos iniciado algunas experiencias dirigidas a controlar la amenaza de parto prematuro, aprovechando la acción útero-inhibidora de la Orciprenalina (Alupent). El efecto de esta droga sobre el útero humano ha sido explorado por algunos autores (12, 13, 14) entre cuyas contribuciones cabría destacar las realizadas por el equipo del Servicio de Fisiología Obstétrica de la Facultad de Medicina de Montevideo (10, 11), en donde se han estudiado los efectos de este compuesto, no solo sobre el útero, sino también sobre el sistema cardiovascular materno-fetal.

El objeto de este trabajo es comunicar los resultados preliminares obtenidos utilizando la orciprenalina como agente inhibidor de la contractilidad del útero, en nuestro medio.

## Material y Métodos

Se estudiaron 5 casos de amenaza de parto prematuro, cuya edad de embarazo oscilaba entre 32 y 36 semanas; y 4 casos de parto espontáneo de término.

La contractilidad uterina, se estudió utilizando el método de registro continuo de la presión amniótica, mediante la introducción de un catéter de polietileno en la cavidad amniótica a través de la pared abdominal; este catéter va colocado a un sistema traductor de presiones y este sistema a su vez a un aparato de amplificación y registro. Los registros de contractilidad uterina se cuantificaron midiendo el área debajo de las contracciones por planimetría; la actividad del útero medida de esa manera se expresó en milímetros cuadrados por minuto ( $\text{mm}^2/\text{min.}$ ) (15).

Después de media hora de registro, realizado con el objeto de establecer los valores de actividad uterina espontánea, se administró Alupent\* en infusión intravenosa continua, usando dosis progresivamente crecientes, hasta encontrar la dosis que produjera una depresión adecuada de las contracciones uterinas.

Las dosis empleadas fueron 2, 4, 8, y 16 microgramos por minuto ( $\text{ug./min.}$ ) y se administraron utilizando una bomba de inyección continua. Esta bomba no se utiliza en la práctica clínica, en donde la dosis debe ser administrada por goteo a través de un equipo de venoclisis, acoplado usualmente a una solución dextrosada. Por lo tanto, describiremos la forma de hacer la dilución en 500 cc. de solución de dextrosa al 5% en agua. Queremos hacer énfasis en la

\* Donado generosamente por Boehringer Ingelheim Ltda.

manera de relacionar correctamente esta dilución, con la dosis a usar. La experiencia nos indica que el obstetra de nuestro medio tiene la tendencia a darle más importancia a la dilución dentro de la dextrosa, que a la velocidad a la cual se administre. Y sucede que, la velocidad de infusión de la solución empleada, es justamente la dosis que vamos a administrar. La dilución debe hacerse teniendo en cuenta los siguientes datos:

1 ampolla de Alupent = 0.5 mg.,  
o sea 500 microgramos.

8 ampollas de Alupent = 4 mg.,  
o sea 4.000 microgramos.

Si diluimos 8 ampollas en 500 cc. de dextrosa al 5% en agua, tendremos:

4.000 microgramos en 500 cc. o,  
40 microgramos en 5 cc. ú, 8 microgramos en 1 cc.

Si el equipo de venoclisis es de 10 gotas por cc., tendremos que:

10 gotas por minuto = 8 microgramos por minuto y 20 gotas por minuto = 16 microgramos por minuto.

Si el equipo de venoclisis es de 20 goats por cc. la dosis, obviamente será de:

20 gotas por minuto = 8 microgramos por minuto y 40 gotas por minuto = 16 microgramos por minuto.

Siguiendo esta pauta podremos utilizar el Alupent en dosis razonablemente aproximadas.

En todas las pacientes se continuó el estudio con Alupent oral, a la dosis de un comprimido de 20 mg. cada cuatro o seis horas, tan pronto

como se terminó de administrar la infusión intravenosa continua.

