Uso obstétrico de drogas útero-inhibidoras

Dr. R. Cifuentes B., Ph. D*

Las drogas útero inhibidoras se utilizan en obstetricia básicamente para la prevención del Parto Prematuro, entendiéndose éste como el inicio del trabajo de parto después de la semana 20 y antes de la semana 38 de amenorrea.

Estos fármacos tocolíticos pueden ser clasificados en varios grupos dependiendo del mecanismo de acción de los mismos, a saber:

1. Estimulantes de los adrenoceptores beta.
2. Inhibidores de la prostaglandin-sintetasa.
3. Alcohol etílico.
4. Inhibidores de la fosfodiesterasa.
5. Sulfato de Magnesio.
6. Diazóxido.

Como quiera que los fármacos estimulantes de los adrenoceptores beta han si-

do aceptados universalmente como la terapia de elección en la prevención del Parto Prematuro, nos detendremos brevemente en el análisis de este grupo de drogas cuyo uso obstétrico fue mencionado por primera vez en la literatura por M.P. Rucher en 1925 (1) y de ahí en adelante se han producido más de 3 centenares de trabajos al respecto.

1. Drogas Betamiméticas

Los receptores adrenérgicos en los diferentes tejidos fueron inicialmente descritos por Ahlquist (1948) quien los clasificó en 2 grandes grupos (alfa y beta) de acuerdo con sus propiedades vaso activas (2). Posteriormente Lands (1967) (3) subdividió funcionalmente y de acuerdo a su localización, los receptores beta en 2 sub-grupos: los beta-1 localizados en corazón (taquicardia), tejido adiposo (lipólisis) e intestino delgado (relajación) y los receptores beta-2 localizados principalmente en útero (relajación), vasos sanguíneos (Hipotensión), músculos e hígado (glicogenólisis).

Lo ideal en la prevención y manejo del Parto Prematuro sería seleccionar un fármaco que fuera estimulante selectivo o

* Profesor Auxiliar. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Salud. Universidad del Valle. Cali Colombia.

casi selectivo de los receptores beta-2 miméticos con poco o ningún efecto sobre los receptores beta-1.

Mecanismo de Acción de los Beta-2 miméticos

Estos fármacos se unen al receptor beta-2 situados en la membrana celular (4). Al producirse este complejo agonista-receptor, se estimula una enzima (adenil-ciclase), la cual acelera la conversión de adenosina 5 trifosfato (ATP) en adenosina 5' monofosfato cíclico (AMPc) (Fig.1). El AMPc a su vez fosforila las proteínas de la membrana celular las cuales aumentan el secuestro de calcio en el retículo sarcoplásmico con disminución del mismo intracitoplasmático. Al disminuir el calcio intracitoplasmático se inhibe la miosina produciéndose relajación muscular (4).

Fig. 1 Mecanismos de acción celular de los fármacos betamiméticos y de los inhibidores de la fosfodiesterasa.

Por otra parte, el AMPc es metabolizado por la fosfodiesterasa produciéndose 5' AMPc. De manera que si se inhibe la acción de la fosfodiesterasa (por metilxantinas, por ejemplo) se puede mantener aumentados los niveles de AMPc y producir una mayor relajación de la fibra muscular uterina (5) (Fig.1). Todas las drogas betamiméticas son metabolizadas en el hígado por la enzima catecol-orto-

metil transferasa, eliminadas casi en su totalidad por los riñones.

Estructura Química de los beta-adrenérgicos

Todos los fármacos estimulantes de los adrenoreceptores beta son de estructura similar a la epinefrina de la cual se derivan (Fig.2). La conformación básica está dada por el núcleo aromático catecol y la fracción alifática etil-amina. A su vez la afinidad de un fármaco por los adrenoreceptores beta se incrementa con la presencia de los siguientes radicales:

1. El anillo fenólico,
2. la sustitución de un hidrógeno por un hidróxilo en el primer carbono del grupo etilo,
3. la sustitución de un hidrógeno en el grupo amino por pequeños grupos alifáticos como el isopropil,
4. la presencia de un hidróxilo en posición meta con respecto a la cadena lateral en el anillo fenólico,

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS BETA-ADRENERGICOS

Fig. 2 Estructura química de algunos fármacos betamiméticos (para detalles ver texto).

