RESPUESTA A LA OCCITOCINA DEL UTERO HUMANO GRAVIDO EN CASOS DE FETO MUERTO Y RETENIDO*

*Dr. Jaime A. Barrios Amaya***
*Dr. Américo Fernández-Rincón****
*Dr. Ricardo Rodríguez Díaz*****
Dr. Serafín V. Pose
Dr. Roberto Caldeyro-Barcia

La muerte fetal causa profundas modificaciones endocrinas en el sistema Madre-Placenta-Feto.

Entre ellas se destaca la gran caída de la eliminación de Estrógenos por la orina, explicada por la falta de participación fetal en la síntesis de Estriol.

Interesa saber qué efecto tiene dicha perturbación endocrina sobre la contractilidad espontánea del útero, así como sobre su respuesta a la ocitocina inyectada a la madre.

La dilucidación de este interrogante puede arrojar luz sobre el complejo problema de la regulación endocrina de la contractilidad uterina y el determinismo del parto.

Por otra parte, y como una finalidad de aplicación clínica, interesa conocer la respuesta a la ocitocina en embarazos en que el feto ha muerto y ha permanecido retenido en el útero por días o semanas, ya que una forma de resolver el problema clínico es la inducción del parto mediante la inyección de la hormona ocitócica.

En el presente trabajo se medirá la actividad uterina espontánea y la respuesta uterina a la infusión de ocitocina en un grupo de mujeres con feto muerto y retenido. Se usará como control un grupo de embarazadas normales en las que se medirán los mismos factores.

Material Clínico

El grupo motivo de este estudio está constituído por 9 embarazadas con feto muerto y retenido por más de 2

* Trabajo efectuado en el Servicio de Fisiología Obstétrica de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo Uruguay, con la ayuda de la donación PR/URU/4101 de la Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud.

** Becario del II Curso Latinoamericano de Biología de la Reproducción. Instructor del Dpto. de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Cartagena, Colombia.

*** Becario de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Instructor de la Cátedra "A" de Obstetricia Facultad de Medicina "San Fernando", Lima, Perú.

**** Becario de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Jefe de Residentes de Obstetricia y Ginecología de la Clínica "Nuestra Señora de Altagracia", Santo Domingo, República Dominicana.

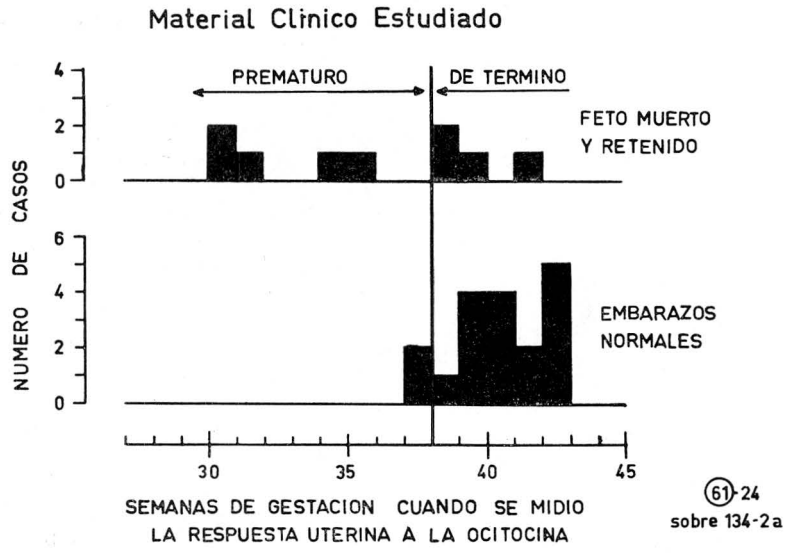
semanas. La edad gestacional estuvo comprendida entre 30 y 41 semanas (Fig. 1). Los datos clínicos de estas pacientes están en la Tabla I. Las pacientes provenían de la Clínica Ginecotocológica "B" de la Facultad de Medicina (Prof. Dr. J. J. Crottogini).

Grupo control. Está constituído por 18 embarazos normales de 37 a 42 semanas de edad gestacional (Fig. 1).

Existen diferencias entre ambos grupos en la distribución de la edad gestacional de las pacientes (Fig. 1). En el grupo control, 16 de las 18 pacientes eran embarazadas de término (38 a 42 semanas); sólo 2 pacientes no habían llegado a término pero se encontraban muy próximas, teniendo ya 37 semanas cumplidas.

Por el contrario en el grupo de 9 pacientes con feto muerto y retenido había 5 a las que les faltó mucho para llegar al término, ya que se encontraban entre la 30ª y 35ª semana (Fig. 1).