## Resultados

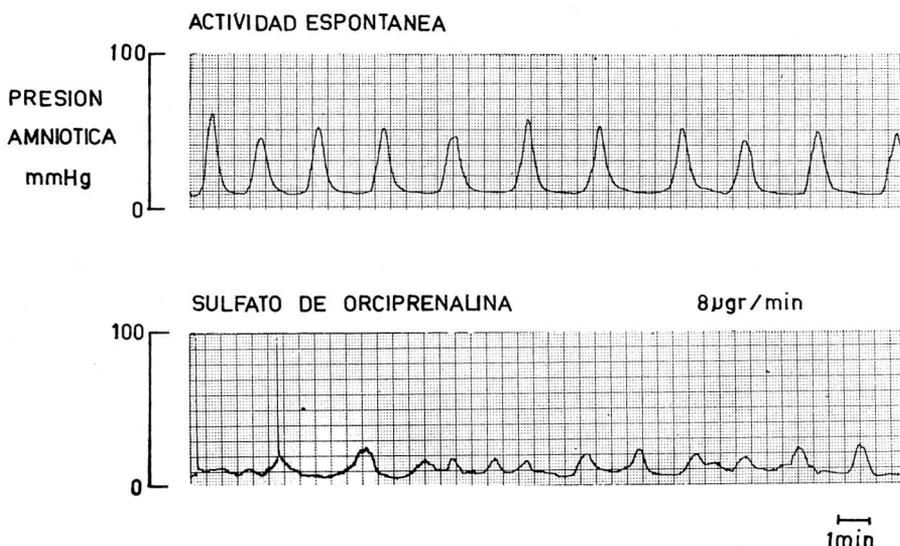
En todos los casos estudiados, el Alupent produjo una disminución de la actividad uterina. Este efecto depresor fue proporcional a la dosis empleada; es decir, que las dosis de 2 y 4 microgramos por minuto produjeron las menores disminuciones de la actividad uterina, cuando las dosis de 8 y 16 microgramos por minuto produjeron una desaparición casi completa de las contracciones uterinas. Además el efecto utero-inhibidor se produjo rápidamente, entre 5 y 10 minutos después de administrar dosis de 8 y 16 microgramos por minuto.

En uno de los casos estudiados pudimos observar el efecto de la administración de Alupent durante varias semanas. Se trataba de una enferma de 30 años, grávida IV para III, que presentó una amenaza de parto prematuro cuando cursaba 34 semanas de embarazo, al iniciarse el registro presentaba 3 contracciones uterinas cada 10 minutos, correspondientes a una actividad promedio de 74.2 mm<sup>2</sup>/min.; la administración de Alupent en infusión endovenosa continua, a la dosis de 8 microgramos por minuto, produjo una disminución inmediata de la contractilidad uterina, presentándose una contracción cada 20 minutos, con una actividad de 57.3 mm<sup>2</sup>/min. Vale la pena anotar que en un registro de actividad uterina, en el cual no existieran contracciones y el tono fuera de 10 mm.Hg., la actividad sería de 50 mm<sup>2</sup>/min.; la disminución observada en este caso es por lo tanto, muy marcada. La infusión de Alupent se prolongó durante dos horas y se continuó administrando esta misma droga por vía oral a la dosis de 20 mg. cada seis

horas. Cuatro días después, un nuevo registro de contractilidad uterina mostraba una ausencia total de contracciones, con una actividad de 53.4 mm<sup>2</sup>/min. Se continuó la administración de Alupent durante 10 días más; al suspenderla no se observaron con-

tracciones uterinas en los días siguientes, llegándose al término del embarazo y a la iniciación espontánea del parto, con obtención de un niño de 3.375 gr. con índice de Apgar de 9 al primer minuto y 10 al quinto y al décimo minutos.

### PARTO PREMATURO 32 SEMANAS



**FIGURA 1** — Efecto de la administración intravenosa de Alupent, en una amenaza de parto prematuro. Existía una alta contractilidad uterina, fácilmente observable en el gráfico superior. La dosis de 8 microgramos por minuto produce una marcada inhibición de esa contractilidad, como se observa en la parte inferior del gráfico.

La Figura 1, muestra un registro de actividad uterina obtenido en una paciente que presentaba un parto prematuro a las 32 semanas de embarazo. En el momento de su hospitalización mostraba un cuello uterino de 1 cm. de longitud y con dilatación de 3 cm.; se trataba del primer embarazo, las membranas estaban íntegras y la presentación cefálica, se encontraba en estación -2.

Como se observa en la figura, el útero presentaba 5 contracciones en 10 minutos; estas contracciones correspondieron a una actividad de 92.3 mm<sup>2</sup>/min. A pesar de encontrarse en un franco trabajo de parto prematuro, se administró Alupent en dosis de 4 y 8 microgramos por minuto, obteniéndose con esta última dosis la depresión de la actividad uterina que se muestra en el gráfico, la

cual tuvo un valor promedio de 55.2 mm2/min.; esta infusión se prolongó durante 1 hora y el efecto inhibitor de las contracciones uterinas continuaba 2 horas después, cuando se inició la administración de Alupent, 48 horas después se suspendió la administración oral de Alupent, por error de enfermería y 8 horas después de suspendida, se produjo un parto prematuro con la obtención de un niño de 2.125 gr. con índice de Apgar de 4 al minuto, 8 al quinto y 10 al décimo minuto.