5. la presencia de un segundo radical fenólico por sustitución de uno de los hidrógenos de un carbono extremo del radical isopropílico (Fig.2).

Efectos Uterinos y Cardiovasculares

En la tabla I se presentan los efectos sobre la contractilidad uterina de los principales fármacos estimulantes de los adrenoceptores beta y en la tabla II se muestran los efectos cardiovasculares de los mismos (6). Del análisis en conjunto se puede deducir:

- a) Los de más rápida instalación de efectos máximos son el fenoterol (5 a 10 minutos) y la orciprenalina (5 a 10 minutos a dosis de 20 mcg/min),
- b) Los de menor efecto cardiovascular son el Etil-adrianol, el Salbutamol y

el Fenoterol. Sin embargo, debe recordarse que la respuesta **individual** a los fármacos beta-miméticos es muy variable y en general se acepta que la dosis útil para inhibir el útero está más relacionada con la contractilidad espontánea previa que con la misma edad gestacional.

Efectos Fetales

En el feto, el efecto más importante es la taquicardia aunque ésta se produce en una intensidad menor del 50% respecto al incremento en la frecuencia cardíaca materna. Por otra parte, no se han reportado alteraciones bioquímicas en el seguimiento hasta 18 meses de niños cuyas madres han recibido durante el embarazo fármacos betamiméticos (7). Sin embargo, cuando éstos fármacos se utilizan a altas dosis en el manejo del Sufrimiento Fetal Agudo Intraparto produciendo-

Tabla No. 1
EFECTOS CARDIOVASCULARES DE ALGUNAS DROGAS
BETA-MIMETICAS

Fármaco	Dosis I.V.mcg/min	Contracciones		Instalación de efectos Mx.	Duración de efectos
		Amplitud	Frecuencia		
Isoxsuprina	500 - 1000	++	++	10 - 15	30 - 60
Etil-adrianol	500 - 1000	++	++	15 - 20	35 - 120
Ritodrine	200 - 300	+++	+++	10	30 - 90
Orciprenalina	10 - 20	++	++	5 - 20	20 - 30
Salbutamol	10 - 40	+++	+++	—	—
Terbutalina	5 - 20	+++	++	10	?
Fenoterol	2 - 4	+++	+++	5 - 10	30

se el nacimiento poco después de su administración, debe tenerse en cuenta el desencadenamiento de la glicólisis y lipólisis que ellos producen, ya que en algunos recién nacidos se puede presentar una ligera acidosis metabólica por aumento de los ácidos láctico, acetoacético y beta-hidroxi-butírico.

No sucede lo mismo en los tratamientos prolongados en los cuales los mecanismos compensatorios fetales balancean la anterior situación (8).

Fenoterol

Este fármaco es un beta-estimulante con una afinidad casi selectiva por los receptores beta-2 con pocos efectos beta-1 y sin efecto sobre los receptores alfa. Por lo tanto ha sido utilizado preferencialmente para inhibir contractilidad uterina en el Trabajo de Parto Prematuro o en el Sufrimiento Fetal Agudo Intraparto, con mínimos efectos cardiovas-

culares. Su efectividad es máxima cuando se administra durante la amenaza de parto prematuro incipiente y con las membranas ovulares íntegras. La vía **intravenosa** (2 mcg/min) cuando hay disponibilidad de personal y para uso intrahospitalario es la más efectiva para comenzar la terapia. Sin embargo, cuando ello no es posible, debe emplearse la vía **oral** (sublingual) en dosis inicial de 5 a 10 mg que se repiten cada 4 a 6 horas. Los resultados útero-inhibidores obtenidos por nosotros con el uso de este fármaco betamimético han sido excelentes (9, 10) y coinciden con lo publicado por diversos investigadores (11, 12): al administrar fenoterol (10 mgr vía sublingual) se produce una significativa disminución en la intensidad, frecuencia y actividad uterinas (Fig. 3 y 4). La frecuencia cardíaca materna se incrementa en 22 lat/min. y la fetal en 7 lat/min. (en promedio).