FIGURA Nº 1



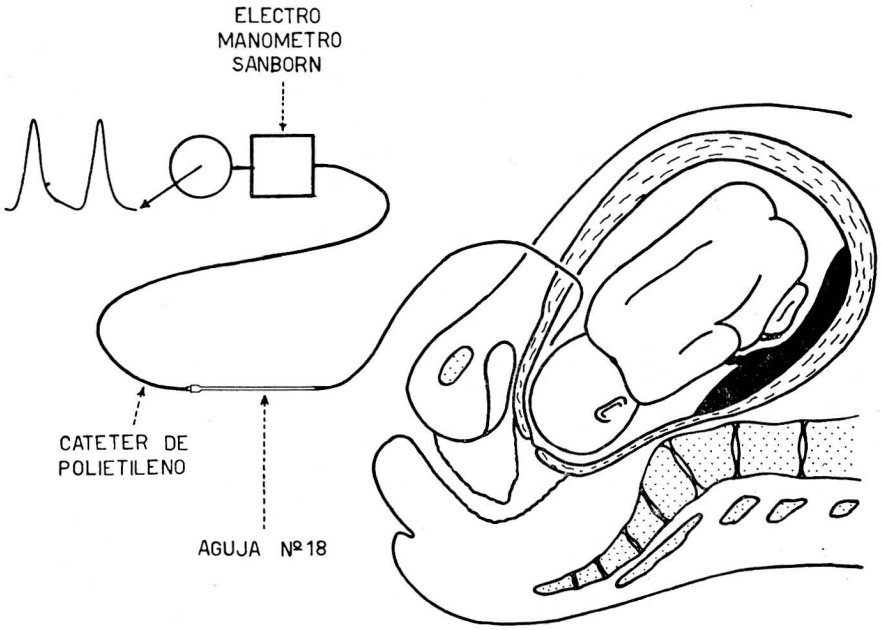
Desde el punto de vista científico sería mejor poder comparar dos grupos que tuvieran similar distribución de la edad gestacional. La carencia de datos antes de la 37ª semana en el grupo control se debe a la falta de justificación para administrar ocitocina en un embarazo normal antes del término.

Método

La contractilidad del útero fue registrada de acuerdo a la técnica descrita por Caldeyro-Barcia y Alvarez (1) que consiste en introducir un catéter de polietileno (Clay-Adams P-50) en la cavidad amniótica a través de la pared abdominal anterior, pre-

FIGURA Nº 2

REGISTRO DE LA PRESION AMNIOTICA



via punción con aguja B-D de 1 mm. de calibre interno y 11 cm. de largo (Fig. 2).

Se administró ocitocina por vía intravenosa con bomba de infusión continua (4) en dosis de 2, 4 y 8 miliunidades por minuto (mU/min.).

La contractilidad uterina fue estudiada midiendo el tono, la intensidad y la frecuencia de las contracciones y la actividad uterina. El tono uterino, que es la menor presión entre contracciones, se midió en milímetros de mercurio (mm. Hg.). La intensidad, que es el aumento que las contracciones producen en la presión amniótica, se midió también en mm. Hg. La frecuencia se midió por el número de contracciones en 10 minutos. La actividad uterina es el producto de la intensidad de las contracciones multiplicada por la frecuencia y se expresa en mm. Hg. por 10 minutos o Unidades Montevideo (2) (Fig. 3).

Antes de comenzar la infusión de ocitocina, la actividad uterina espontánea fue registrada por lo menos durante una hora. Luego se administraron dosis de 2, 4 y 8 miliunidades por minuto (mU/min) de ocitocina sintética (Syntocinon Sandoz). Cada dosis fué mantenida por lo menos durante 60 minutos (8) (Fig. 4). No se midió la actividad uterina durante los primeros 30 minutos de cada dosis porque durante ese período se produce un aumento progresivo de los

FIGURA Nº 3

REGISTRO de la PRESION AMNIOTICA

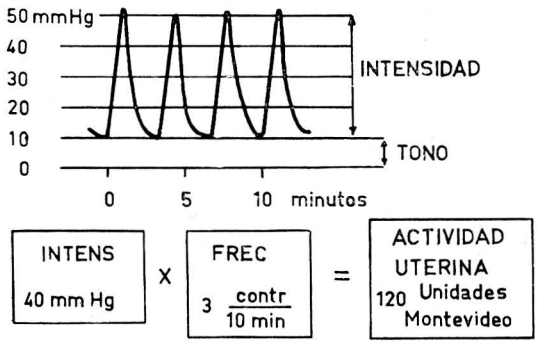
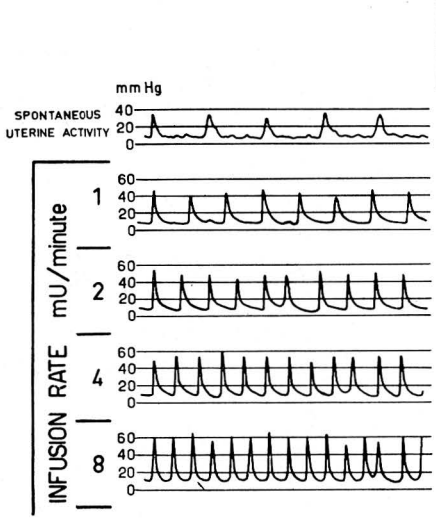


