

EFFECTO DE LA DESAMINO-OXITOCINA BUCAL SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA DURANTE LA INDUCCION DEL PARTO

TRABAJO REALIZADO EN LA UNIDAD DE FISIOLOGIA DE LA REPRODUCCION. — DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA. — DIVISION DE SALUD. — Universidad del Valle. Cali, Col.

Aristarco Rodríguez*
Mery de Villamizar**
Edgard Cobo***

La Desamino-Oxitocina (DAO) es un derivado sintético de la Oxitocina que presenta una potencia oxicítica superior a ésta. Su fórmula empírica es (C43 H65 O12 N11 S2), con un peso molecular de 992.2. Fué sintetizada por Du Vigneaud y col. (1). En la mujer produce una actividad uterina dos veces mayor que la inducida por la oxitocina (10). Su acción antidiurética es mayor que la de la Oxitocina. Se inactiva con el jugo gástrico y no es destruída por la Oxitocina sérica (2). La actividad de la DAO se mide en unidades humanas (UH) e internacionales (UI). Las primeras se definen como la cantidad de droga necesaria, administrada por vía endovenosa, para producir la misma dinámica uterina que una UI. de Oxitocina. La UH corresponde a 0.7 UI. del III Standard internacional. 1 mgr. de DAO equivale a 450 UI. y a 450 UH. De esto se deduce que la DAO es relativamente más activa en el humano que en el animal. Las vías de administración utilizadas pueden ser la endovenosa, la bucal y la gástrica (3). Las dosis aconsejadas por vía bucal son mayores de 25 UI. y menores

de 100 UI. a intervalos mayores de media hora.

El tiempo de latencia, o sea el lapso entre su administración y la aparición de las primeras contracciones, depende de la absorción de la droga y no del tiempo de disolución que es de treinta a cuarenta y cinco minutos. La tolerancia de la DAO por vía bucal es muy buena y los riesgos de hipertoniá o sufrimiento fetal a las dosis indicadas son comparables a las de la Oxitocina endovenosa (4, 5).

Material y Métodos

El estudio se realizó en 46 pacientes, 22 de las cuales presentaban indicaciones y condiciones para inducción del parto. Las causas de inducción fueron: Pre-eclampsia severa, isoimmunización por Rh, rotura prematura de membranas, polihidramnios, feto muerto, embarazo prolongado y algunos casos electivos. El material se dividió en dos grupos:

* Profesor Auxiliar.

** Tecnóloga de Laboratorio.

*** Profesor Jefe.

Un grupo control constituido por 24 pacientes que presentaron trabajo de parto espontáneo y un grupo experimental de 22 pacientes a quienes se les practicó inducción con DAO, 50 UI. bucal, con intervalos de una hora, previo enjuague de la boca con agua antes del suministro de cada tableta. En todas las pacientes el control de trabajo de parto se hizo usando el método de registro de la presión amniótica descrito por Alvarez y Caldeyro (6, 7). La actividad uterina

se analizó midiendo el área debajo de las contracciones y se expresó en milímetros cuadrados por minuto (22.2/min.) (8). Los demás parámetros de la contractilidad del útero: Intensidad, frecuencia, tono, se midieron convencionalmente (9). El progreso de la dilatación cervical y la evolución del trabajo de parto se midió por tacto vaginal; el estado fetal se observó mediante el control de la F.C.F. con Dop-tone. El protocolo de un experimento se muestra en la Fig. 1.

