

# Comparación del efecto tocolítico, *in vitro*, entre un anticálcico (nifedipina) versus un $\beta$ -agonista (terbutalina) en útero de rata. Estudio descriptivo. Informe preliminar

Reinaldo Acosta Cajiao\*; Tonny A. Sarquis Saad\*\*

**RESUMEN:** En útero de rata, previamente estrogenizado, se comparó el efecto tocolítico, nanomol a nanomol entre Terbutalina ( $\beta$  agonista) y Nifedipina (anticálcico). El útero se estimuló con nueve dosis de 0,65 miliunidades de oxitocina (dosis de contracción 50, previamente titulada en nuestro laboratorio), alternadas con seis diferentes infusiones de tres nanomoles de Terbutalina y tres nanomoles de Nifedipina. Se encontró que utilizando la misma dosis de ambos fármacos, existe un mayor efecto tocolítico (disminución en el número de contracciones uterinas por minuto) con la Nifedipina que con la Terbutalina. La Nifedipina a pesar de nuevas infusiones de oxitocina, presentó un efecto tocolítico sostenido, no sucediendo lo mismo con la Terbutalina.

**PALABRAS CLAVES:** Utero de rata estrogenizado, tocolisis, nifedipina, terbutalina.

**SUMMARY:** In the previously estrogenized rat uterus, we compared tocolytic effects between Terbutaline (a  $\beta$ -agonist agent) and Nifedipine (a calcium channel blocker) nanomol by nanomol. The uterus was stimulated by nine doses of 0,65 oxytocin miliunits alternated with six different infusions of Terbutaline (three nanomols) and Nifedipine (three nanomols). This oxytocin dose was the same 50 contraction dose, previously measured in our laboratory. We found a higher tocolytic effect using the calcium channel blocker. These results suggest that in spite of the same doses used, Nifedipine had a sustained tocolytic effect that was not seen with Terbutaline.

**KEY WORDS:** Estrogenized rat uterus, tocolysis, nifedipine, terbutaline.

## Introducción

En las últimas dos décadas ha habido grandes avances en el manejo del parto pretérmino, sin embargo, ésta entidad continúa complicando un número importante de embarazos, contribuyendo sustancialmente a la morbi-mortalidad perinatal, principalmente en los neonatos menores de 28-30 semanas de gestación (1, 2).

Aunque la inhibición farmacológica del trabajo de parto pretérmino no ha demostrado de manera convincente una disminución en la tasa de nacimientos pretérminos o muertes neonatales, varios estudios han demostrado una prolongación notoria en la duración del embarazo y disminución de la morbilidad neonatal inmediata (3-6).

El tratamiento farmacológico más frecuentemente utilizado en esta entidad consiste en la infusión intravenosa de un agente  $\beta$ -simpaticomimético continuado con una terapia oral de mantenimiento; siendo la ritodrina la única droga aprobada por la FDA para tal propósito. Sin embargo la incidencia de efectos secundarios indeseables de estos agentes y su controvertida efectividad, hacen que se estimule la búsqueda de mejores drogas (2, 7, 8).

La actividad del músculo uterino, *in vitro*, es dependiente de la concentración de calcio extracelular (9). Por lo cual

se debe esperar que la contracción uterina se inhiba al utilizar bloqueadores de los canales de calcio. Estudios preliminares con nifedipina han sugerido que esta droga inhibe el trabajo de parto, produciendo aparentemente pocos efectos colaterales (2, 10, 11).

En este estudio, se compara el efecto tocolítico, *in vitro*, (con útero de rata), de la nifedipina vs. la terbutalina (por ser este el agente  $\beta$  agonista más utilizado en nuestro medio), con un grupo control; con el fin de observar cuál de estos agentes presenta una mayor supresión de la actividad uterina estimulada con oxitocina.

## Materiales y métodos

Se utilizó útero de rata virgen de tres meses de edad, a la cual se le aplicaron por vía intraperitoneal durante 15 días 0,2  $\mu$ g/100 g de peso/día de estrógenos conjugados (ayerogen r. Laboratorios Ayerst Hormona), con el fin de aumentar el número de receptores de oxitocina en el miometrio del animal (12-17).

Se tomaron cortes de fibra muscular uterina proveniente de los cuernos, debido a que en este sitio se encuentran en mayor cantidad los receptores para oxitocina y es la zona del útero donde se producen las contracciones con mayor intensidad (14, 18).