FIGURA Nº 4

FULL TERM PREGNANCY

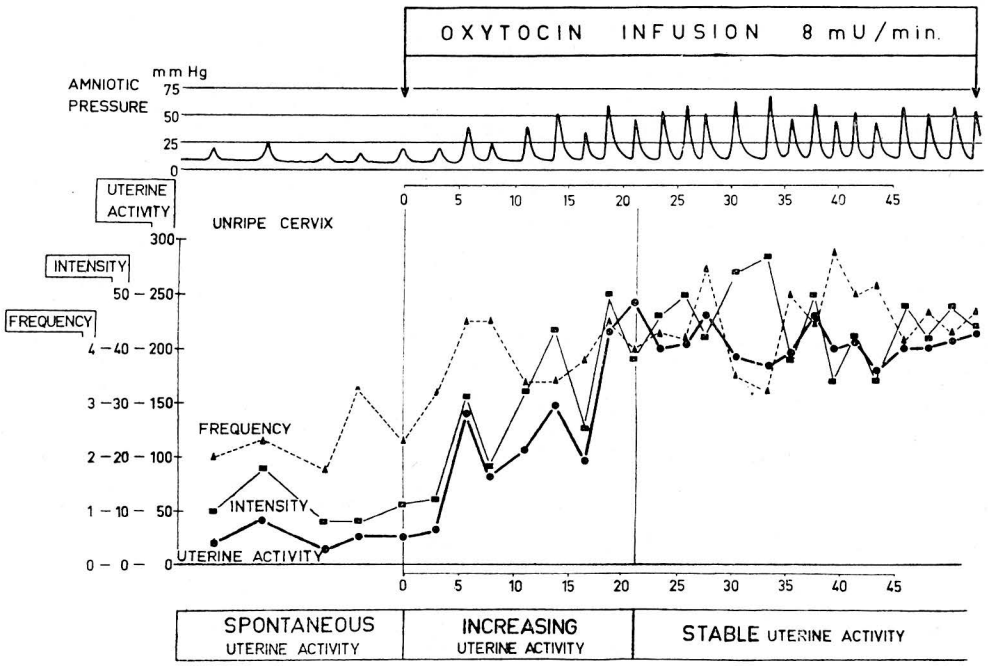


TONUS	CONTRACTIONS		UTERINE ACTIVITY
	INTENSITY	FREQUENCY contractions per 10 min.	
mm Hg	mm Hg		Montev. Units
8	27	1.5	40
8	35	2,4	85
9	40	3.	120
9	45	3.8	174
10	50	4.8	233

efectos de la ocitocina que luego se estabiliza. Se midió la actividad uterina a partir de ese momento y hasta finalizar la infusión (Fig. 5).

Se incluyeron en el estudio solamente aquellos segmentos de registro obtenidos antes de que se hubiera producido progreso de la dilatación cervical ya que este factor puede aumentar la actividad uterina y falsear los resultados (5). Lo mismo ocurre cuando la paciente cambia de posición (decúbito lateral a dorsal por ejemplo) (7). En cada registro se toman en cuenta las respuestas uterinas a la ocitocina obtenidas cuando la paciente está en la misma posición

FIGURA Nº 5



en que se encontraba cuando fue registrada la actividad uterina espontánea.

Se construyeron curvas dosis-respuesta (Fig. 6) tabulando en el eje de ordenadas (vertical) los valores de la actividad uterina y en el eje de las abscisas (horizontal) las correspondientes dosis de ocitocina inyectada por minuto (3, 6, 7).

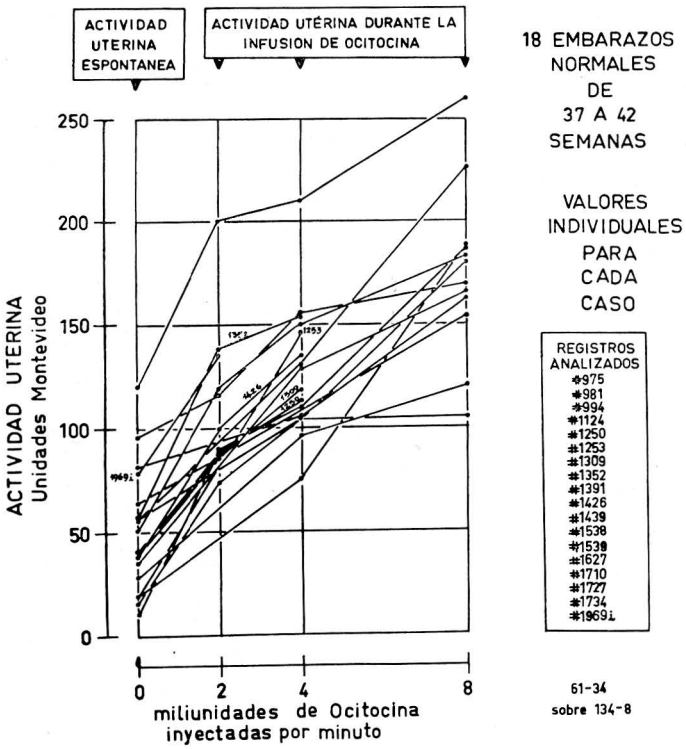
La actividad uterina espontánea (la que existe antes de comenzar la infusión de ocitocina) está tabulada en el eje vertical que corresponde a una dosis de ocitocina igual a cero.