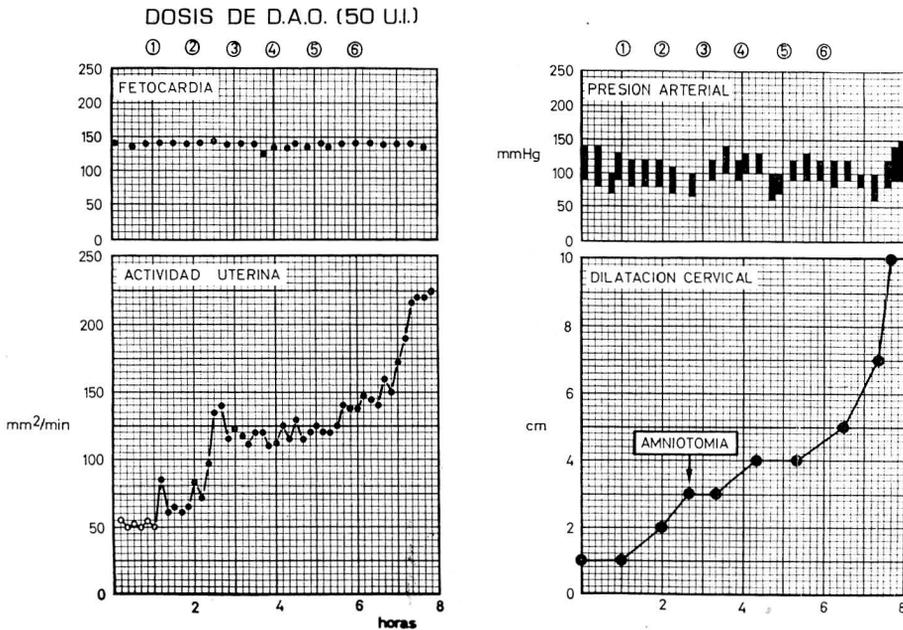


FIGURA 1 — Protocolo de un caso en el cual se indujo el parto con DAO. Las dosis se numeran por orden de administración dentro de los círculos superiores. Obsérvese como la fetocardia y tensión arterial no presentan mayores variaciones durante el trabajo de parto. La actividad uterina aumenta casi bruscamente a partir de la 2a. hora. La dilatación uterina sigue una evolución normal.

La calificación del estado de los recién nacidos, se midió mediante el Índice de Apgar. La duración del primer período del parto, o de dilatación, se expresó en horas y fracción de hora y la del segundo período, o expulsivo, se expresó en minutos.

Los datos encontrados se analizaron estadísticamente haciendo promedios de los valores encontrados experimentalmente y buscando la significancia de las diferencias, cuando las hubo, aplicando el test de t.

Resultados

Las 22 pacientes del grupo experimental a quienes se les practicó inducción con DAO tuvieron 25.7 años de edad en promedio y la edad promedio de embarazo, calculada por amenorrea, fue de 39.4 semanas.

Las variedades de posición correspondieron a 15 anteriores y 7 posteriores. En este grupo los recién nacidos tuvieron peso promedio de 2.950 kg en 16 casos (84.2%) y de 6 a 7 en 3 casos (15.8%) y hubo tres casos de inducción por feto muerto y retenido (Cuadro Nº 1).

CUADRO Nº 1

PROMEDIOS DE EDAD DE EMBARAZO, PESO DE LOS NIÑOS Y APGAR EN LOS DOS GRUPOS

	Grupo Control	Grupo Experimental
Amenorrea	38.8 Semanas	39.45 Semanas
Peso al nacer	3.148 gr.	2.948 gr.
Apgar 8/10	22 casos (91.7%)	10 casos (84.2%)
Apgar 7/10	2 casos (8.3%)	3 casos (15.8%)
Feto muerto	0	3*
TOTAL	24	22

* 3 casos por inducción por muerte fetal.

No hubo ninguna muerte fetal durante el trabajo de parto, ni intervenciones debidas a efectos producidos por la droga.

El promedio de la dosis total requerida para el parto fue de 5.7 tabletas por paciente. Las primigrávidas necesitaron en promedio 6.4 tabletas y las grávidas de 2 y más partos requirieron en promedio 5.2 tabletas.

La edad promedio de las 24 pacientes del grupo control fue 21,7 años y la edad gestacional calculada por amenorrea fue de 38.8 semanas. Las variedades de posición correspondieron a 15 anteriores y 9 posteriores.

Los recién nacidos tuvieron un peso promedio de 3.148 gr. 22 de ellos presentaron una calificación del Apgar de 8 a 10 (91.7%) y 2, una calificación de 7. No hubo muertes fetales en este grupo.

Actividad uterina

Los resultados de la actividad uterina, expresada en mm.²/min. mues-

tran que la contractilidad inducida por DAO fue mayor que la observada en el grupo control (Fig. 2).

En efecto, en el grupo control el parto se inició con una actividad de 78.5 ± 6.9 mm.²/min. que fue aumentando paulatinamente hasta 119 ± 5.2 mm.²/min. al final del primer período del parto, para adquirir sus máximos valores de 156 ± 5.3 mm.²/min. durante el período expulsivo.

