

ACCION DE LA METILERGONOVINA ORAL SOBRE  
LA CONTRACTILIDAD DEL UTERO GRAVIDO \*

DRES. ALFONSO ALVAREZ BRAVO  
JOSÉ ANTONIO SERENO Y  
TEÓFILO GARCÍA HIDALGO

DESDE QUE EN 1582 fue descrita la acción ocitócica del cornezuelo de centeno, su empleo en Obstetricia ha estado sujeto a las más diversas opiniones. El aislamiento de los alcaloides activos del hongo y el conocimiento de sus acciones farmacológicas ha orientado el criterio de su aplicación clínica.

La experimentación animal de los derivados del cornezuelo de centeno, ha sido muy intensa y de ella se ha deducido que la ergonovina es el alcaloide de la ergotina que tiene franca acción uterotónica y que es activo tanto por la vía oral como por vía intramuscular o venosa, cosa corroborada experimentalmente por Goodman y Gilman,<sup>11</sup> Moir,<sup>12</sup> Rothlin<sup>15</sup> y otros. La metilergonovina, derivado semisintético preparado por Stoll y Hofman<sup>19</sup> ha demostrado tener una acción 1.5 a 2 veces más enérgica que la ergonovina, sin provocar aumento de la presión sanguínea (Shade<sup>18</sup>).

En la actualidad está universalmente aceptado el uso de la ergonovina o de la metilergonovina durante el alumbramiento, en dosis suficiente para provocar una contracción hipertónica del útero, sea para desprender la placenta en el alumbramiento dirigido o para la profilaxis y tratamiento de la hemorragia "post-partum".

En cambio, la administración de estas substancias durante el trabajo del parto para inducir o estimular las contracciones uterinas ha sido motivo de grandes diferencias de criterio. En efecto, la metilergonovina ha sido aconsejada para la inducción del parto por Ehremerb y Hauger,<sup>9</sup> Farber,<sup>10</sup> Bass,<sup>2</sup> Callam,<sup>6</sup> Brougher<sup>4</sup> y Alvarez Bravo,<sup>1</sup> quienes han reportado buenos resultados clínicos. En cambio Trolle,<sup>20</sup> Moller-Christensen<sup>13</sup> y Caldeyro y colab.<sup>5</sup> desaconsejan su

\* Leído en la sesión del 21 de septiembre de 1960.

empleo durante el trabajo de parto. La realidad es que, hasta la fecha, es muy escasa la experimentación metódica encaminada a estudiar la acción de estas drogas sobre la contractilidad del útero humano durante el trabajo de parto. El estudio hecho por Caldeyro y col.,<sup>5</sup> investiga la contractilidad uterina inducida por la metilergonovina intravenosa en dosis superiores a las que han sido empleadas por los autores que han tenido buenos resultados clínicos. Otros tipos de trabajos, como el magnífico estudio hecho por Sandberg y col.<sup>16</sup> han sido practicados "in vitro" sobre tiras aisladas de útero humano. Por otra parte, los resultados de la experimentación animal a propósito de la acción de los ocitócicos no pueden ser transportados al ser humano porque está ya bien demostrado en diversos trabajos, (3, 8, 17) que existen francas diferencias de respuesta del útero según las especies, las cuales son particularmente evidentes entre el útero de los animales de laboratorio y el útero humano.

El objeto del presente trabajo es estudiar la acción de la metilergonovina sobre el útero humano durante el trabajo del parto, mediante el método de administración oral de muy pequeñas dosis que ha sido aconsejado por los clínicos, tratando de establecer los caracteres de la contractilidad uterina producida por la droga y de precisar el efecto que sobre ella tienen diferentes variables relacionadas con la edad del embarazo, el estado del cuello uterino, el estado de las membranas ovulares, la administración de ganglioplégicos y sedantes, etc.

### MÉTODO

Se administró la metilergonovina por vía oral en grageas de 0.04 mg. en el número y secuencia que se señala más adelante, según el efecto ocitócico obtenido y el tipo de experiencia a realizar.

Se registró la contractilidad uterina por el método de Smyth que es muy adecuado para apreciar los caracteres de las contracciones y se correlacionaron estos registros con el estudio de la presión intraamniótica, por el método de Alvarez y Caldeyro, a fin de estimar las presiones efectivas.

En todos los casos se registró la contractilidad uterina espontánea durante un período de tiempo aproximado de una hora y, posteriormente a la administración de la metilergonovina hasta apreciar la respuesta contráctil. Bien identificada ésta, se administró una mezcla analgésico-sedante, de la cual se hablará después, continuándose el registro durante 2 o más horas y, en ocasiones, hasta el parto.

En cada uno de los registros se midió para cada contracción el tono uterino, la intensidad y el período y con la inversa del período se calculó la frecuencia en 10 minutos. A continuación se hicieron promedios de los valores del tono uterino y de la intensidad y frecuencia de las contracciones correspondientes a los períodos de actividad uterina espontánea, de acción ergonovínica y de efecto

de la mezcla analgésico-sedante. Para cada uno de estos períodos, además, se calculó la actividad uterina en Unidades Montevideo (U. M.), multiplicando la intensidad por la frecuencia.

## RESULTADOS

1. *Tipo de contractilidad uterina inducida por la metilergonovina.* En la figura 1 y en cualquiera de las demás que ilustran este trabajo, puede apreciarse el tipo de contractilidad inducida por esta droga administrada por vía oral en pequeñas dosis, el cual puede resumirse en la forma siguiente: Después de un período latente variable, sobre el que se insistirá después, aparecen pequeñas

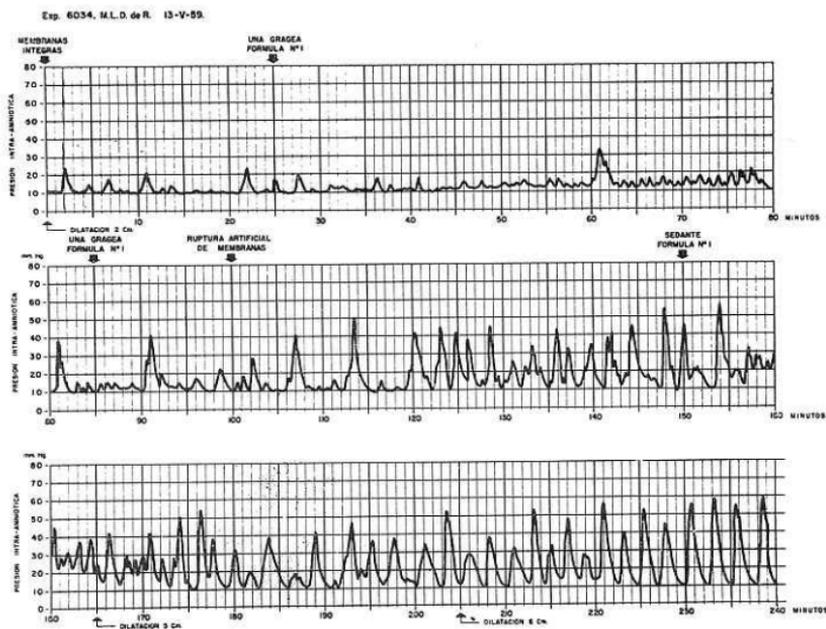


Fig. 1. Registro de la contractilidad uterina inducida con metilergonovina en un caso de embarazo a término con membranas íntegras. Puede apreciarse que 25 minutos después de la ingestión de una gragea de 0.04 mg. de metilergonovina, aumentó la frecuencia a base de pequeñas contracciones y que 30 minutos después, aumentó la intensidad de las contracciones. Durante este período hubo una discreta elevación del tono uterino a 12 mm. de mercurio. La ruptura artificial de las membranas practicada a los 100 minutos de la observación, aumentó francamente la actividad uterina. Puede apreciarse, también, ligera incoordinación de las contracciones uterinas. Una segunda gragea de 0.04 mg. aumentó aún más la actividad uterina. La inyección de una mezcla analgésico-sedante administrada a los 150 minutos, hizo desaparecer la hipertonía uterina y la incoordinación de las contracciones y aumentó la actividad uterina.