Este caso es muy demostrativo del potente efecto inhibitor del Alupent sobre el útero grávido humano, el cual ocurrió a pesar de que la actividad uterina alta había producido dilatación cervical. Este efecto lo hemos comprobado en 4 casos de parto espontáneo de término, estudiados cuando la dilatación cervical era de 6 cm. En todos ellos hemos logrado disminuciones apreciables de la actividad uterina mediante la administración de esta droga.

**PARTO ESPONTANEO AVANZADO**

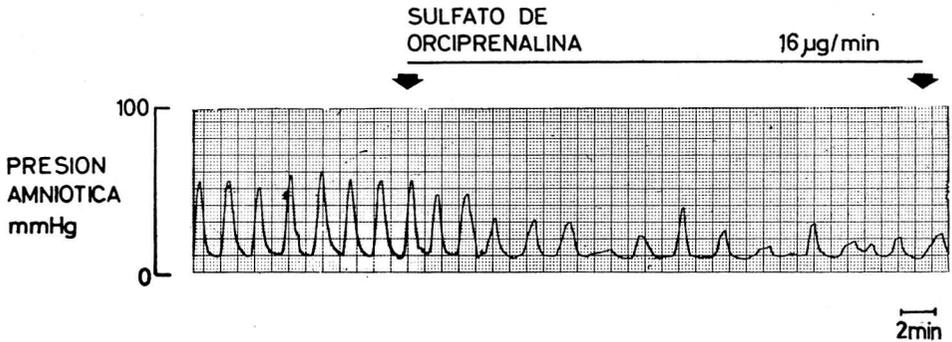


FIGURA 2 — Efecto de la administración intravenosa de Alupent, en un parto de término. El registro se inició cuando la dilatación cervical era de 6 cm. La actividad uterina fué claramente inhibida con 16 microgramos por minuto. Obsérvese que la velocidad del papel es lenta (1 cm. cada 2 minutos). La frecuencia de las contracciones uterinas era de 6 en 10 minutos, antes de administrar Alupent.

En la Figura 2 se puede observar el registro correspondiente a uno de estos casos, en el cual al administración de Alupent en dosis de 16 microgramos por minuto, produce una marcada disminución de la actividad contráctil del útero.

**Comentario**

Hemos iniciado la realización de este estudio con la finalidad de establecer la utilidad terapéutica del Alupent en los casos de parto prematu-

ro, entidad que como hemos visto presenta una muy alta incidencia en nuestros estratos sociales de nivel económico bajo, los cuales a su vez, representan una fracción importante de nuestra población.

El efecto inhibitor de esta droga sobre la actividad del útero humano grávido en diferentes indicaciones obstétricas, incluido el parto prematuro, ha sido establecido ya en diferentes centros de investigación cien-

tífica, demostrándose su potente actividad útero-hinhibidora y además sus efectos sobre el sistema cardiovascular materna y fetal. Nuestra contribución por lo tanto, solo pretende hacer énfasis en la utilidad de los efectos uterinos y en la facilidad de aplicación de esta droga en los diferentes centros obstétricos del país.

El útero humano posee receptores adrenérgicos alfa y beta; la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa produce activación contráctil y al contrario, la estimulación de los receptores adrenérgicos beta, demuestra un efecto relajante de la actividad del útero (9, 12, 16). El Alupent ejerce su acción depresora en la contractilidad uterina casi exclusivamente a través de la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos. Entre los efectos diferentes a la inhibición de la actividad uterina producidos por la estimulación de estos receptores, podrían citarse: la broncodilatación, el aumento de la frecuencia de la contracción y de la velocidad de conducción del miocardio y la inhibición del peristaltismo intestinal y ureteral (10).

Algunos de estos efectos podrían ser indeseables desde el punto de vista clínico. Sin embargo, estudios realizados del Servicio de Fisiología Obstétrica de Montevideo, indican que a igualdad de efectos útero-inhibidores, el Alupent produce mucho menor hipotensión arterial y también menor taquicardia materna que otros compuestos de este tipo (10).

Por otra parte, la taquicardia fetal que se observa durante la administración de Alupent no indica la existencia de sufrimiento fetal, ya que el análisis de la sangre del feto, realizado durante la administración de esta droga, no ha demostrado la existencia de hipoxia o acidosis; por el

contrario, en algunos casos se describió una mejoría de la oxigenación, y del equilibrio ácido-básico fetal. Este efecto puede ser debido a la inhibición de las contracciones en los períodos críticos en los cuales es usada esta droga, con el consiguiente aumento del flujo materno, en el espacio intervelloso placentario.