Resultados

La Figura 6 muestra las curvas dosis-efecto correspondientes al grupo control formado por 18 embarazos normales de 37 a 42 semanas de edad gestacional. Se observa que en todos y cada uno de ellos las infusiones de ocitocina causan aumentos de la actividad uterina por encima de la actividad espontánea. El aumento es tanto mayor cuanto más grande es la dosis de ocitocina inyectada cada minuto. Los valores obtenidos en estas embarazadas confirman los publicados anteriormente (3, 4, 7).

La Figura 7 muestra las curvas dosis efecto correspondiente al grupo de 9 embarazos con feto muerto y retenido. Además, para comparación, se muestra las curvas correspondientes al grupo de 18 embarazos normales. A simple vista se advierte que en 5 casos con feto muerto el aumento de actividad uterina causado por la ocitocina es mucho mayor que en los embarazos normales. En los

FIGURA Nº 6



otros 4 casos la respuesta a la ocitocina es similar a la de los embarazos normales.

En la Figura 8 se ha representado la curva dosis-respuesta, con los valores promedio correspondientes a los dos grupos de casos estudiados. Se advierte que el valor promedio de la actividad espontánea es muy parecido en ambos grupos. Pero que el valor promedio de la respsuesta a la ocitocina es mayor para el grupo con fetos muertos que para el grupo normal.

Para facilitar la comparación de la respuesta a la ocitocina entre ambos grupos se ha tomado el valor de la actividad uterina espontánea de cada grupo como si fuera igual a cero (Fig. 9) y se han tabulado los valores promedio de los **incrementos** de actividad (por encima de dicho cero) causados por la ocitocina. Se llama **incremento** de la actividad uterina causado por una dosis de ocitocina a la diferencia entre la actividad registrada durante la infusión de dicha dosis y la actividad uterina espontánea previa a la ocitocina (3).

En la Figura 9 se observa que dichos incrementos son mayores para el grupo con feto muerto que para el grupo control de embarazo normal.

Para saber si esa diferencia en los incrementos causados por la ocitoci-

na es estadísticamente significativa, conviene transformar la curva dosis-respuesta en una línea lo más semejante posible a una recta. Para ello, en vez de usar la dosis de ocitocina empleamos su logaritmo (Fig. 10). Vemos que las curvas de incremento para 2, 4 y 8 mU/min. (cuyos logaritmos son 0.3, 0.6 y 0.9 respectivamente) son casi rectas (Fig. 11). Podemos entonces aplicar la fórmula: $y = a + bx$ en la que (y) = incremento de actividad uterina causado por la ocitocina, (x) = logaritmo de la correspondiente dosis de ocitocina.

Para cada uno de los 2 grupos de pacientes calculamos los valores de los coeficientes (a) y (b). El coeficiente (a) es el intercepto, u ordenada en el origen, o sea el valor (teórico) de la actividad uterina en el cruce de la continuación de la recta con el eje vertical correspondiente a una dosis (teórica) de 1 miliunidad de ocitocina por minuto. El logaritmo de 1 = 0 o sea que (x = 0). Los valores del coeficiente (a) son 21 Unidades Montevideo para el grupo normal y 16 U.M. para el grupo con feto muerto.