contracciones frecuentes originadas en las contracciones mínimas de la actividad espontánea. El efecto ergonóvico inmediato y más característico consiste en un aumento de la frecuencia, la cual habitualmente pasa de 5 contracciones en 10 minutos. Con gran constancia se aprecia una ligera elevación del tono que depende en gran parte de la dosis administrada. Otra característica muy importante del efecto ergonóvico es la aparición de contracciones incoordinadas que dura muy probablemente el mismo tiempo que está en acción la droga y que puede modificarse después, sea por la acción ocitótica endógena inducida por el reflejo de Ferguson o por la administración de sedantes, según se demostrará más adelante.

La contractilidad uterina inducida por la metilergonovina, administrada por vía oral, demostró en 11 casos de embarazo a término, en el parto, con cuello uterino maduro, capacidad para dilatar el cérvix y efectuar el parto. En todos los casos se obtuvo un efecto ocitótico eficiente con una sola dosis de 0.04 mg. de metilergonovina. El efecto de dosis mayores se estudiará a continuación. Asimismo, más adelante mostraremos los resultados de la acción de la metilergonovina en los casos de cérvix maduro y en los de embarazos jóvenes.

2. *Período latente.* El período latente entre la ingestión de la droga y la aparición de los efectos ergonóvicos sobre la contractilidad uterina, osciló entre 7 y 40 minutos. Haciendo caso omiso de las posibles diferencias en la velocidad de absorción de la droga en el tubo digestivo, se apreció que el período latente fue más breve en los casos que tenían actividad espontánea importante. El período de latencia fue mayor en los casos que tenían las membranas ovulares íntegras que en los que tenían amniotomía previa. Estas diferencias en la longitud del período latente pueden apreciarse claramente en los registros reproducidos en las figuras 1, 2 y 7.

3. *Análisis de la frecuencia de las contracciones uterinas inducidas.* En las diversas gráficas que ilustran este trabajo, puede apreciarse que cualesquiera que sean las condiciones variables del embarazo y no obstante que las contracciones uterinas sean de pequeña intensidad, la metilergonovina aumenta la frecuencia y hay tendencia a la taquisistolia, aún con dosis pequeñas de 0.04 mg. Con esta dosis, sin embargo, la taquisistolia es moderada en la mayoría de los casos de embarazo a término. En los casos de embarazos jóvenes, particularmente con feto muerto, que requieren dosis 10 a 20 veces superiores a la señalada, para establecer una actividad uterina eficiente, no se produce una taquisistolia proporcional a la dosis. La dosis de 0.08 mg. de metilergonovina produce en la mayoría de los casos a término, una importante taquisistolia antifisiológica, como puede apreciarse en el registro que aparece en la figura 13.

4. *Hipertonía uterina.* La metilergonovina tiene tendencia a producir hipertonía uterina proporcional a la dosis administrada y al grado de actividad uterina. En embarazos jóvenes (figura 4), en los que se requieren dosis altas de metilergonovina para determinar una actividad uterina efectiva, la hipertonía

uterina se manifiesta solamente con dosis grandes, cuando se ha logrado ya un efecto ocitócico importante. En los casos de cuello inmaduro, a que nos referiremos después (figura 5), la hipertonia uterina no aparece si la contractilidad uterina tiene una actividad baja. En el embarazo a término, si se administran dosis de 0.04 mg. de metilergonovina durante el parto, se produce una hiper-

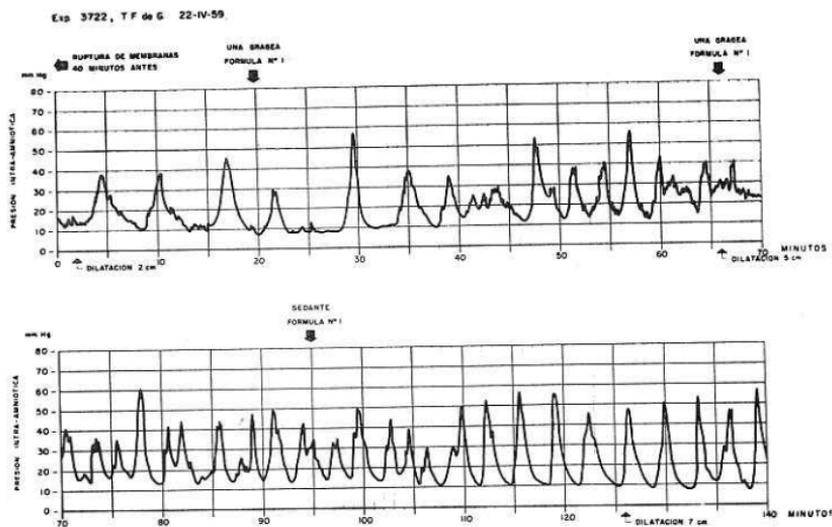


FIG. 2. En este caso, en que se hizo amniotomía 40 minutos antes del registro, había una actividad uterina espontánea de 53.7 U. M. La administración oral de una gragea de 0.04 mg. de metilergonovina determinó un incremento de la actividad uterina a base de aumento de la frecuencia y, al mismo tiempo, una elevación del tono uterino a 15 mm. de mercurio. Puede apreciarse además, la incoordinación de las contracciones durante el periodo de actividad ergonovínica.

tonía uterina ligera, con aumento de 2 a 4 mm. de mercurio sobre el tono inicial, que dura de 20 a 60 minutos. Sin embargo, si la actividad uterina desencadenada por esa dosis es importante (100 a 150 U. M.), el tono puede elevarse en 5 a 10 mm. de mercurio, como puede verse en el registro que aparece en la figura 2 y, si en estas condiciones se administra una segunda gragea de 0.04 mg., el tono uterino puede llegar hasta 20 a 30 mm. de mercurio, determinando condiciones antifisiológicas que reducen seriamente el gasto placentario (figura 13).

5. *Actividad uterina.* La actividad uterina producida por la metilergonovina es progresiva y, como analizaremos a continuación, depende de la edad del embarazo, al estado del cuello uterino, del grado de actividad espontánea, del estado de las membranas ovulares, de la dosis administrada y de la aplicación

de sedantes. Todos estos son elementos variables que merecen consideraciones individuales y que fueron estudiados experimentalmente para este mismo trabajo con los resultados de que daremos cuenta a continuación.