En el grupo experimental en cambio, la actividad espontánea fue de 65.0 ± 3.4 mm.²/min. y aumentó hasta 120.0 ± 14.4 mm.²/min. con la primera dosis de DAO, subiendo progresivamente hasta llegar a valores de 148.0 ± 7.3 mm.²/min. al final del primer período del parto; durante el período expulsivo llegó a valores de 180.0 ± 6.6 mm.²/min. La diferencia entre ambas curvas de actividad uterina fue estadísticamente significativa (P = 0.01 a partir de la tercera dosis).

El efecto de la DAO sobre la actividad uterina se observó desde la pri-

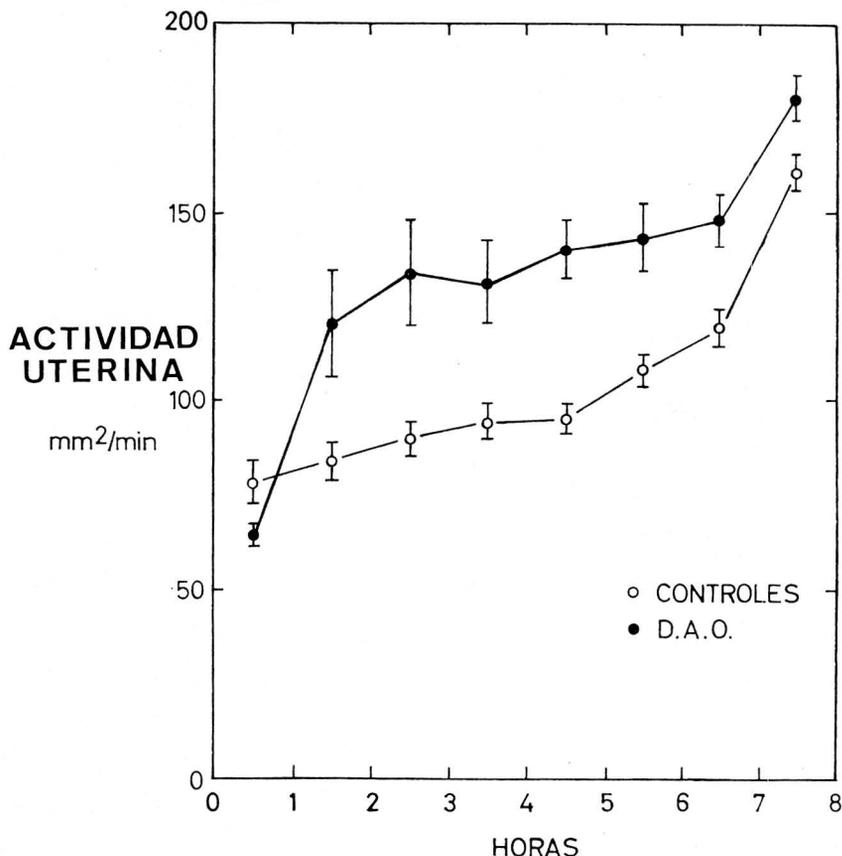


FIGURA 2 — Valores promedio de actividad uterina durante el parto, en casos controles y experimentales (DAO). Obsérvese como la actividad uterina es mayor en las pacientes inducidas con DAO que en las del grupo control.

mera dosis, encontrándose un período de latencia de 19.8 ± 2.26 minutos en 20 casos; sólo dos respondieron después de la segunda dosis. A partir del efecto observado, la actividad uterina continuó aumentando progresivamente hasta la expulsión del feto. Sin embargo, se observó que el mayor aumento ocurrió con la primera dosis ($= 55 \text{ mm.}^2/\text{min.}$) y que los aumentos sucesivos con cada una de las dosis fueron menores, del orden de $5 \text{ mm.}^2/\text{min.}$; esto quiere decir, que una vez obtenido el efecto inicial no

ocurren aumentos mayores en el curso del trabajo de parto (Fig. 1).