Otros fármacos betamiméticos que han demostrado ser efectivos útero-inhi-

TABLA No.2
EFECTOS CARDIOVASCULARES DE ALGUNAS DROGAS
BETA-MIMETICAS

Droga	I.V. mcg/min.	F.C.M.	Presión Arterial	
			Sist.	Diast.
Isoxsuprina	500 - 1000	↑ ↑	↓ ↓	↓↓↓
Etil-Adrianol	250 - 500	↑	↑ ↑	
Ritodrine	200 - 300	↑ ↑		↓
Orciprenalina	10 - 20	↑ ↑	↓	↓
Salbutamol	10 - 40	↑	↑	↓
Fenoterol	2 - 4	↑		↓
Terbutalina	5 - 20	↑ ↑	↓	↓

Fig. 3 Efecto del fenoterol sobre la contractilidad uterina en una embarazada con Trabajo de Parto Prematuro. Obsérvese la casi inmediata útero-inhibición al administrar este fármaco beta-mimético en dosis de 10 mgr. sublingual.

bidores como la Orciprenalina, la Isoxsuprina, el Salbutamol, la Terbutalina, el Ritodrine, etc. se están abandonando por su marcado efecto cardiovascular (13, 14, 15, 16).

2. Drogas Inhibidoras de las Prostaglandinas

Las prostaglandinas han sido implicadas en el inicio de las contracciones uterinas. Su síntesis en la decidua y en las células miometriales depende básicamente de la prostaglandin sintetasa, enzima ésta necesaria para la conversión de ácidos grasos, especialmente el ácido araquidónico en prostaglandina (Fig.5). Los

ácidos grasos a su vez, son liberados de los fosfolípidos intracelulares por la fosfolipasa contenida en los lisosomas.

Las prostaglandinas actúan inhibiendo la adenil ciclasa (en la membrana celular) disminuyendo además la conversión de ATP en AMPc con el consiguiente aumento del Calcio libre intracelular. Al aumentar el calcio, éste alcanza la miofibrilla y activa la acción ATPasa de la miosina, liberándose energía y produciéndose un deslizamiento de los filamentos de actina entre los de miosina generando el acortamiento muscular (17).

Por otra parte, se ha demostrado que la síntesis y liberación de las prostaglan-

Fig. 4 Efecto inhibidor sobre la contractilidad uterina del fenoterol sublingual en una paciente con sufrimiento fetal agudo intraparto, lo cual permite la recuperación de la homeostasis fetal in útero antes de la finalización del trabajo de parto.

dinas en las células miometriales puede ser inhibida en aproximadamente el 80 a 90% por fármacos anti-inflamatorios del tipo de la aspirina o indometacina, inhibiendo la contractilidad uterina en el Trabajo de Parto Prematuro (18). Sin embargo, de los 2 fármacos mencionados se ha observado que la indometacina tiene efectos más claros sobre la contractilidad uterina que la aspirina (19).

La dosis de indometacina es de 100 mg por día durante 7 días. La administración se inicia por vía rectal (el primer día) y luego se continúa oralmente hasta completar el ciclo de tratamiento. Si se decide utilizar Aspirina, se administra por vía oral en dosis de 4 grs/día hasta completar una semana de tratamiento.

Los anti-inflamatorios ya mencionados se pueden administrar simultáneamente

con los estimulantes de los adrenoceptores beta, lo cual además de que se potencian los efectos útero-inhibidores permite reducir la dosis y los efectos colaterales de los betamiméticos (20).