Sobre la base de estas consideraciones previas, puede entonces concluirse que el Alupent es una droga de enorme utilidad en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, ya que produce inhibición de la actividad contráctil del útero en dosis que van de 8 a 16 microgramos por minuto en infusión endovenosa continua y en dosis de 20 miligramos cada 4 a 8 horas por vía oral, según nuestra experiencia. Otros autores (10, 11) usan hasta 40 microgramos por minuto, sin que hayan ocurrido mayores efectos secundarios. Los efectos cardiovasculares tanto maternos como fetales, parecen tener muy escasa significación frente a la finalidad de inhibir el parto prematuro, y no son tan marcados como los producidos por otros agentes útero-inhibidores.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Maternity in Great Britain. Joint Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists and the Population Investigation Committee. New York, Oxford University Press, 1948.
- 2 WALLACE, H. M. "Public Factors in the Prevention of Premature Birth". In: Prematurity, Congenital Malformation and Birth Injury. New York. J. B. Watkins Company. 1953, p. 103.
- 3 DONNELLY, J. F.: "Etiology of Prematurity". Clin. Obst. Gynec. Sept. 647; 1964.
- 4 ESCOBAR SOTO J., GOMEZ-RUEDA, A. y QUINTERO, C. A. "Mortalidad Perinatal". Rev. Col. Obst. y Ginec. 15: 295; 1964.
- 5 COBO, E., MUÑOZ, S., ILLERA, C., QUINTERO, C. A., RODRIGUEZ, A., y VARELA,

- E. "El embarazo de Alto Riesgo". Relato oficial. VIII Congr. Col. Obs. y Ginec. Manizales. Colombia. Dic. 1969.
- 6 GARRETT, W. J. "The Effects of Adrenaline and Noradrenaline on the Intact Human Uterus in Late Pregnancy and Labour". J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 61: 586; 1954.
- 7 HENDRICKS, C. H.; CIBILS, L. A.; JOSE S. V. and ESKES, T. A. "The Pharmacologic Control of Excessive Uterine Activity with Isoxsuprine". Amer. J. Obst. Gynec. 82: 1064; 1961.
- 8 ERIKSSON, G. and WIQVIST, N. "Action of Isoxsuprine on the Pregnant Human Uterus. An Experimental Study". Amer. J. Obst. Gynec. 91: 1076; 1965.
- 9 ESKES T., STOLTES, L.; SEELEN, J.; MOED, H. D. and VOGELSANG, C. "Epinephrine Derivates and the Activity of the Human Uterus. II: The Influence of the Prometalol (Alderline Nethalide) and Propanolol on the Uterine and Systemic Activity of P-hydroxyphenyl Isopropinarterenol (Cc-25)". Amer. J. Obst. Gynec. 92: 871; 1965.
- 10 POSEIRO, J. J.; GUEVARA-RUBIO, G. MAGAÑA, J. M. y CALDEYRO BARCIA R. "Acción de la Orciprenalina (Alupent) sobre la Contractilidad del Utero Humano Grávido, El Sistema Cardiovascular Materno y la Frecuencia Cardíaca Fetal. Arch. Ginec. Obst. Montevideo. 23: 99; 1968.
- 11 CALDEYRO BARCIA, R., MAGAÑA, M., GUEVARA RUBIO, G., VARGAS, D., y POSEIRO, J. J.: "Efectos Maternos y Fetales de la Estimulación de los Receptores Beta-adrenérgicos en la Mujer Parturienta". IV Reunión Asoc. Lat. Amer. Invest. Reprod. Humana. A.L.I.H.R. Ixtapan de la Sal, México. Abril 5-9, 1970.
- 12 BRUGGER, A.: "Contribución Experimental al Estudio de la Espasmolisis Uterina". Rev. Esp. Ginec. Obst. 26: 137; 1967.
- 13 ESPLUGES, J., BRUGGER, A. y BEDATE, H. "Acción Espasmolítica Uterina del Vasculat y el Alupent". VIII Reunión Nacional de la Soc. Española de Ciencias Fisiológicas.
- 14 MONLEON, F. J.: "Contribución Experimental al Estudio de la Espasmolisis Uterina". Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. España. Febrero 13; 1968.
- 15 COBO, E., DE BERNAL, M., QUINTERO, C. A., and CUADRADO, E. "Neurohypophyseal Hormone Release in The Human. III Labor" Am. J. Obst. & Gynec. 101; 479; 1968.
- 16 STOLTE, L.; ESKES, T.; SEELEN, J.; MOED H. D. and VOGELSANG, C. Epinephrine derivatives and the activity of the human uterus. I: The inhibiting effects of p-hydroxyphenylisopropil arterenol (Cs-25) upon uterine activity in human pregnancy, Amer. J. Obst. & Gynec. 92: 865; 1965.