Intensidad

La intensidad (expresada en mm. Hg.) inducida por la DAO fue mayor que la observada en el grupo control. Vemos que en este grupo, el trabajo de parto tuvo una intensidad inicial de $28 \pm 3.1 \text{ mm. Hg.}$ de dilatación, para ascender a $38 \pm 1.6 \text{ mm. Hg.}$ al final del período y a $42 \pm 2.06 \text{ mm. Hg.}$ en el período expulsivo. En el gru-

po experimental en cambio, la intensidad espontánea fue de 27 ± 3.6 mm. Hg. y aumentó hasta 37.1 ± 3.1 mm. Hg. con la primera dosis, subiendo progresivamente hasta llegar a valores de 49.6 ± 3.1 mm. Hg. al final del primer período del parto y alcanzar sus máximos valores de 53.4 ± 3.1 mm. Hg. durante el período expulsivo. Los valores promedios de la intensidad en ambos grupos, no son

muy diferentes hasta la cuarta hora, a partir de la cual el aumento de la intensidad en el grupo experimental es mayor y estadísticamente significativo, continuando así hasta el final del parto. El aumento significativo de la actividad uterina, descrita atrás, está claramente relacionado con el aumento de la intensidad de las contracciones uterinas que acabamos de describir (Fig. 3).

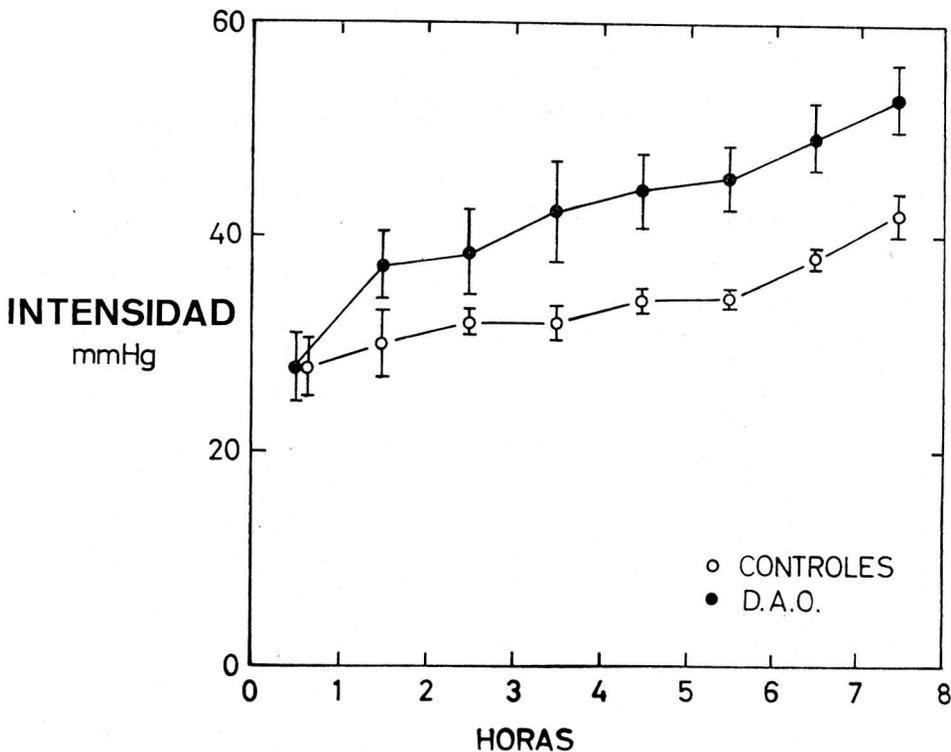


FIGURA 3 — Valores promedios de la intensidad de las contracciones, en casos controles y experimentales (DAO). Se observa la mayor intensidad de las contracciones en el grupo experimental, que se hace más evidente a partir de la 4a. hora de administrada la 1a. dosis de DAO.

En la Figura 4, se compara la contractilidad uterina registrada en uno de los casos del grupo control, con la registrada en uno de los casos inducidos con DAO; se observa claramente como la intensidad de las con-

tracciones es muy alta, presentando frecuentemente valores de 90 o más mm. Hg.