Hemos dicho anteriormente que la metilergonovina produce, ante todo, aumento de la frecuencia, y la actividad uterina que determina depende más de dicha frecuencia que de la intensidad de las contracciones, ya que en general las contracciones son pequeñas. En el registro que se reproduce en la figura 3, puede apreciarse el aumento progresivo de la frecuencia y de la intensidad de las contracciones que conduce a un aumento, también progresivo, de la actividad uterina. En la figura 4, que se inserta más adelante a propósito de la acción de la metilergonovina en un embarazo joven, puede apreciarse claramente que la actividad uterina de origen ergonovínico depende, como ya decíamos, de la frecuencia de las contracciones y que, mientras el cuello uterino no se dilata y

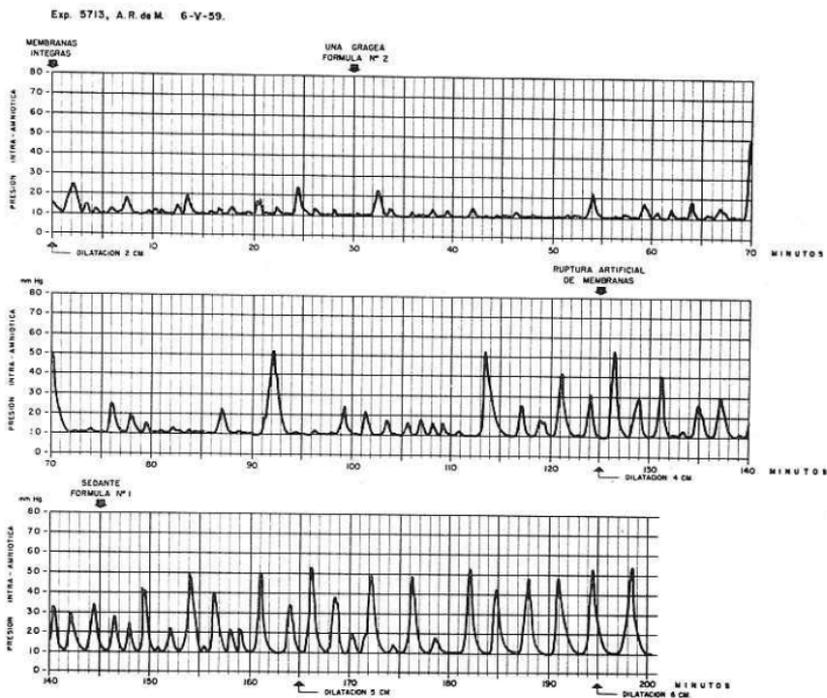


FIG. 3. Este registro, corresponde a un embarazo a término con membranas íntegras. La metilergonovina administrada por vía oral a la dosis de 0.04 mg. determinó, después de un periodo latente de 30 minutos, un aumento de la frecuencia y de la intensidad de las contracciones que produjo un aumento progresivo de la actividad uterina.

no establece el reflejo de Ferguson, la actividad uterina decae cuando pasa la acción ergonóvica. Es necesario, pues, que la actividad inducida por la droga determine la dilatación del cuello uterino para que, estableciendo un reflejo de Ferguson positivo, se libere la ocitocina endógena retrohipofisaria y se produzca el parto.

6. *Efecto de la edad del embarazo.* Ha sido bien demostrado por los trabajos de Caldeyro y cols.<sup>5</sup> que la reactividad del útero aumenta con la edad del embarazo, que esta es pequeña en los embarazos jóvenes y que crece después de la 30ª semana hasta el parto.

Para estudiar este fenómeno con la metilergonovina oral, se administró la droga en dos casos de embarazo joven con feto muerto. En el primero de ellos de 27 semanas de edad, se dieron 20 grageas (0.80 mg.) de metilergonovina a lo largo de 3 horas y la máxima actividad uterina obtenida fue sólo de 41.6 U. M., actividad que estuvo determinada por una alta frecuencia de las contracciones (13 en 10 minutos) y una intensidad muy pequeña de las mismas (3.2 mm. de mercurio). El cuello uterino no sufrió modificación alguna y la contractilidad uterina desapareció 30 minutos después de suspender la ingestión de la droga. Este caso tampoco respondió a la infusión intravenosa continua progresiva de ocitocina sintética, no obstante que la dosis se elevó hasta 76 m U.M.

El segundo caso fue un embarazo de 31 semanas con óbito fetal por eritroblastosis debida a isoimmunización Rh, en que el producto murió probablemente a la 28ª semana. El estudio del caso aparece en la figura 4, en la cual puede apreciarse que la administración de 0.04 mg. de metilergonovina por vía oral cada 30 minutos, durante hora y media, no produjo contractilidad uterina. Se administraron entonces 0.08 mg. de metilergonovina cada 20 minutos y aparecieron contracciones frecuentes que determinaron un nivel de actividad uterina entre 102 a 145 U. M. No obstante que la dosis total administrada fue de 20 grageas, es decir 0.80 mg., la actividad uterina decayó en cuanto se suspendió la administración de la droga, decreciendo su valor a sólo 23.8 U. M. Sin embargo, el trabajo uterino efectuado a través de 5 horas determinó una ligera dilatación del cuello uterino capaz de despertar el reflejo de Ferguson y de establecer el trabajo de parto. En la misma gráfica puede apreciarse que la actividad uterina de origen ergonóvico fue producida por la frecuencia de las contracciones más que por su intensidad y que, por el contrario, la actividad uterina producida después por la ocitocina endógena se originó sobre todo en la intensidad de las contracciones y no en su frecuencia.

Estos casos, comparados con aquellos de embarazo a término que se analizan en este mismo trabajo, demuestran claramente que la reactividad uterina a la metilergonovina es francamente menor en los embarazos jóvenes ya que en aquéllos se produce una actividad uterina eficiente con dosis pequeñas de 0.04 mg., mientras que en éstos las dosis 20 veces superiores son inactivas o deficientes.

7. *Efecto del estado del cérvix.* Numerosos trabajos han demostrado que el estado de madurez del cuello uterino es un factor importante en el resultado obtenido con los diversos métodos de inducción de la contractilidad uterina. Se considera que los cuellos maduros, propios del período del parto, son un índice de respuesta favorable del útero a la acción de los ocitócicos. Para estudiar esta variable en relación con la acción de la metilergonovina se administró esta droga en un embarazo de 39 semanas de edad en el que el cuello uterino