FIGURA Nº 7

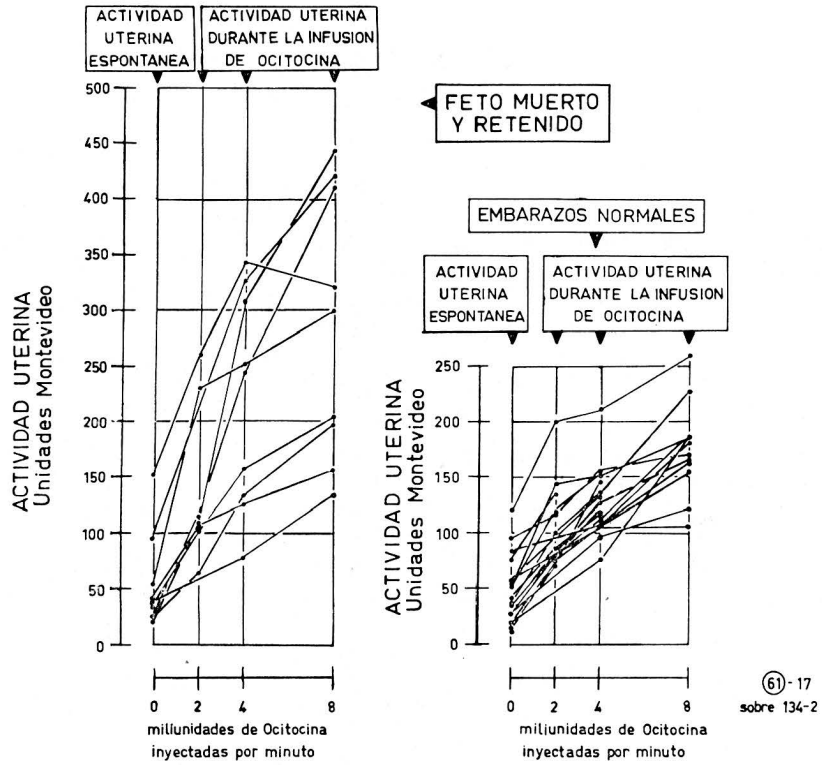


FIGURA Nº 8

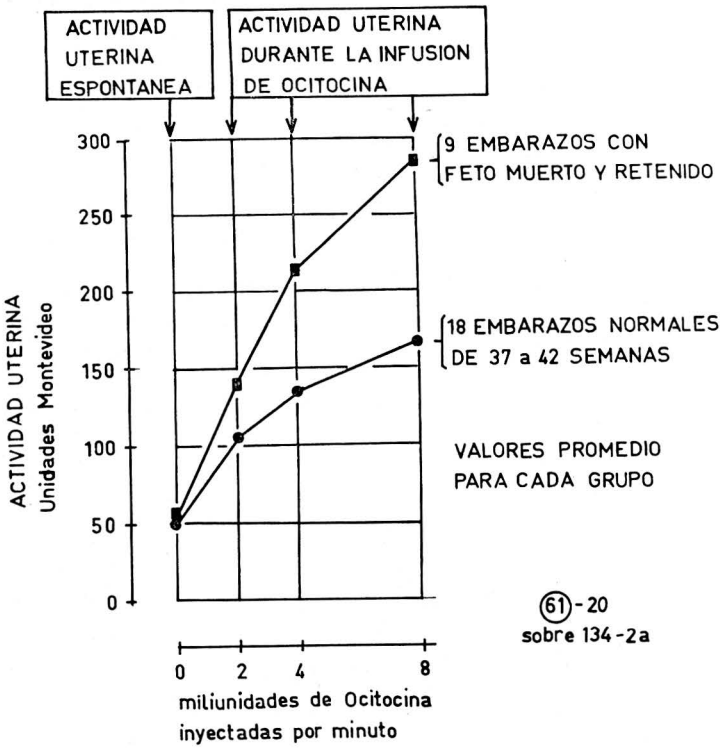


FIGURA Nº 9

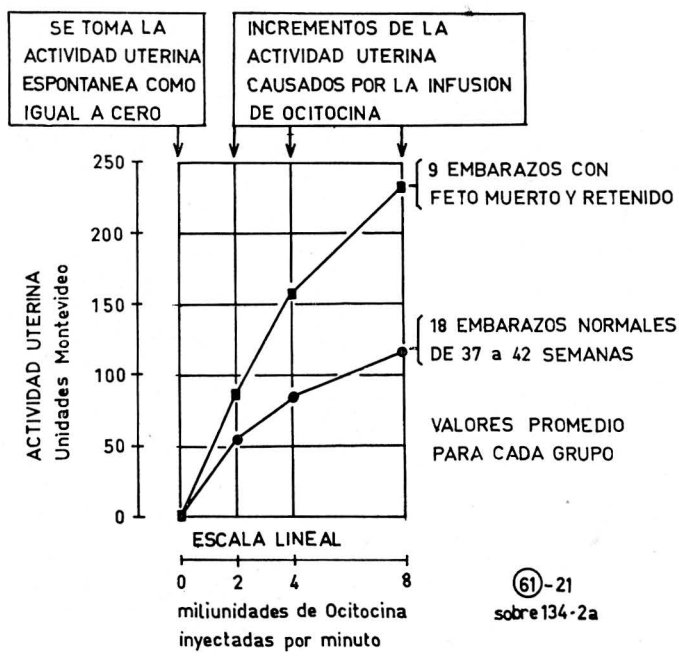
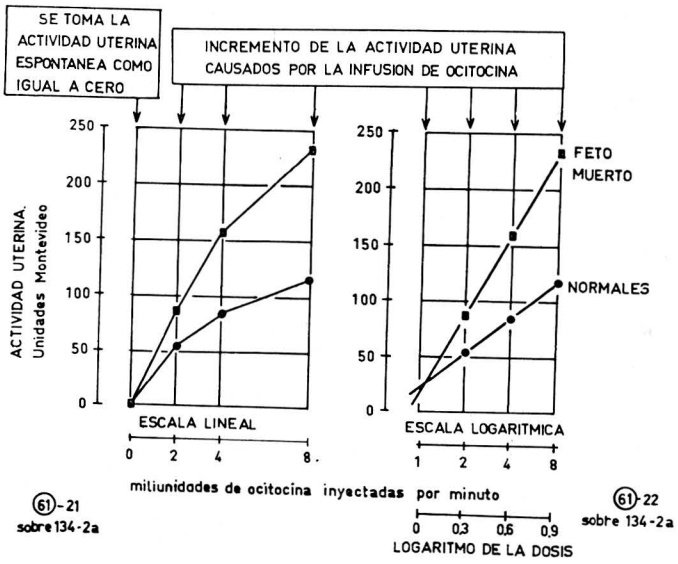