Para los fármacos inhibidores de la prostaglandin sintetasa han sido descritos algunos efectos adversos sobre el binomio madre-feto. Los efectos colaterales sobre la madre incluyen úlcera péptica, perforación gastrointestinal, hemorragia, depresión de la médula ósea y están en relación directa con la dosis y el tiempo de administración. Entre los efectos fetales han sido descritos: cierre prematuro del ductus arterioso, persistencia de hipertensión pulmonar, aumento de la necrosis neuronal (en la rata) y disminución de la agregación plaquetaria (21). Sin embargo en el feto humano, cuando estas drogas se administran a la mujer embarazada para inhibir la contractilidad uterina, a las dosis y durante el tiempo ya mencionado, ninguno de estos fenómenos ha sido reportado (19, 22).

Fig. 5 Esquema que muestra la síntesis intracelular de prostaglandinas.

3. Alcohol Etílico

La administración de este fármaco en el manejo de la Amenaza de Parto Prematuro se inició en 1967 (23). Se piensa que tiene varios mecanismos de acción, a saber: Sobre el sistema nervioso central bloqueando la liberación hipofisiaria de oxitocina y sobre el miometrio estimulando los adrenoreceptores beta-2 e inhibiendo la producción de prostaglandinas $F_2 \alpha$ (Fig.6).

Sin embargo, el efecto útero inhibidor del alcohol se alcanza con concentraciones séricas que fluctúan entre 100 y 200 mg por ciento, valores éstos situados por encima de los niveles legales permisibles de intoxicación etílica (en U.S.A. son de 100 mgr por ciento).

ETANOL - MECANISMOS DE ACCION

Fig. 6 Mecanismos de acción (central y periférico) del alcohol etílico para inhibir contractilidad miometrial.

Entre los efectos colaterales maternos se pueden mencionar: depresión del estado de conciencia, hipoglicemia, acidosis láctica, coma y muerte (se alcanza con niveles séricos de 300 mgr. por ciento). Los efectos sobre el feto incluyen letargia transitoria e hipotonía en el recién nacido.

4. Inhibidores de la Fosfodiesterasa

Se ha postulado que las metilxantinas, entre las cuales figuran la aminofilina, la

papaverina, la teofilina, inhiben la contractilidad uterina por su efecto inhibitorio sobre la fosfodiesterasa (Fig.1). La inhibición de la fosfodiesterasa impide que el AMPc se inactive a 5' AMP. Al aumentarse los niveles de AMPc disminuyen los niveles de calcio libre intracelular, se inhibe la acción ATPásica de la miosina, cesa la liberación de energía y se produce relajación muscular. En este grupo de fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa, la teofilina ha sido utilizada en el manejo del parto prematuro bien sea sola o en unión de betamiméticos. Sin embargo, al comparar separadamente estos 2 fármacos, se ha observado que la teofilina tiene un menor efecto útero-inhibidor con mayores efectos colaterales que los beta-miméticos.

Por otra parte, hay trabajos de Coutinho en útero no grávido que muestran una gran efectividad útero-inhibidora de la aminofilina (24). Otros investigadores han reportado en fetos de conejas y ratas un aumento en la síntesis de surfactante pulmonar cuando se administran éstos inhibidores de la fosfodiesterasa al animal preñado (25). Sin embargo, hace falta más estudios experimentales antes de aconsejar el uso clínico rutinario de estos fármacos en el manejo y prevención del parto prematuro.

5. Sulfato de Magnesio

Además del efecto preventivo de las convulsiones en la hipertensión inducida por el embarazo, el sulfato de Magnesio parenteral tiene marcadas propiedades útero-inhibidoras (26). Se acepta que este efecto es producido por un antagonismo del ión Magnesio sobre el calcio disminuyendo la concentración de éste a nivel intracelular, produciéndose así relajación muscular.