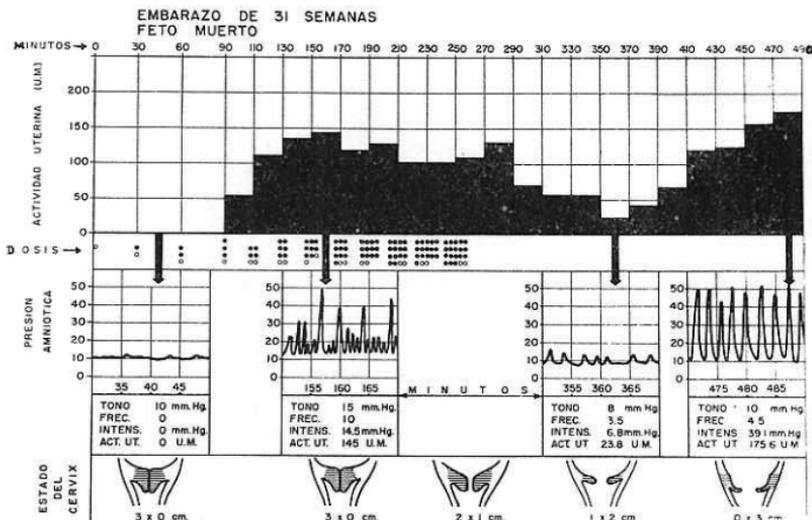


FIG. 4. *Registro de la contractilidad uterina inducida con metilergonovina en un embarazo de 31 semanas, con feto muerto.* En la parte superior de esta lámina se expresa la actividad uterina en Unidades Montevideo, calculada para cada uno de los períodos señalados en ella. Inmediatamente abajo se señala la dosis de metilergonovina administrada, en grageas de 0.04 mg. Los círculos vacíos corresponden a las grageas administradas en el momento en que se indica y los círculos llenos a la dosis acumulada hasta ese momento. Se ha reproducido además el registro de la contractilidad uterina correspondiente a los períodos indicados por las flechas y para cada uno de ellos se señalan el promedio de los valores del tono uterino, de la frecuencia e intensidad de las contracciones y de la actividad uterina. En la parte baja se esquematiza el estado del cuello uterino señalando la longitud y el grado de dilatación del mismo. En esta gráfica puede apreciarse que la dosis de metilergonovina necesaria para determinar una actividad uterina eficiente fue elevada, y que no obstante que la dosis total administrada fue 0.80 mg., la actividad uterina decreció francamente al suspender la administración de la droga. El trabajo uterino efectuado en 5 horas, produjo una ligera dilatación del cuello uterino que probablemente estableció un reflejo de Ferguson positivo, ya que empezó a aumentar la actividad uterina a base de contracciones de baja frecuencia y buena intensidad, en las que no se aprecian caracteres ergonovínicos. En este caso puede verse además, que la actividad uterina durante el período de acción ergonovínica se debe principalmente a la frecuencia de las contracciones y no a su intensidad. En cambio, en el registro correspondiente a la parte final de la gráfica, en que las contracciones pueden atribuirse a la ocitocina endógena, la actividad uterina está determinada más bien por la intensidad de las contracciones que por su frecuencia.

era inmaduro, con longitud de 3 cm., dilatación de 2 cm., y consistencia +++.  
Se administró una primera dosis de 0.04 mg. de metilergonovina, la cual se repitió una hora después, habiéndose obtenido un aumento en la frecuencia de las contracciones, sin gran aumento de su intensidad en relación con la actividad uterina espontánea previa. La administración de una mezcla analgésico-sedante, que como veremos después determina habitualmente un franco aumento de la actividad uterina inducida por la metilergonovina, no fue tampoco efectiva y al cabo de 3 horas el cuello uterino permanecía sin modificación alguna. Este caso cuyo registro aparece en la figura 5, demuestra claramente la falta de res-

Exp. 7786, Ma. C. M. de R.A. 12-VIII-59.

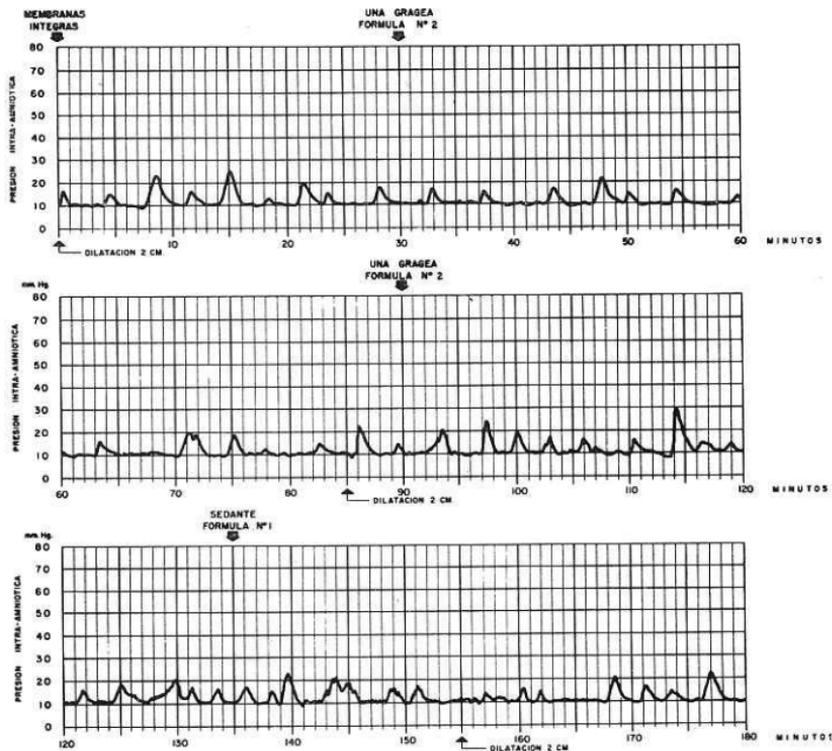


FIG. 5. En este registro puede apreciarse que no obstante la administración de 2 grageas de 0.04 mg. de metilergonovina por vía oral, en un embarazo de 39 semanas con cuello inmaduro, no se produjo aumento de la actividad uterina, ni se dilató el cérvix. Puede suponerse que la metilergonovina fue absorbida y estaba en acción puesto que las pequeñas contracciones que aparecen después de la ingestión de la droga, muestran un ligero aumento de la frecuencia y cierto grado de incoordinación.

puesta del útero a la metilergonovina en los casos de cérvix inmaduro, como puede apreciarse en las escalas de valores de las contracciones que se presentan gráficamente en la figura 6.

8. *Efecto de la actividad uterina espontánea previa a la administración de metilergonovina.* A semejanza de lo que ocurre con la ocitocina, la acción de la metilergonovina depende del grado de actividad uterina espontánea, previa

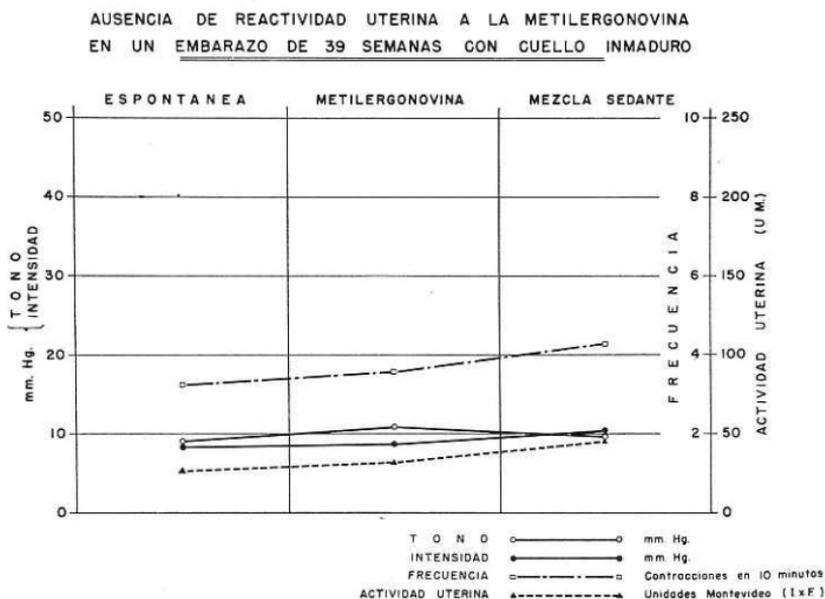


FIG. 6. Gráfica de los valores promedios del tono uterino, de la intensidad y frecuencia de las contracciones y de la actividad uterina correspondiente al registro reproducido en la figura 5, que muestran la baja respuesta del útero a la metilergonovina en este caso.

a la administración de la droga. Comparando los registros que aparecen en las figuras 7, 9 y 11 puede apreciarse que la acción ergonóvica se manifestó con un período latente más corto y con una actividad uterina mayor en el caso de un parto espontáneo que tenía actividad uterina previa de 180 U. M. (fig. 7), que en otro, cuyo registro aparece en la figura 11 en que la actividad uterina espontánea era de 70 U. M. Este, a su vez, mostró mayor respuesta que el caso que se presenta en la figura 9, en el que la actividad uterina espontánea era sólo de 20 U. M. Llama la atención que mientras en este último caso el período latente fue de 30 minutos, en el caso del parto espontáneo mencionado en primer tér-

mino fue solamente de 7 minutos. En este último, además, se produjo inmediatamente ligera taquisistolia y franca hipertensión uterina. La franca elevación del tono, apreciada desde la segunda contracción, obligó a administrar inmediatamente la mezcla analgésico-sedante que según nuestra experiencia, reportada más adelante, corrige esta situación. En efecto, 15 minutos después disminuyó el tono, se corrigió la incoordinación de la contracción uterina y se mantuvo la taquisistolia.