FIGURA Nº 10



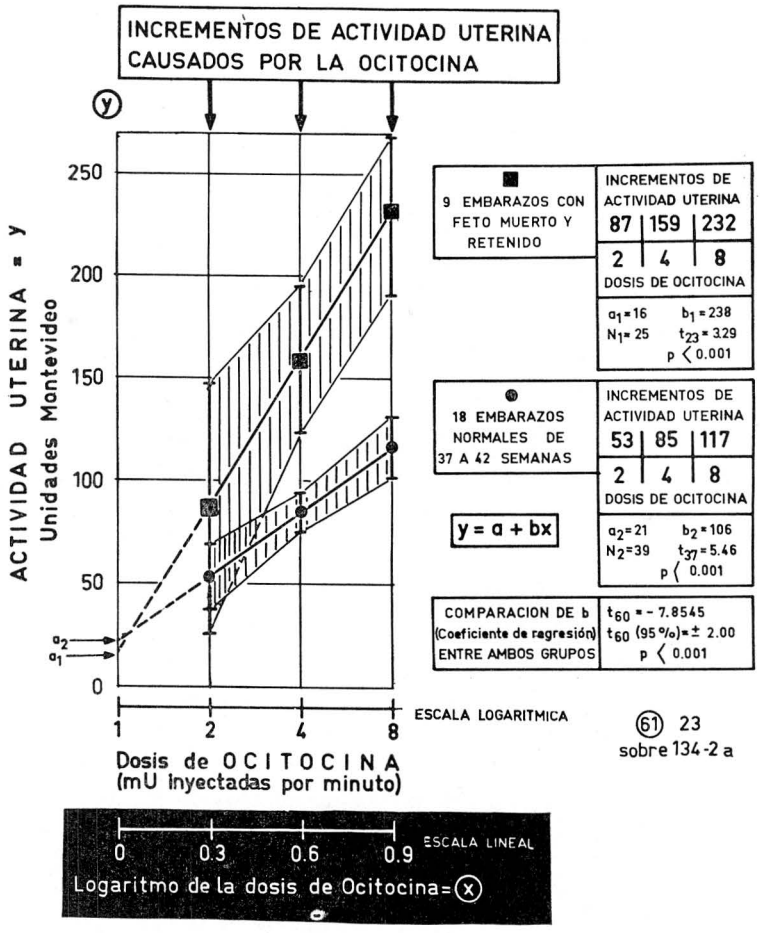
El coeficiente (b) es el coeficiente de regresión que expresa la pendiente de cada recta en la Figura 10 y 11. El coeficiente (b) vale 106 para el grupo normal (b2 = 106). Para el grupo con feto muerto, b1 = 238. Para cada grupo se comprobó que el valor del coeficiente (b) es significativamente diferente de cero (p (0. 001) lo que significa que la ocitocina produce en ambos grupos aumentos de la actividad uterina que no son debidos al azar. (Cuando el coeficiente (b) = 0 la recta es horizontal y su pendiente vale 0, o sea que la ocitocina no produce aumentos significativos de la actividad uterina).

Finalmente interesa establecer si la diferencia hallada entre ambos grupos (normal y con feto muerto) en lo que se refiere a la pendiente de las rectas dosis-respuestas puede ser debida al azar o realmente indica una diferencia significativa entre ambos grupos. Para saberlo se calcula la significación de la diferencia entre los valores de los coeficientes (b1) y (b2) de cada grupo. Hallamos que esta diferencia es significativa para un valor de p 0.001. Ello indica que hay menos de 1/1000 de probabilidades que la diferencia de respuesta a la ociotcina entre ambos grupos sea debida al azar.

La Actividad Uterina es el producto de dos factores que se multiplican: 1) la intensidad de las contracciones, y 2) la frecuencia de las mismas. Interesa saber si ambos factores o sólo uno de ellos son los responsables de que la respuesta a la ocitocina sea mayor en los embarazos con feto muerto y retenido que en los embarazos normales.

El incremento de la **intensidad** de las contracciones uterinas causado por la ocitocina es mucho mayor en el grupo con feto muerto que en los embarazos normales. Esta diferencia se ilustra en la Figura 12. Por el contrario no se perciben diferencias en-

FIGURA Nº 11



tre ambos grupos en el aumento de la frecuencia de las contracciones uterinas causado por la ocitocina (Fig. 13). Por lo tanto podemos concluir que la mayor respuesta uterina a la ocitocina en los casos con feto muerto y retenido se debe exclusivamente a un aumento más marcado en la intensidad de las contracciones.