Sin embargo, para obtener una tocólisis efectiva, el sulfato de Magnesio debe ser administrado por vía intravenosa en dosis inicial de 4 gm seguido de una infusión continua de 2 gm por hora, lo cual es el **doble** de lo utilizado en el manejo de la toxemia. Por lo tanto, el uso de este fármaco en la prevención del parto prematuro no es aconsejable ya que su efecto útero-inhibidor no es superior a los betamiméticos o a los antiprostaglandinas y las dosis efectivas están cerca a los niveles de intoxicación por hipermagnesemia.

6. Diazóxido

El Diazóxido es un potente vasodilatador tiazídico no diurético con el cual se ha reportado una marcada inhibición de la contractilidad uterina cuando ha sido utilizado en el manejo de crisis hipertensivas durante el embarazo (27). Se piensa que este fármaco puede actuar directamente sobre la fibra muscular uteri-

na o a través de liberación de catecolaminas, puesto que sus efectos cardiovasculares, metabólicos, son similares a los producidos por los betamiméticos. Sin embargo, éstos efectos no son prevenidos por la utilización de beta-bloqueadores como sí sucede cuando se utilizan estimulantes beta. Es de mencionar además que faltan ensayos clínicos que prueben su eficacia. Por otra parte, no hay evidencia que demuestre que el diazóxido sea superior a los beta-2 estimulantes en el manejo del Parto Prematuro.

CONCLUSIONES

Todas las drogas mencionadas previamente tienen marcado efecto inhibitor sobre la contractilidad uterina y deben utilizarse en aquellos casos en los cuales exista indicación para hacer útero-inhibición durante la gestación. Entre estas indicaciones se pueden mencionar: Amenaza de trabajo de parto prematuro, Sufrimiento fetal agudo intraparto, hi-

Fenoterol (Berotec)	Inicial 1-2 mcg/min. I.V.	Mantenimiento (oral) 2.5-5 mg c/6 hs hasta 37 S.
+		
Indometacina (Indocid)	100 mg rectal	25 mg c/6 hs por 7 días
+		
Betametasona* (Celestone)	12 mg V.I.M.	12 mg V.I.M. (24 mg en total)

* La betametasona se adiciona al manejo del parto prematuro por su efecto inductor en la síntesis de surfactante pulmonar y por lo tanto, prevención del síndrome de dificultad respiratoria en el Recién Nacido, en caso de que el Parto prematuro no pudiera inhibirse por cualquier causa.

peractividad uterina en cesárea anterior, hemorragia leve por placenta previa (no usar antiprostaglandinas), cirugía durante la gestación, amenaza de aborto, siendo el parto prematuro la patología más importante por la gran morbilidad neonatal que el mismo produce.

Para realizar un tratamiento efectivo de inhibición de la actividad contráctil del útero grávido, entre los fármacos descritos se deben seleccionar los siguientes y administrarlos por la vía y dosis que a continuación se mencionan (28):