9. *Efecto del estado de las membranas.* Para este estudio se comparó un grupo de 6 casos de embarazo a término en el parto, con membranas íntegras, con otro de 5 casos de embarazo también a término, en que las membranas se

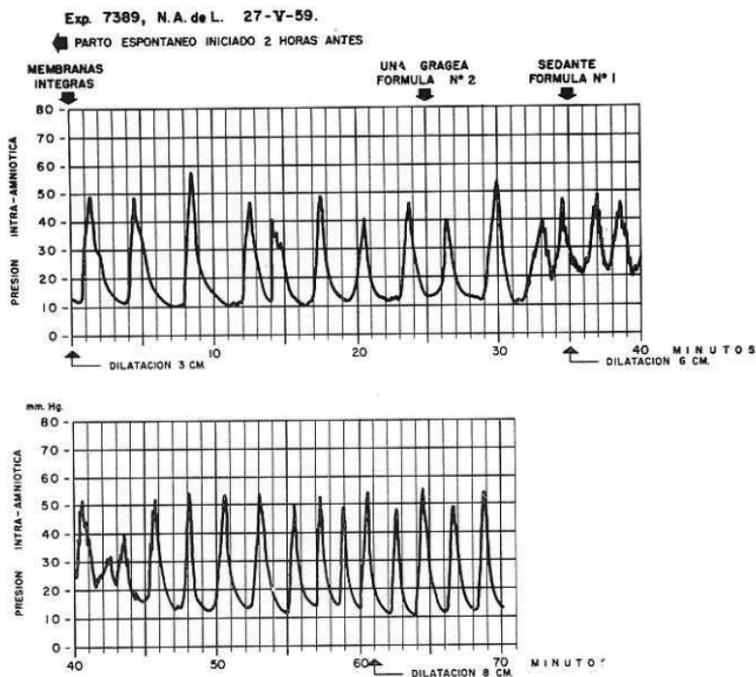


FIG. 7. En este caso se administró la metilergonovina a una enferma con parto espontáneo iniciado 2 horas antes, en la que la actividad espontánea registrada al principio de la observación era de 180 Unidades Montevideo. La acción de la metilergonovina se manifestó después de un período de latencia muy corto, de 7 minutos, y se caracterizó por aumento de la frecuencia, franca elevación del tono uterino e incoordinación de las contracciones. La elevación del tono condujo a una disminución relativa de la intensidad de las contracciones con la consiguiente disminución de la actividad uterina. La inyección de una mezcla analgésico-sedante hizo desaparecer en 12 minutos la hipertensión y la incoordinación, manteniendo la frecuencia de las contracciones previa a su administración.

rompieron artificialmente de 40 a 90 minutos antes de la administración de la metilergonovina. En la figura 8 aparece una gráfica comparativa de los promedios de actividad uterina de un grupo y otro durante el período de actividad espontánea previa a la administración de la droga, durante el efecto ergonómico, y después de la administración de una mezcla analgésico-sedante. Puede apreciarse claramente que en el grupo de casos que tenían amniotomía previa, la actividad uterina fue francamente mayor (140 U. M.) que en el grupo de

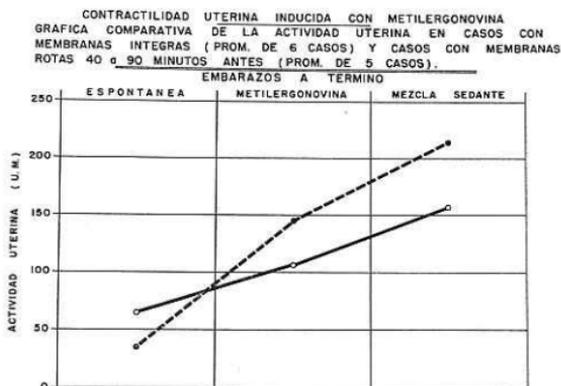


Fig. 8. Gráfica que muestra los valores de la actividad uterina, comparativamente, en un grupo de casos en que se administró la metilergonovina estando las membranas ovulares íntegras (trazo continuo) y otra en que se hizo amniotomía de 40 a 90 minutos antes de ingerir la droga (trazo entrecortado).

embarazos con membranas íntegras en que sólo alcanzó el valor de 105 U. M. El efecto de la mezcla analgésico-sedante a que nos referiremos después, fue también francamente más evidente en el grupo de casos con membranas rotas que en aquél en que estaban íntegras.

10. *Efecto de la ruptura artificial de las membranas durante el parto.* Para estudiar en forma individual el efecto de la ruptura artificial de las membranas durante el parto, se registró la contractilidad uterina en un caso de embarazo a término que tenía actividad uterina espontánea propia del parto. El registro de la contractilidad uterina de este caso aparece en la figura 9 y la gráfica en que están calculados los valores promedios del tono uterino, intensidad y frecuencia de las contracciones y actividad uterina, se presenta en la figura 10. Se administró una gragea de 0.04 mg. de metilergonovina estando las membranas íntegras y en vista de que la actividad uterina obtenida era pequeña, se administró una segunda gragea una hora después. Con el fin de eliminar una variante importante, se administró una hora más tarde la mezcla analgésico-

sedante y 40 minutos después se hizo la ruptura artificial de las membranas. Puede apreciarse que el tono uterino no tuvo variaciones de importancia en el curso del parto, pues se elevó solamente en 2 mm. de mercurio durante el período de acción ergonóvica con membranas íntegras y disminuyó 5 mm. de mercurio después de la amniotomía.

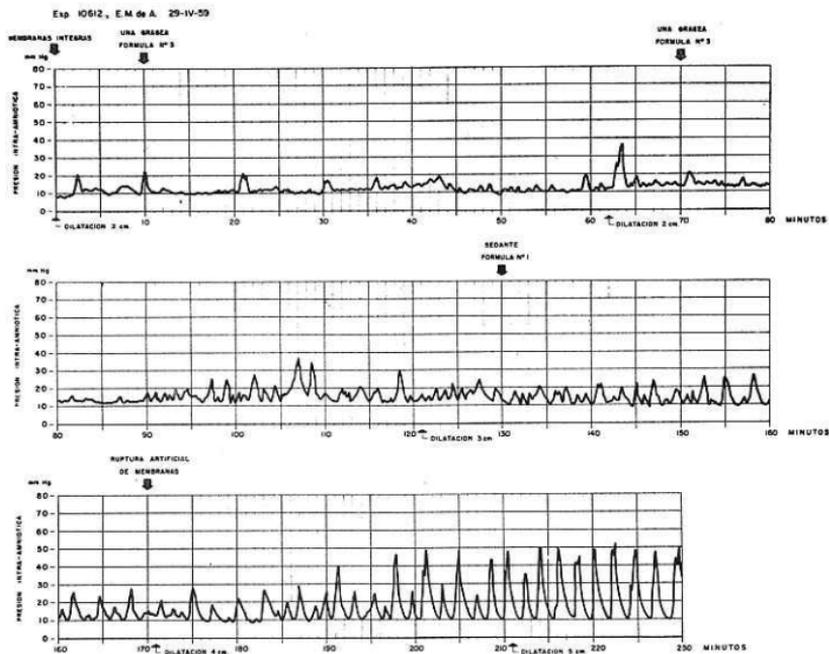


Fig. 9. En este registro puede apreciarse que la administración de 2 grageas de 0.04 mg. de metilergonovina por vía oral, produjo un franco aumento de la frecuencia, pero con muy ligero aumento de la intensidad de las contracciones aún después de la inyección de una mezcla analgésico-sedante. La ruptura artificial de las membranas ovulares, practicada a los 170 minutos de la observación, determinó a los 20 minutos un gran incremento de la actividad uterina debido a un franco aumento de la intensidad de las contracciones.