Conclusión

Podemos afirmar que el aumento de actividad uterina causado por la ocitocina es mayor en los embarazos con feto muerto y retenido que en los embarazos normales. Esta mayor respuesta corresponde a una mayor intensidad de las contracciones en el grupo con feto muerto, ya que el aumento en la frecuencia es similar en ambos grupos.

La diferencia en la respuesta uterina entre ambos grupos es altamente significativa del punto de vista estadístico.

FIGURA Nº 12

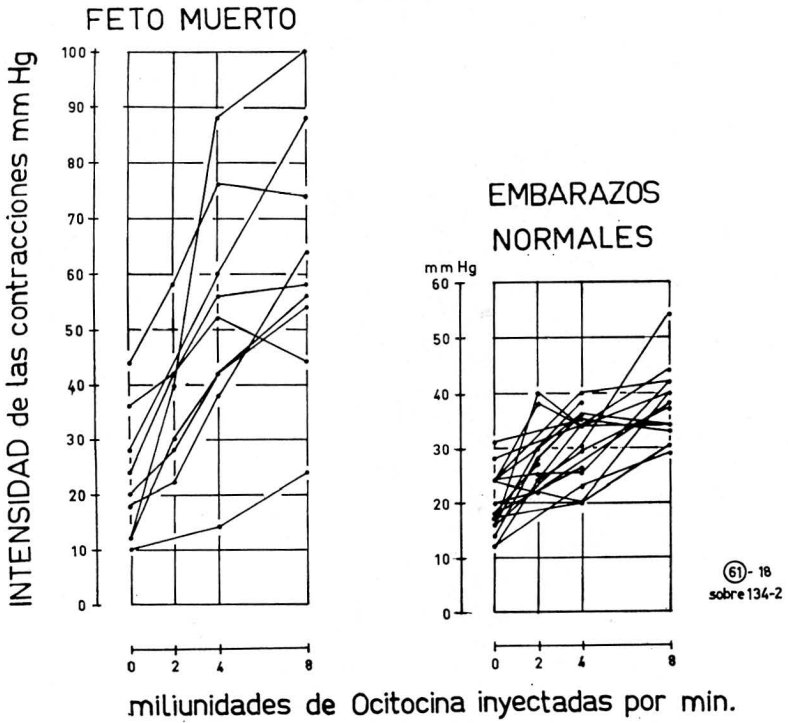
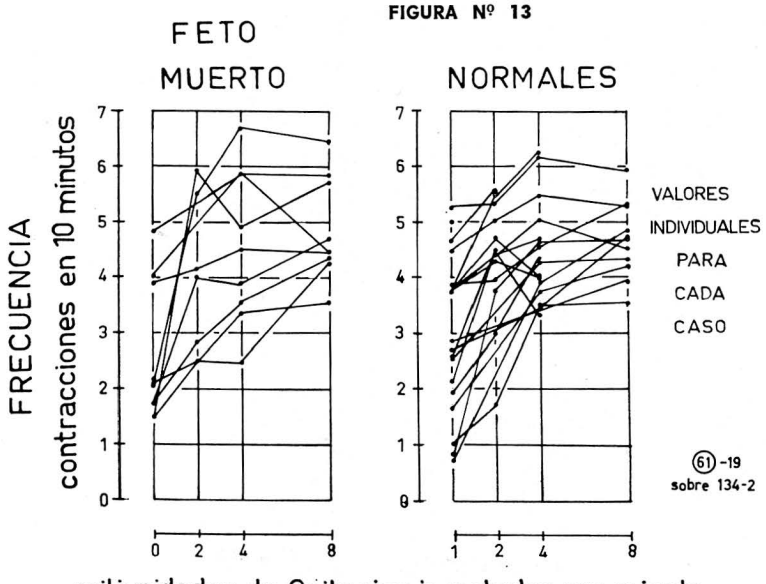


FIGURA Nº 13



La actividad uterina espontánea, previa al comienzo de la administración de ocitocina, fue similar en ambos grupos.

Discusión

Llama la atención que la respuesta a la ocitocina en los embarazos con feto muerto y retenido sea mayor que en los embarazos normales. La caída de la producción de estrógeno y de su disminución urinaria en 24 horas no parece afectar negativamente la habilidad del útero para responder a la ocitocina. Dos explicaciones posibles son: 1) que la cantidad de estrógenos que continúa produciéndose después de la muerte fetal es suficiente para mantener la funcionalidad contráctil del miometrio; 2) que el estriol no es necesario para ese objeto.

La aplicación práctica de este resultado es que se puede inducir el parto en estos casos mediante infusión de ocitocina y que las dosis/minuto necesarias son iguales o menores a las requeridas por embarazos normales.

Resumen

El aumento de contractilidad uterina causado por la infusión intravenosa de ocitocina en dosis de 2, 4 y 8 mU/min. fué significativamente mayor en un grupo de 9 embarazadas con feto muerto y retenido que en el grupo control de 18 embarazos normales de término.