Frecuencia y Tono

Tanto la frecuencia, como el tono,

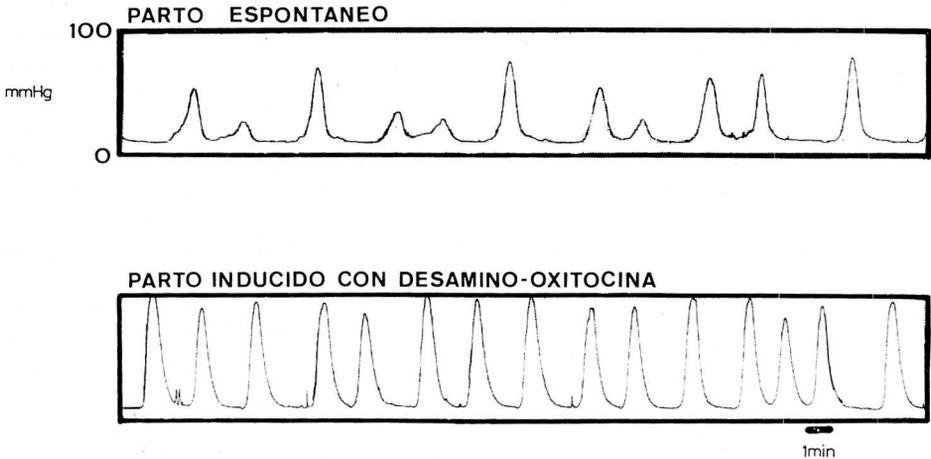


FIGURA 4 — Comparación de dos registros de presión amniótica correspondientes a un parto espontáneo y a uno inducido con DAO. Obsérvese como el aumento de la actividad en el parto inducido se hizo a expensas de la intensidad, más que de la frecuencia de las contracciones.

siguieron una evolución similar en los casos inducidos con DAO, como los del grupo control.

La frecuencia (expresada en número de contracciones producidas en 10 minutos) del grupo control fue de 3.8 ± 0.7 c/10 min.

En el grupo experimental la frecuencia fue de 3.7 ± 1.2 c/10 min.

durante la primera hora, de 5.0 ± 0.2 c/10 min. al final del primer período y de 5.2 ± 0.2 c/10 min. durante el período expulsivo (Fig. 5).

Los valores promedio del tono (expresados en mm. Hg.) fueron en el grupo control de 10.0 ± 1.1 mm. Hg. durante la primera hora, de 11.0 ± 0.6 mm. Hg. al final del primer pe-

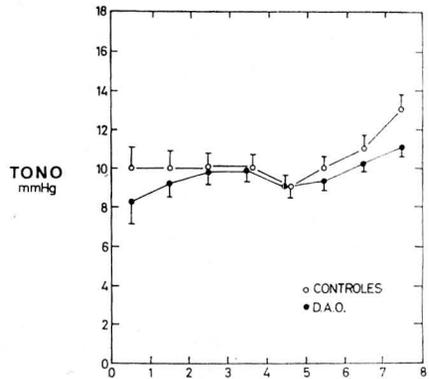
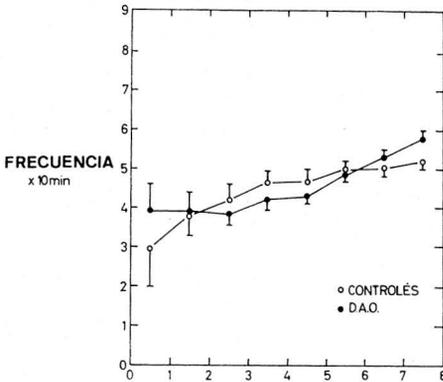


FIGURA 5 — Valores promedio de frecuencia (izquierda) y tono (derecha), durante el parto, en casos controles y experimentales (DAO). Obsérvese como las curvas de frecuencia y tono en ambos grupos de estudio no presentan mayores variaciones.

ródodo, y de 13.0 ± 0.8 mm. Hg. durante el período expulsivo. Fueron similares a los del grupo inducido con DAO que mostró 8.0 ± 1.7 mm. Hg. para la primera hora, 9.4 ± 0.5 mm. Hg. para el final del período de dilatación y 11.1 ± 0.4 mm. Hg. en el período expulsivo (Fig. 5).

Las pequeñas diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas. En dos casos se presentaron polisistolias entre 5.0 y 7.7 contracciones por 10 minutos, los cuales fueron de muy corta duración y cedieron sin necesidad de interrumpir la administración de la droga.

Efecto de la rotura de membranas

En los 17 casos en los cuales se practicó amniotomía, se encontró un aumento de la actividad uterina du-

rante la primera hora que siguió a este procedimiento; dicho aumento fue producido por elevaciones tanto de la frecuencia como de la intensidad de las contracciones.