En un montaje de órgano aislado simultáneo para tres preparados, con solución de Tyrode modificada para trabajar con útero de rata, se colocaron los cortes de cuerno uterino y se tabuló la dosis de contracción 50 (DC 50), de oxitocina (syntocinon r. Laboratorios Sandoz), entendiéndose ésta

\* Interno I. Facultad de Medicina. Universidad Javeriana. Monitor del Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad Javeriana.

\*\* Estudiante VII semestre. Facultad de Medicina. Universidad Javeriana. Monitor del Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad Javeriana. Santafé de Bogotá. D.C.

Tabla 1  
**RELACION DE LA CANTIDAD Y VOLUMEN DE DISTRIBUCION  
 (V.D) DE LOS FARMACOS UTILIZADOS EN LOS TRES  
 PREPARADOS, DURANTE TODO EL REGISTRO**

Dosis	Fármaco	Prep. Terbutalina Cantidad V.D(cc)	Prep. Nifediprina Cantidad V.D(cc)	Prep. Control Cantidad V.D(cc)
01	Oxitocina	0,65 mlU.	30,13	0,65 mlU.
Registro No. 01				
02	Oxitocina	0,65 mlU.	30,26	0,65 mlU.
Registro No. 02				
03	Terbutalina	3 nmoles	30,36	-----
	Nifedipina	-----	3 nmoles	30,36
Registro No. 03				
04	Terbutalina	3 nmoles	30,46	-----
	Nifedipina	-----	3 nmoles	30,46
Registro No. 04				
05	Oxitocina	0,65 mlU.	30,59	0,65 mlU.
Registro No. 05				
06	Oxitocina	0,65 mlU.	30,72	0,65 mlU.
Registro No. 06				
07	Oxitocina	0,65 mlU.	30,85	0,65 mlU.
Registro No. 07				
08	Terbutalina	3 nmoles	30,95	-----
	Nifedipina	-----	3 nmoles	30,95
Registro No. 08				
09	Oxitocina	0,65 mlU.	31,08	0,65 mlU.
Registro No. 09				
10	Terbutalina	3 nmoles	31,18	-----
	Nifedipina	-----	3 nmoles	31,18
Registro No. 10				
11	Oxitocina	0,65 mlU.	31,31	0,65 mlU.
Registro No. 11				
12	Terbutalina	3 nmoles	31,41	-----
	Nifedipina	-----	3 nmoles	31,41
Registro No. 12				
13	Oxitocina	0,65 mlU.	31,54	0,65 mlU.
Registro No. 13				
14	Terbutalina	3 nmoles	31,64	-----
	Nifedipina	-----	3 nmoles	31,64
Registro No. 14				
15	Oxitocina	0,65 mlU.	31,77	0,65 mlU.
Registro No. 15				

como la dosis con la que se obtiene el 50% de la contracción uterina máxima; en nuestro estudio dicha dosis fue 0,65 miliunidades distribuida en un volumen de 30 cc de solución (concentración de 0,022 miliU/cc). En un nuevo montaje se colocaron tres preparados simultáneos de la siguiente manera:

Preparado 1: Para infusión de Terbutalina. (Brycanil r. Laboratorios Astra).

Preparado 2: Para infusión de nifedipina. (Nifedipina MK. Laboratorios McKesson).

Preparado 3: Control.

A cada preparado se le administraron nueve infusiones periódicas de oxitocina 0,65 miliU, alternadas con seis infusiones periódicas de tres nanomoles de sus respectivas drogas tocolíticas, lo que corresponde a una concentración de 0,1 nanomol/cc en la dosis inicial y a 0,57 nanomoles/cc en la última infusión. El volumen de distribución, en el montaje, osciló entre 30 cc al inicio de la medición hasta 31,7 cc en la última medición. El grupo control no recibió ningún tipo de droga tocolítica. Tabla 1.

La comparación de las dosis de Terbutalina y Nifedipina fue hecha en nanomoles ya que en estas unidades todas las sustancias son igualmente comparables en sus características desde el punto de vista molecular.

Todos los registros se llevaron a cabo en un poligrafo Grass modelo 7D, con preamplificadores Grass modelo 7PIE, amplificadores Grass modelo 7DAF, tres transductores de fuerza Grass modelo FTO3 C. (Grass inst. Co. Quincy, Mass).

### Resultados

Los resultados fueron registrados y analizados, en cada grupo, teniendo en cuenta el número de contracciones uterinas por minuto posteriores a la infusión de cada dosis.

En la tabla 2 se observa que con las dosis iniciales se presenta una disminución de la actividad uterina en los preparados de Nifedipina y Terbutalina con respecto al grupo control, sin que exista una diferencia notable entre estos dos tocolíticos.