La frecuencia y la intensidad de las contracciones aumentaron bajo la acción ergonóvica y aún más, después de la administración de la mezcla sedante, período durante el cual llegaron a valores de 4.5 contracciones en 10 minutos para la frecuencia y a 20 mm. de mercurio para la intensidad. Después de la amniotomía se conservó la misma frecuencia y la intensidad amentó a 30 mm. de mercurio. La actividad uterina espontánea que era de 25 U. M. aumentó

durante el período de acción ergonóvica a 52 U. M. y después de la administración de la mezcla sedante a 92 U. M. Sin embargo, la ruptura artificial de las membranas elevó el valor de la actividad uterina a 130 U. M. como promedio, apreciándose un aumento progresivo a través del período consecutivo a esta maniobra. El incremento de la actividad uterina atribuible a la amniotomía en este caso fue de 41.3%.

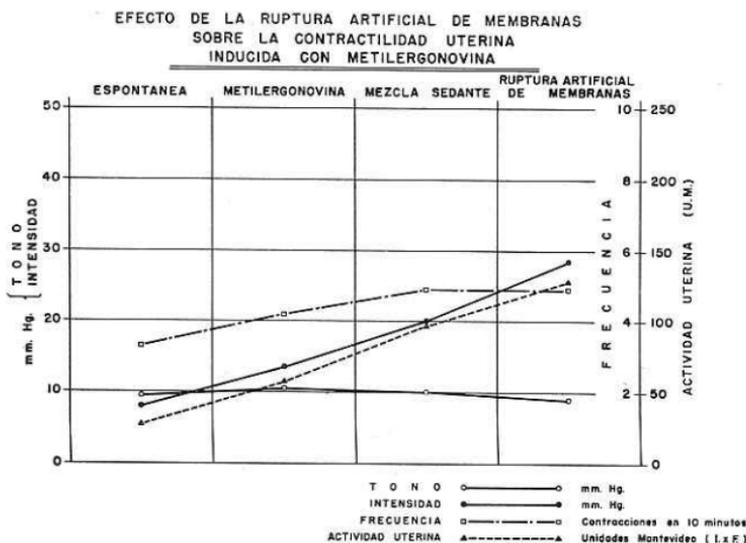


FIG. 10. Gráfica en que se expresan los valores del tono uterino, de la intensidad y frecuencia de las contracciones y de la actividad uterina correspondientes al registro reproducido en la figura 9.

Se aprecia, pues, que el efecto benéfico que se ha señalado a la amniotomía durante el parto es evidente también en los casos en que la contractilidad uterina ha sido inducida con metilergonovina.

11. *Efecto de las mezclas analgésico-sedantes.* En los últimos tiempos se ha concedido gran importancia a la administración de mezclas analgésico-sedantes durante el parto por el efecto benéfico que producen, tanto para la comodidad de la paciente como para la marcha del parto. En este estudio no pretendemos demostrar la utilidad de estas mezclas sino simplemente apreciar el efecto que tienen sobre la contractilidad uterina inducida con metilergonovina. Con este objeto se administró en 11 casos de parto inducido o espontáneo, a término, una mezcla de drogas de las llamadas "bloqueadoras o lícitas", con propiedades analgésicas y sedantes, que consistió en una inyección intramuscular de 10 mg. de

acepromazina y una inyección intravenosa lenta de una mezcla de 100 mg. de meperidina, 50 mg. de prometazina y 0.06 mg. de bromhidrato de escopolamina disueltos en 10 c. c. de solución salina isotónica, aplicada inmediatamente después de la inyección intramuscular de acepromazina.

El momento para administrar la mezcla analgésico-sedante estuvo condicionado por la aparición en el registro de la contractilidad uterina, de los efectos ergonóvnicos.

El efecto constante obtenido, que ejemplificamos con el registro que aparece en la figura 11, consistió en la desaparición de la hipertonia uterina cuando la había, coordinación de las contracciones uterinas, mantenimiento de la frecuencia previa a la administración de estas drogas y aumento franco de la actividad uterina. En la gráfica que aparece en la figura 12 puede apreciarse claramente el aumento de la actividad uterina a que acabamos de referirnos. El incremento de la actividad uterina en dicha gráfica, atribuible a la mezcla analgésico-sedante fue de 50%.

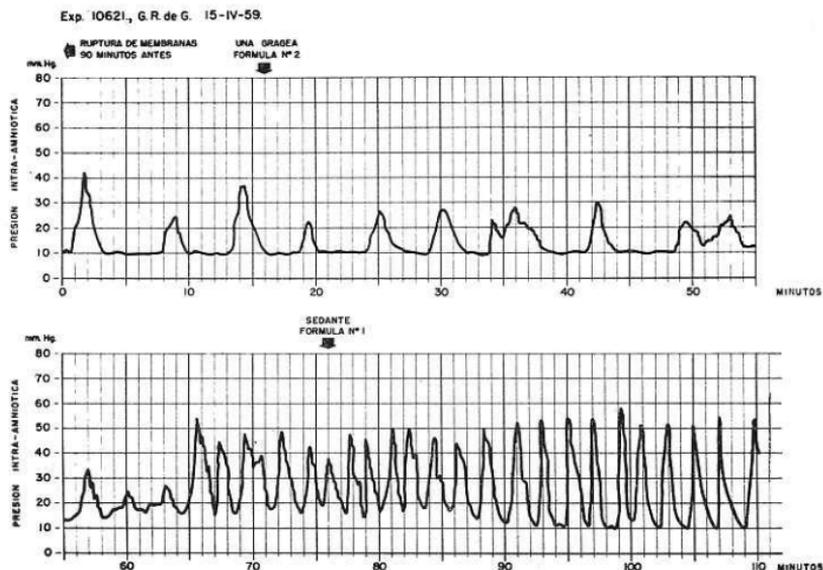


FIG. 11. La administración de una graega de 0.04 mg. de metilergonovina produjo en este caso un aumento de la frecuencia e intensidad de las contracciones con elevación del tono a 18 mm. de mercurio. La administración de la mezcla analgésico-sedante que se describe en el texto produjo, 15 minutos después, la normalización del tono uterino, la desaparición de la incoordinación de las contracciones y un franco aumento de la actividad uterina, sin modificación de la frecuencia de las contracciones.

Diversos trabajos (5, 7, 14) han demostrado que estas substancias no modifican los caracteres de las contracciones ni deprimen la actividad uterina inducida con ocitocina. El resultado de nuestras experiencias con metilergonovina muestra una modificación evidente de la contractibilidad uterina que se explica porque esta droga induce contracciones incoordinadas y produce hipertonía uterina, condiciones ambas que son corregidas por las mezclas analgésico-sedantes, con el resultado que reportamos en líneas anteriores.