La diferencia en la respuesta se debe a que el aumento de la intensidad de las contracciones uterinas causado por la ocitocina fue mayor en el grupo con feto muerto que en el grupo control. El aumento en la frecuencia de las contraciones fue similar en ambos grupos.

Se concluye que en la mujer grávida la muerte y retención del feto, a pesar de causar una gran caída en la eliminación urinaria de estriol, no produce disminución sino aumento en la respuesta uterina a la ocitocina.

Summary

The uterina contractility increase caused by ocitocine endovenous infusion in doses of 2, 4 and 8 mU/min. was significatively higher in a group of nine pregnant women with dead faetus than in the control group of eighteen normal pregnant women.

The difference in the response is due to the fact that the increased intensity of uterine contractions caused by ocitocine was higher in the group with dead faetus than in the control group. The increase in the frequency of the contractions was similar in both groups.

The conclusions are that in the pregnant woman death and retention of the faetus, in spite of causing a great fall in the urinary excretion of estriol, does not produce diminution but increase in the uterine response to ocitocine.

BIBLIOGRAFIA

1 CALDEYRO-BARCIA, R., ALVAREZ, H. Abnormal uterine action in labour. J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 59: 646, 1952.

2 CALDEYRO-BARCIA, R., ALVAREZ, H., POSE, S. V., POSEIRO, J. J., MENDEZ-BAUER, C. Relaciones cuantitativas entre la velocidad de infusión de ocitocina y la Actividad Uterina. Noveno Congreso Argentino de Obstetricia y Ginecología. 2: 359, 1955.

3 CALDEYRO-BARCIA, R., SICA BLANCO, Y., POSEIRO, J. J., GONZALEZ-PANIZZA, V., MENDEZ-BAUER, C., FIELITZ, C., ALVAREZ, H., POSE, S. V., HENDRICKS, C. H. A quantitative study on the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus. J. Pharm. and Experim. Therap. 121: 18, 1957.

4 CALDEYRO-BARCIA, R., ALVAREZ, H., POSEIRO, J. J., HENDRICKS, C. H., SICA-BLANCO, Y., POSE, S. V., CIBILS, L. A., CARBALLO, M. A., GONZALEZ-PANIZZA, V., FIELITZ, C., MENDEZ-BAUER, C., ALBEIDA DE TELIAS, E. La inducción del parto con ocitocina sintética (Syntocinon). Relato oficial, 2º Congreso Uruguayo de Ginecotocología. 1: 5, 1957.

5 CALDEYRO-BARCIA, R., ALVAREZ, H., POSEIRO, J. J., POSE, S. V., CIBILS, L. A., SICA-BLANCO, Y., CARBALLO, M. A., MENDEZ-BAUER, C., GONZALEZ-PANIZZA, V., FIELITZ, C. Juicio crítico y resultados de la inducción y conducción del parto. Relato oficial, 3er. Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología. 1: 131, 1958. México.

6 CALDEYRO-BARCIA, R., POSEIRO, J. J. Oxytocin and contractility of the pregnant human uterus. Annals of the New Cork Academy of Sciences, 75: Art. 2, 813, 1959.

7 CALDERRO-BARCIA, R., NORIEGA-GUERRA, L., CIBILS, L. A., ALVAREZ, H., POSEIRO, J. J., POSE, S. V., SICA-BLANCO, Y., MENDEZ-BAUER, C., FIELITZ, C., GONZALEZ-PANIZZA, V. Effect of position changes on the intensity and the frequency of uterine contractions during labor. Am. J. Obst. & Gynec. 80: 284, 1960.

8 SICA-BLANCO, Y., SALA, N. L. Uterine contractility at the beginning and end of an oxytocin infusion. In: "Oxytocin". R. Caldeyro-Barcia and H. Heller, Eds., Pergamon Press, Oxford, 1961, pp. 127-136.

TABLA I

EMBARAZOS CON FETO MUERTO Y RETENIDO

Registro Nº	Patología asociada	Edad	Grav.	Para	Aborto	Semanas de Gestación	Semanas de muerto y retenido	Evolución puerperal
605	Eclampsia y retinopatía grave	28	1	0	0	38	4	Murió al 8º día puerperal
692	Desconocida	43	15	14	0	41	3	Normal
889	Bocio difuso y anemia	21	1	0	0	34	3½	Normal
908	Hipertensión maligna y toxemia	38	8	3	2	35	4	Normal
912	Hipertensión polihidramnios Toxemia. Lúes	33	12	6	5	38	2	Normal
921	Desprendimiento prematuro placenta	28	5	4	0	39	2½	Normal
929	Desprendimiento prematuro placenta inf. ovular	26	8	4	3	30	3	Normal
1054	Rh negativa sensibil. reten. placentaria	31	5	2	2	30	4½	Puerperio febril
1388	Coma diabético	37	6	2	3	35	2	Normal