En la cuarta dosis con tres nanomoles de Nifedipina y Terbutalina, en sus respectivos preparados, que corresponde

Tabla 2  
**RELACION DE LA ACTIVIDAD UTERINA EN RESPUESTA A  
 LOS DIFERENTES ESTIMULOS FARMACOLOGICOS CON  
 OXITOCINA, TERBUTALINA Y NIFEDIPINA, DURANTE TODO  
 EL REGISTRO**

Dosis	Fármaco	Prep. Terbutalina No. Contracciones	Prep. Nifedipina No. Contracciones	Prep. Control No. Contracciones
01	Oxitocina			
Registro 01: 25 minutos		17	16	16
02	Oxitocina			
Registro 02: 05 minutos		07	06	06
03	Terbutalina			
Nifedipina				
Registro 03: 05 minutos		03	01	05
04	Terbutalina			
Nifedipina				
Registro 04: 05 minutos		02	02	06
05	Oxitocina			
Registro 05: 10 minutos		04	05	07
06	Oxitocina			
Registro 06: 10 minutos		05	05	13
07	Oxitocina			
Registro 07: 05 minutos		04	05	04
08	Terbutalina			
Nifedipina				
Registro 08: 10 minutos		09	06	12
09	Oxitocina			
Registro 09: 05 minutos		08	09	11
10	Terbutalina			
Nifedipina				
Registro 10: 05 minutos		04	0	06
11	Oxitocina			
Registro 11: 05 minutos		05	01	06
12	Terbutalina			
Nifedipina				
Registro 12: 05 minutos		04	0	03
13	Oxitocina			
Registro 13: 10 minutos		03	0	04
14	Terbutalina			
Nifedipina				
Registro 14: 25 minutos		10	0	12
15	Oxitocina			
Registro 15: 25 minutos		08	01	11

a una dosis acumulada de 12 nanomoles alcanzando una concentración de 0,38 nanomoles/cc, se observa una mayor actividad tocolítica por parte de la Nifedipina dado por la ausencia de contracciones en el trazado durante 10 minutos, en comparación con cuatro contracciones en el preparado de la Terbutalina y seis contracciones en el preparado control, durante el mismo tiempo; esta tendencia se observó con las siguientes dosis administradas hasta el final del trazado, 60 minutos más tarde.

Se evidenció también en el preparado con Nifedipina un efecto tocolítico sostenido dado por la ausencia de actividad uterina a pesar de estímulos sucesivos posteriores con oxitocina; no se comportó de la misma forma el preparado con Terbutalina ya que este, con infusiones sucesivas posteriores con oxitocina comenzó a presentar un aumento en la frecuencia de la actividad uterina.

Este resultado se hace más evidente durante los últimos 25 minutos del trazado posteriores a la infusión con oxitocina donde se observaron 11 contracciones en el preparado control, ocho contracciones en el de Terbutalina y sólo una contracción en el preparado de Nifedipina. El mismo efecto

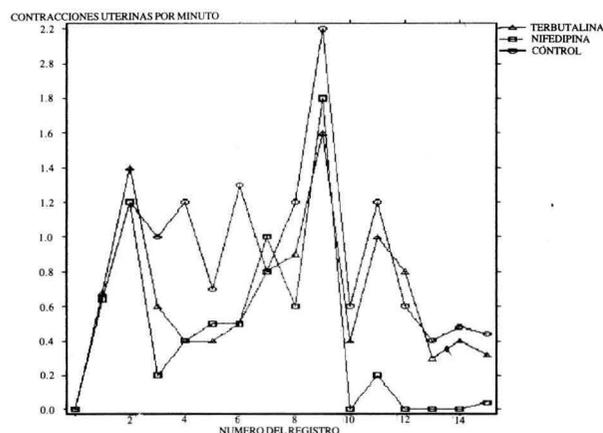
se puede apreciar de otra manera en la gráfica 1 donde se muestra la actividad uterina, ajustada en contracciones por minuto, durante cada uno de los diferentes estímulos farmacológicos.