Duración del parto

La duración del parto la expresamos en horas y fracción de hora para el período de dilatación y en minutos para el período expulsivo. Además subdivididas las pacientes en primigrávidas y en pacientes con 2 y más partos.

La duración del parto fue sensiblemente mayor para el grupo control que para el experimental (Fig. 6).

Las primíparas del grupo control (Fig. 7, izquierda) emplearon para el período de dilatación 7.2 horas y las del grupo experimental 4.8 horas.

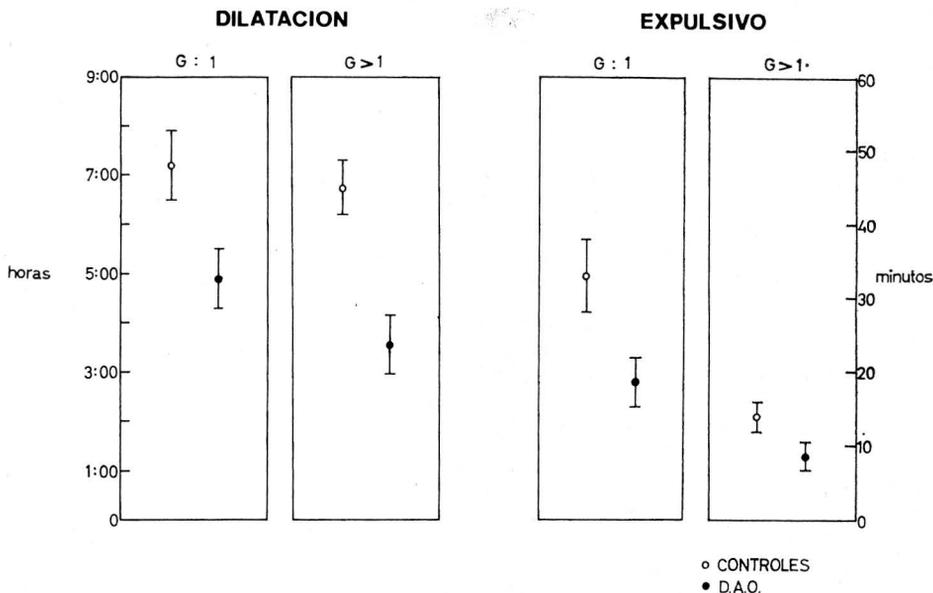


FIGURA 6 — Duración de los períodos de dilatación y expulsivo, en ambos grupos de estudio. Se compara la duración en horas del período de dilatación en pacientes controles y del grupo experimental, subdivididas en primigrávidas y con dos y más partos. Asimismo se compara la duración en minutos del período expulsivo. Obsérvese como la duración de estos períodos es más corta en las pacientes inducidas con DAO.

($P < 0.02$). Las de 2 y más partos emplearon 6.7 horas y 3.5 horas para los grupos control y experimental respectivamente; estas diferencias son estadísticamente significativas ($P < 0.01$). lssl slssl ol/l 44m dy o 6 ,)é rUuN

Durante el período expulsivo, los valores para primigrávidas del grupo control fueron de 33.7 ± 5.2 minutos y de 18.4 ± 3.3 minutos para el grupo experimental; esta diferencia fue estadísticamente significativa (P

< 0.02), en cambio, las de 2 y más partos gastaron 14.1 ± 2 minutos y 8.7 ± 1.9 minutos para los grupos control y el inducido con DAO respectivamente, no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Comentarios

Las pacientes sometidas a inducción con DAO tuvieron en su mayoría indicaciones precisas entre las que figuraron 6 toxémicas y 5 por rotura prematura de membranas, causas o factores que pudieran influir favorablemente en el desarrollo del trabajo de parto, no así las del grupo control que no presentaron patología alguna.

Nuestros resultados demuestran que la actividad uterina inducida con DAO, es significativamente mayor que la del parto espontáneo a expensas del aumento de la intensidad de las contracciones. Estos resultados son comparables a los obtenidos por Masi y colaboradores (10), quienes estudiaron el efecto de infusiones endovenosas de DAO y de Oxitocina sintética, encontrando que con dosis de 2 a 6 mg. x 10-6/min./60 Kg. el efecto de la DAO sobre la actividad uterina es 2.66 veces mayor que el de la Oxitocina sintética. Esta diferencia fue producida primordialmente por un aumento de la intensidad de las contracciones.