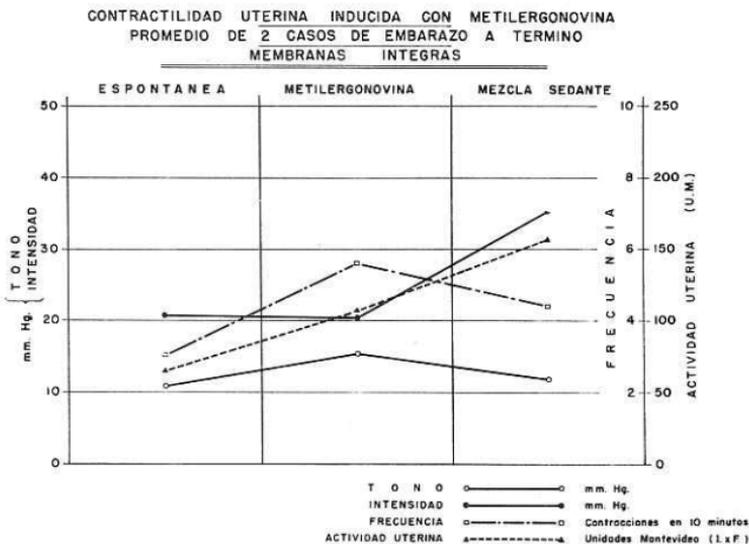


FIG. 12. Gráfica que muestra el efecto de la mezcla analgésico-sedante, cuya composición se detalla en el texto, sobre la contractilidad uterina inducida con metilergonovina. Puede apreciarse que la actividad uterina aumentó francamente después de la inyección de la mezcla, gracias a un aumento definido de la intensidad de las contracciones, con muy pequeña variación en la frecuencia de las mismas. Nótese también la disminución del tono uterino después de la inyección analgésico-sedante.

12. *Efecto de la dosis administrada.* Ya se ha hecho evidente en este trabajo que la actividad contráctil del útero depende de la dosis de metilergonovina administrada. El efecto de una dosis determinada depende, además, de las condiciones del embarazo y, en particular, de su edad y del estado del cuello uterino. En los casos de embarazo a término con cuello maduro, en el parto, bastan en general 0.04 mg. de metilergonovina administrada por vía oral para inducir contracciones, y con frecuencia la repetición de esta dosis produce hipertonía y taquisistolia antifisiológicas, como puede apreciarse en el registro que aparece en la figura 13. En él puede apreciarse que después de un período

de latencia de 25 minutos se produjo un aumento de la frecuencia (4 contracciones en 10 minutos), aumento discreto del tono a 12 mm. de mercurio e incoordinación de primer grado. La administración de la segunda dosis, una hora más tarde, provocó después de un período de latencia menor, de 10 minutos, un franco aumento de la frecuencia a 8 contracciones en 10 minutos y acentuada hipertonia que llegó en ocasiones a 30 mm. de mercurio. La administración de la mezcla sedante produjo coordinación uterina y disminuyó el tono a los valores existentes antes de la administración de la metilergonovina, pero no modificó la frecuencia de 8 contracciones en 10 minutos. Como consecuencia se estableció una actividad uterina exagerada de 396 U. M.

En cambio, en embarazos jóvenes, según se demostró previamente, se requieren dosis muy elevadas de metilergonovina para lograr desencadenar la actividad contráctil del útero, por cierto dentro de valores muy inferiores a los obtenidos con pequeñas dosis en el embarazo a término.

13. *Efecto de otras drogas asociadas a la metilergonovina.* Se ha dicho que las pequeñas dosis de quinina agregadas a la metilergonovina mejoran su actividad ocitócica, gracias a su propiedad de reforzar y regular la contracción uterina sin los inconvenientes de intolerancia y de acción nociva sobre el feto que

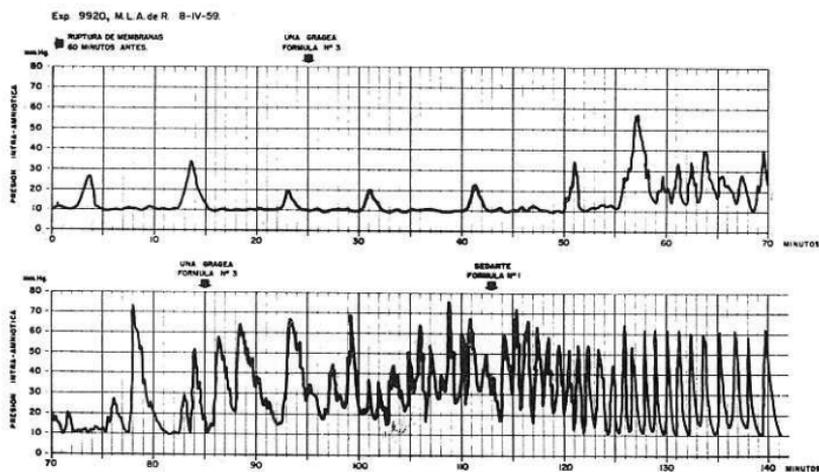


FIG. 13. En el registro de este caso puede apreciarse que la administración oral de una gragea de 0.04 mg. de metilergonovina produjo el efecto habitual sobre la contractilidad uterina, con ligera hipertonia, aumento de la frecuencia e incoordinación de las contracciones. Una segunda gragea administrada 60 minutos después, determinó una franca hipertonia (26 mm. de mercurio) y acentuada taquisistolia (8 contracciones en 10 minutos). La administración de una mezcla analgésico-sedante hizo desaparecer la incoordinación de las contracciones, bajó el tono al valor que tenía durante el período de actividad espontánea, y mantuvo la misma traquisistolia de 8 contracciones en 10 minutos.

pueden presentarse con las dosis mayores. Asimismo, se ha aconsejado asociar a la metilergonovina sustancias antiespasmódicas del tipo de la papaverina y la atropina, al pensar en que su acción relajante sobre el tono uterino mejora la relación tono-contracción y por lo tanto el trabajo del útero.

Con el fin de investigar el efecto de estas asociaciones se estudiaron 3 grupos de enfermas con embarazo a término, en el parto, a las cuales se administraron por vía oral fórmulas que se denominaron I, II y III cuya composición fue la siguiente:

*Fórmula I:*

Maleato de metilergonovina	0.04 mg.
Clorhidrato de quinina	60.00 mg.
Clorhidrato de papaverina	50.00 mg.
Bellafolina	0.05 mg.

*Fórmula II:*

Maleato de metilergonovina	0.04 mg.
Clorhidrato de quinina	60.00 mg.

*Fórmula III:*

Maleato de metilergonovina	0.04 mg.
----------------------------	----------

Por medio de estas tres fórmulas tratamos de comparar los efectos que sobre la contractilidad uterina tiene la metilergonovina mezclada con quinina y anti-espasmódicos, la acción de la metilergonovina asociada simplemente a la quinina, y la de la metilergonovina sola.

Los registros de la contracción uterina obtenidos en estos casos fueron calculados de acuerdo con el método señalado al principio de este trabajo y de ellos se dedujo la actividad uterina. Los trazos comparativos correspondientes a los tres grupos aparecen en la figura 14.

En esta gráfica puede apreciarse que durante el período de actividad de la droga, el incremento de la actividad uterina fue más o menos semejante para los tres grupos y que después de la administración de la mezcla sedante el incremento fue semejante para las fórmulas I y II y que fue mayor para la fórmula III. Este estudio permite así demostrar que la asociación de quinina y anti-espasmódicos a la metilergonovina no modifica en nada su acción sobre la contractilidad uterina y que, por lo tanto, la respuesta uterina se debe exclusivamente a la acción ocltótica de la metilergonovina. No podemos explicar por qué el efecto de la mezcla sedante fue francamente mayor en los casos en que se administró la ergonovina sola que en aquellos en que se asociaron las subs-

tancias mencionadas. De todos modos, queda establecido que la asociación de quinina y antiespasmódicos no tiene ningún efecto útil.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. La metilergonovina administrada por vía oral, a la dosis de 0.04 mg., induce en el embarazo a término, con cuello maduro, contracciones uterinas capaces de dilatar el cuello uterino y de establecer reflejo de Ferguson positivo. En embarazos jóvenes se requiere la administración de dosis mucho mayores, del orden de 0.80 mg.