### Discusión

Los resultados obtenidos muestran una aparente superioridad tocolítica de la nifedipina sobre la terbutalina, especialmente en la parte final del trazado donde el preparado con nifedipina se hace prácticamente refractario a estímulos posteriores con oxitocina. Esta misma situación no se presentó con el preparado de terbutalina debido a que con esta droga probablemente existe una sensibilización de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos del miometrio a las infusiones continuas con  $\beta$ -simpaticomiméticos (19, 20). Esta observación se podría explicar por una saturación de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, del miometrio, por parte de la terbutalina lo que conlleva a una supresión del efecto miorrelajante de este tipo de fármacos. Por otro lado, como la actividad uterina es dependiente del calcio extracelular (9), la nifedipina por su diferente mecanismo de acción, que impide directamente

Gráfica 1

**COMPARACION DE LA RESPUESTA DE LA ACTIVIDAD UTERINA, AJUSTADA EN CONTRACCIONES POR MINUTO, A LOS DIFERENTES ESTIMULOS FARMACOLOGICOS CON OXITOCINA, TERBUTALINA Y NIFEDIPINA**



la entrada de calcio extracelular al citoplasma, no produciría efecto de saturación, lo que podría explicar nuestros resultados.

Como se mencionó en un principio una de las principales razones en la búsqueda de fármacos tocolíticos diferentes a los  $\beta$ -agonistas son sus efectos secundarios indeseables; cardiovasculares y metabólicos entre otros (7, 21-23). Sin embargo, algunos autores han encontrado que tales efectos secundarios se presentan con muy baja frecuencia (24). Estudios *in vitro*, han demostrado que la nifedipina es un potente inhibidor de las contracciones miométriales en tejidos no gestacionales, gestacionales y post-parto (25-27), sin

embargo, sus efectos secundarios son controvertidos; entre estos se encuentran rubor facial, náuseas y cefalea transitoria. (2, 10, 28). Algunos estudios en animales preñados sugieren que los calcioantagonistas disminuyen el flujo sanguíneo uterino y la oxigenación fetal (29-30), sin embargo, en estos estudios los efectos adversos fueron observados con dosis más altas de las que ya eran tocolíticamente efectivas; otros autores por el contrario no han encontrado disminución del flujo sanguíneo uterino con estos agentes (31). En estudios con humanos los datos son dispersos pero no hay pruebas de que los bloqueadores de los canales de calcio afecten al feto (6). Las calificaciones de Apgar son normales y no ha habido muertes fetales relacionadas; la valoración de la evolución al año de edad de niños expuestos a tocolisis con nifedipina *in utero*, demostró que todos se encontraban vivos y en buen estado (10, 28, 29).

Aunque es evidente que por el modelo experimental utilizado en este trabajo, y debido a que son escasos los estudios realizados con una técnica similar a la nuestra, que los hagan comparables e igualmente extrapolables al comportamiento de la actividad uterina humana, los resultados obtenidos deben ser tomados con cautela a la hora de postular unas conclusiones definitivas respecto a la superioridad de la nifedipina sobre la terbutalina como agente tocolítico, sin embargo estos resultados son la base de posteriores estudios controlados con los que se puedan obtener resultados estadísticamente significativos.

#### Agradecimientos

Queremos agradecer a Javier Fandiño, Interno I de la Facultad de Medicina de la Universidad Javeriana, y de una manera muy especial al Doctor Gabriel Pascual, Director del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Javeriana, ya que sin su colaboración este trabajo no se hubiera podido llevar a cabo.

#### BIBLIOGRAFIA

- Quilligan EJ., Little AB., Oh W., Catz C., Alexander D., Comblath M. An evaluation and assessment of the state of the science. In: Pregnancy birth and the infant. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health 1981; NIH publication No. 82-02304.
- Read MD., Wellby DE., The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. Br. J. Obstet. Gynecol. 1986; 93: 933-937.
- Ingemarsson I. Effect of terbutaline on premature labor: A double-blind placebo-controlled study. Am. J. Obstet. Gynecol. 1976; 125: 520.
- Csapo AI., Herczeg J., Arrest of premature labor by isoxsuprine. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977; 129: 482.
- Wesseliuss-deCasparis A., Thiery M., Yo Le Sian A. et al. Results of double-blind, multicentre study with ritodrine in premature labor. Br. Med. J. 1971; 3: 144.
- Caritis S., Darby M., Chan L. Tratamiento farmacológico del parto pretérmino. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Ed. Interamericana S.A. México D.F. 1989; 613-622.
- Benedetti JT. Maternal complications of parenteral beta-sympaticomimetic therapy for premature labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 145: 1-6.
- Ferguson II JE., Schutz T., Pershe R. et al. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 1485-1490.
- Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. Physiol Rev 1979; 59: 606-692.
- Ulmsten U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. Arch. Gynecol. 1984; 236: 69-72.
- Ferguson II JE., Dyson DC., Holbrook RH. et al. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 788-795.
- Alexandrova M., Soloff MS. Oxytocin receptors and parturition. I. Control of oxytocin receptor concentration in the rats myometrium at term. Endocrinology 1980; 106: 730.
- Alexandrova M., Soloff MS. Oxytocin receptors and parturition. II. Concentrations of receptors for oxytocin and estrogen in the gravid and non gravid uterus at term. Endocrinology 1980; 106: 736.
- Carsten M., Jordan DM. A new look at uterine muscle contraction. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 157: 1303-1315.
- Caldeyro-Barcia R., Poseiro JJ., Theobald GW. Sensitivity of the pregnant human myometrium to oxytocin. Am. J. Obstet. Gynecol. 1968; 102: 1181.
- Fuchs A-R., Periyasamy S., Alexandrova M., Soloff MS. Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rats myometrium: effects of ovarian steroids. Endocrinology 1983; 113: 742.
- Nissenson R., Flouret G., Hechter O. Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1978; 75: 2044.