Sin embargo, debe destacarse que, a pesar del sensible aumento de la actividad uterina, el tono uterino se mantiene dentro de límites normales; esto es debido posiblemente a que la frecuencia se mantiene también dentro de límites normales.

La duración del período de dilatación fue significativamente menor en las pacientes que recibieron DAO, bien fueran ellas primigrávidas o con 2 o más partos. De la misma manera, la duración del período expulsivo fue significativamente menor en las primigrávidas inducidas con DAO. Estos hallazgos pueden relacionarse con la actividad uterina mayor, producida por esta substancia.

Los resultados obtenidos en la calificación del Índice de Apgar muestran que en los Recién Nacidos del grupo experimental, este es ligeramente inferior al del grupo control, pero debe tenerse en cuenta que en dicho grupo experimental se estudiaron algunos casos con patología asociada, como Toxemia del Embarazo, lo cual no ocurrió en el grupo control. Esta diferencia, podría explicar la disminución del Índice de Apgar en el grupo que recibió DAO.

Por esta razón creemos que no debe atribuirse al exceso de actividad uterina inducida por la DAO el hallazgo de algunos Índices de Apgar ligeramente bajos en este grupo, más aún, si se tiene en cuenta que el grupo control no presentó ningún tipo de patología.

Como es aconsejable tratar de reproducir, en lo posible, la contractilidad propia del parto normal, y no una actividad mayor como ocurre con la DAO, sugerimos que en aquellos casos de actividad muy alta, se disminuya la dosis a media tableta cada hora. Finalmente, debemos destacar

que la DAO en nuestra experiencia constituyó un método seguro y cómodo de inducción del parto.

BIBLIOGRAFIA

- 1 DU VIGNEAUD, V., WINESTOCK, C. MURTI, V. V. S., HOPE, D. B. y KIMBROUGH, R. D.: "Synthesis of 1-B mercapto propionic acid Oxytocin (desamino-oxytocin) a Highly Potent Analogue of Oxytocin". J. Biol. Chem. 235, 64, 1960.
- 2 HOPE, D. B., MURTI, V. V. S. and DU VIGNEAUD V.: "A Highly Potent Analogue of Oxytocin, Desamino-Oxytocin". J. Biol. Chem. 237: 1563, 1962.
- 3 EMBREY, M. P.: "The Action of Desamino-Oxytocin on the Human Pregnant Uterus". J. Endocr. 31: 185, 1965.
- 4 BERGER, M.: "Administration Transbuccale d'Oxytocine et d'un Derive de la Oxytocine". Praxis 57: 588, 1968.
- 5 MENDES, M. L.: "Desamino-oxytocina em Clinica Obstétrica". Coimbra Méd. 16: 439, 1969.
- 6 ALVAREZ, H. and CALDEYRO-BARCIA R.: "Nueva técnica para registrar la Actividad Contráctil del Utero Humano". Arch. Gynec. y Obst. 9: 1, 1951.
- 7 CADEYRO-BARCIA, R. and POSEIRO, J. J.: "Physiology of the Uterine Contraction". Clin. Obst. y Gynec. 3: 386, 1960.
- 8 COBO, E.: "Uterine and Milk-jecting Activities during Human Labor". J. Appl. Physiol. 24: 317, 1968.
- 9 CALDEYRO-BARCIA, R., SICA-BLANCO, Y., POSEIRO, J. J., GONZALEZ PANIZZA, V., MENDEZ BAVER, C., FIELITZ, C., ALVAREZ H., POSE, S. V., and HENDRICKS C. H.: "A Quantitative Study of the Action of Synthetic Oxytocin on the Pregnant Human Uterus". J. Pharmacol y Exper. Therap. 121: 18, 1957.
- 10 C. B. MASSI, J. J. POSEIRO R. CALDEYRO BARCIA, V. DU VIGNEAUD: "Effetti della Desaminoossitocina sulla Contracitlita dell'Utero Umano a Termine di Gravidanza". Riv. Ostet. Gynec., 20, 77-86, 1965.