BIBLIOGRAFIA

1. RUCHER, M.P. The action of Adrenalin on the pregnant human uterus. *South Med. J.* 18:412, 1925.
2. ALHQUIST, R.P. A Study of the adrenergic receptors. *Am. J. Physiol.* 153:586, 1948.
3. LANDS, A.M.; LUDUENA, F.P., BUZZO, H.J. Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci.* 6:2241, 1967.
4. CUATRECASAS P. Membrane receptors. *Annu. Rev. Biochem.* 43:169, 1974.
5. BERG, G., ANDERSSON, R.G., RYDEN, G. In vitro study of Phosphodiesterase inhibiting drugs. A complement to beta sympathomimetic drug therapy in premature labor?. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 145:802, 1967.
6. SCHWARCZ, R., CAPURRO H., BEJAR, R. y Col. Manejo Perinatal de la Prematurez. Programa de intervención normativa. Pub. Cient. No. 755, CLAP, OPS/OMS, Montevideo, 1978.
7. FREYSZ, H., WILLARD, D., LEHR, A. Y Col. A long term evaluation of infant who received a beta-mimetic drug while in utero. *J. Perinat. Med.* 5:94, 1977.
8. UNBEHAUN, V. Effects of sympathomimetic tocolytic agents on the fetus. *J. Perinat. Med.* 2:17, 1974.
9. CIFUENTES, R., MORA, J. Acción del Fenoterol sobre la contractilidad del útero humano grávido. *Rev. Col. Obst. Gin.* 31:163, 1980.
10. CIFUENTES, R., QUINTERO, C., DE TROCHEZ, LM. Treatment of intrapartum fetal distress with a beta-2 stimulant administered sublingually. Aceptado para publicación en el *J. Perinat. Med.* Abril, 1984.
11. DE LA FUENTE, P. ESCORCIA, M.A., DE LA LASTRA M. Y Col. Efectos de un beta-simpaticomimético sobre la dinámica uterina. *Acta Gynec. (Medr.)* 19:517, 1968.
12. LIPSHITZ, J., BAILLIE, P. The effects of the fenoterol hydrobromide (Partusisten) aerosol on uterine activity and the cardiovascular system. *Brit. J. Obst. and Gynec.* 83:864, 1976.
13. BELIZAN, J.M., DIAZ, A.G., ABUSLEME, G. Y Col. Effects of orciprenaline on uterine contractility and maternal heart rate. *Obstet. Gynecol.* 46:385, 1975.
14. STANDER RW, BORDEN TP, THOMPSON JF Y Col. Fetal Cardiac effects of maternal isoxsuprine infusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 89:792, 1964.
15. ANDERSON, K.E. INGEMARSON I. PERSON CGA. Effects of terbutaline on human uterine motility at term. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 54:165, 1975.

16. BORDEN, TP, PETER JB., MERKATZ, IR, Ritodrine Hydrochloride. A betamimetic agent for use in preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 56:1, 1980.
17. CARSTEN, ME. Prostaglandins part in regulation uterine contraction by transport of calcium. In southern EM (ed) *The Prostaglandins*. Mount Kisco, NY, Futuro Publ. Co, 1972, p. 59.
18. JONSON WL. HABERT GM, MARTIN CG. Pharmacologic control of uterine contractility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123:364, 1980.
19. NIEBYL JR., BLAKE DA, WHITE RD Y Col. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136:1014, 1980.
20. GAMISSANS, O., CAÑAS E., CORARACH U. Y Col. A study of indomethacin combined with ritodrine in threatened preterm labor. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol* 8:123, 1978.
21. HASLAM RR, EKENT H., GILLIAM GR., Hemorrhage in a neonate possibly due to maternal ingestion of salicylate J. *Pediatr.* 84:556, 1974.
22. KUMAR KM., WHITE, RD., BLAKE, AD Y Col. Indomethacin as a treatment for premature labor. Neonatal outcome. *Pediatr. Res.* 13:370, 1979.
23. FUCHS, F., FUCHS, AR, POBLETE VF Y Col. Effect of alcohol on threatened premature labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 99:627, 1967.
24. COUTINHO, EM., VIEIRA LOPEZ, AC. Inhibition of uterine motility by aminophylline. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 110: 726, 1971.
25. KAROTKIN, EH., KIDO, M. CASHORE, WJ Y Col. Acceleration of fetal lung maturation by aminophylline in pregnant rabbits. *Pediatr. Res.* 10:722, 1976.
26. KUMAR, D., ZOURLAS, PA., BARNES, AC. In vitro and vivo effects of magnesium sulfate on human uterine contractility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 86:1036, 1963.
27. PERININGTON, JC., PICKER, RH. Diazoxide and the treatment of the acute hypertensive emergency in obstetrics. *Med. J. Aust.* 2: 1051, 1972.
28. SCHWARCZ, R., DIAZ, AG., FESCINA, RH. Prevención del nacimiento de pretérmino. *Pub. Cient. No. 917, CLAP, OPS/OMS, Montevideo, 1981.*