18. Pritchard J., Macdonald P., Gant N. Williams Obstetricia. Ed. Salvat S.A. 3a. ed. México D.F. (Reimpresión) 1989; 302.
19. Casper R., Lye S. Myometrial desensitization to continuous but not to intermittent  $\beta$ -adrenergic agonist infusion in the sheep. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 301-305.
20. Spätling L., Fallenstein F., Schneider H. et al. Bolus tocolysis: Treatment of preterm labor with pulsatile administration of a  $\beta$ -adrenergic agonist. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 160: 713-717.
21. Caritis S., Edelstone D., Mueller-Heubach E. Pharmacologic inhibition of preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 133: 557.
22. Caritis S. Treatment of preterm labour: a review of therapeutic options. Drugs 1983; 26: 243.
23. Hendricks SK., Keroes J., Katz M. Electrocardiographic changes associates with ritodrine-induced maternal tachycardia and hypocalcemia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 921.
24. Ingemarsson I., Bengtsson B. A five-year experience with terbutaline for preterm labor: low rate for severe side effects. Obstet. Gynecol. 1985; 66: 176.
25. Formann A., Andersson K-E., Persson C., Ulmsten U. Relaxant effects of nifedipine on insolated, human myometrium. Acta Pharmacol Toxicol 1979; 45: 81-86.
26. Anderson K-E., Ingemarsson I., Ulmsten U., Wingerup L. Inhibition of prostaglandin-induced uterine activity by nifedipine. Br. J. Obstet. Gynecol. 1979; 86: 175-179.
27. Forman A., Gandrup P., Andersson K-E., Ulmsten U. Effects of nifedipine of oxytocine and prostaglandin F:alpha induced activity in the post-partum uterus. Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 144: 665-670.
28. Ulmsten U., Andersson K-E, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch. Gynecol. 1980; 229: 1.
29. Harake B., Gilbert R., Ashawal S., Power G. Nifedipine: Effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. Am J. Obstet. Gynecol. 1987; 157: 1003-1008.
30. Lirette M., Holbrook RH., Katz M. Cardiovascular and uterine blood flow changes during nicardipine HCL tocolysis in the rabbit. Obstet. Gynecol. 1987; 69: 79.
31. Veille JC., Bissonnette JM., Hohimer AR. The effect of a calcium channel blocker (nifedipine) on uterine blood flow in the pregnant goat. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 1160.

## Eventos

### CURSO DE AVANCES EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA – 25 AÑOS FECOLSOG

Cartagena, 9, 10 y 11 de octubre de 1992

### III CONGRESO COLOMBIANO DE PERINATOLOGIA

octubre 28 a noviembre 1 de 1991

Hotel Orquídea Real – Santafé de Bogotá

Informes: Federación Colombiana de Perinatología

Cra. 23 No. 39-82

### 8 WORLD CONGRESS OF HIPERTENSION IN PREGNATY

noviembre 8 al 12 de 1992 – Buenos Aires – Argentina

Informes: Av. Pueyrredon 1746-2A

119-Buenos Aires

### XI CONGRESO ECUATORIANO Y VI JORNADAS BOLIVARIANAS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

16 al 20 de noviembre de 1992

Loja-Ecuador

Informes: Colegio Médico de Loja A.A. 440

Tel.: 961 - 5696 963-626

### XVI CONGRESO LATINOAMERICANO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

noviembre de 1993

Centro de Convenciones de Atlapa – Panamá

### IV CURSO BIENAL INTERNACIONAL DE ACTUALIZACION EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA 50 AÑOS SCOG

Santafé de Bogotá, febrero 28, 1, 2 y 3 de marzo de 1993

Informes: Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología

Tel.: 2681485

### XIX CONGRESO COLOMBIANO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Santafé de Bogotá, marzo de 1994