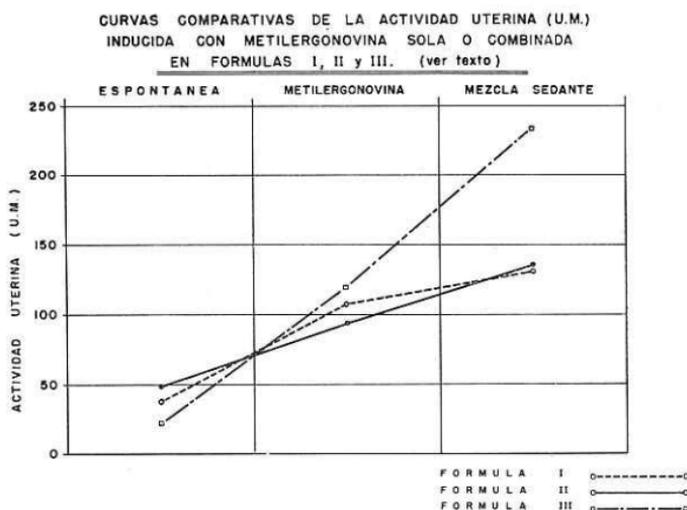


FIG. 14. En esta gráfica puede apreciarse que la metilergonovina sola (fórmula III) o asociada a la quinina (fórmula II) o combinada con quinina y antiespasmódicos (fórmula I) tuvieron el mismo efecto sobre la contractilidad uterina, durante el período de actividad ergonovínica.

2. El período latente entre la ingestión de la droga y la aparición de los efectos ergonovínicos sobre la contractilidad uterina osciló entre 7 y 40 minutos, siendo mayor en los casos con membranas íntegras que en los que tenían amniotomía previa.

3. El tiempo de latencia y la acción útero-contráctil de la metilergonovina, a semejanza de la producida por la ocitocina, dependen del grado de actividad uterina espontánea previa a la administración de la droga.

4. la contractilidad uterina producida por la metilergonovina se caracteriza por:

- a) Aumento de la frecuencia de las contracciones.
- b) Aumento progresivo pero moderado de la intensidad de las contracciones.
- c) Elevación del tono uterino que es ligera y transitoria en el embarazo a término cuando se administra la droga en dosis de 0.04 mg., y es más evidente y francamente peligrosa cuando se administra en dosis mayores.
- d) La actividad uterina inducida es incoordinada. Este fenómeno aumenta con la dosis administrada.

5. La ruptura artificial de las membranas previa a la administración de la metilergonovina o durante el trabajo del parto inducido por ella, favorece la acción de esta substancia.

6. La administración de una mezcla sedante y analgésica cuya fórmula se incluye en el texto, modificó la acción ergonóvica disminuyendo el tono uterino, haciendo desaparecer la incoordinación de las contracciones y aumentando la actividad uterina. Esta mezcla no modifica la frecuencia de la contracción uterina.

7. La metilergonovina a la dosis de 0.08 mg. en un caso de cuello inmaduro, produjo solamente pequeñas contracciones de alta frecuencia, incapaces de desencadenar el trabajo de parto.

8. En este trabajo experimental no se encontraron diferencias, en lo que respecta a actividad uterina, entre la acción de la metilergonovina pura o asociada a la quinina o a substancias de acción espasmolítica.

9. De acuerdo con el trabajo experimental resumido en las conclusiones anteriores, puede concluirse que las contracciones uterinas inducidas por la metilergonovina no son de tipo fisiológico, por su incoordinación y por la tendencia a la hipertonia uterina y a la taquisistolia. Los buenos efectos reportados por algunos autores con el empleo de la metilergonovina en la inducción del parto a término, pueden explicarse por la asociación de los métodos de inducción empleados, de la ruptura artificial de las membranas y de la administración de mezclas analgésicas y sedantes que mejoran el tipo de contractilidad uterina inducida por esta droga.

#### REFERENCIAS

1. Alvarez Bravo, A.: *Ginec. Ostet. Mex.* 11:211, 1956.
2. Baas, S.: *Gynecology*, 121:3, 1946.
3. Bickers, W. y Woods, N.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 58:1099, 1949.
4. Brougher, J. C.: *Am. West Med. & Surg.* 4:33, 1950.
5. Caldeyro-Barcia, R., Alvarez, H., Poseiro, J. J., Pose, S. V., Cibils, L., Sica-Blanco, Y., Carballo, M. A., Méndez-Bauer, C., González Paniza, V. H., Fielitz, G.: *Memoria del Tercer Congreso Latino Americano y Mexicano de Ginecología y Obstetricia*. Tomo I, pág. 131. México, D. F., 1958.
6. Callam, W. D.: *Edimburg Med. J.* 54:296, 1947.
7. Carreño-Capetillo, E., y Krug-Peñañiel, A.: *Maternidade e Infancia*, 13:25, 1954.
8. Csapo, A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75:790, 1958.

9. Ehremberg, C. Y., y Hauger, J. A.: *Journal Lancet*, 63:290, 1943.
10. Farber, E. P.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 51:859, 1946.
11. Goodman, L., y Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The Mac Millan Co. New York, 1941.
12. Moir, J. C.: *Brit. Med. J.* 1: 1119, 1932.
13. Moller-Christensen, E.: *Acta Obst. Gyn. Scand.* 27:70, 1947.
14. Rosi, M. F.: *Riv. Obstet. Gynec.* 5:559, 1950.
15. Rothlin, E.: *Schewiez. Med. Wschr.* 65:947, 1935.
16. Sandberg, M. D., Ingelman-Sundberg, A., Lindgren, L. y Ryden, G.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Emp.* 66:417, 1959.
17. Schofield, B. M.: *J. Physiol.* 138:1, 1957.
18. Shade, F. F.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 61:188, 1951.
19. Stoll, A., y Hofman, A.: *Z. Physiol. Chem.* 251:155, 1938.
20. Trolle, D.: *Acta Obst. Gyn. Scand.* 27:94, 1947.

ACCION DE LA METILERGONOVINA ORAL SOBRE  
LA CONTRACTILIDAD DEL UTERO GRAVIDO

COMENTARIO AL TRABAJO DE LOS DRES. ALFONSO ALVAREZ BRAVO,  
JOSE ANTONIO SERENO Y TEOFILO GARCIA HIDALGO \*

DR. LUIS CASTELAZO AYALA

LA INVESTIGACIÓN cuyos resultados acaban de aportarnos los Dres. Alvarez Bravo, Sereno y García Hidalgo merece en sus aspectos metodológicos y técnicos los más conceptuosos elogios, tanto por haber sido planeada y conducida en estricto apego a las normas básicas de todo estudio que pretende dilucidar incógnitas en la ciencia moderna cuanto porque ha utilizado los más adelantados recursos para captar la intimidad real de los fenómenos que analiza. La interpretación de los hechos es prudente y escueta en el trabajo y como tal, admite pocas discusiones y comentarios; invita más bien al científico desinteresado a meditar los conocimientos que de ella derivan, a incorporar la experiencia de ellos a la propia y a buscar ampliaciones que permitan el progreso incesante de su acervo científico.

De los múltiples puntos importantes que la investigación relata, creo pertinente destacar los siguientes:

1. La plena identificación de las modalidades con las que el útero reacciona al estímulo de los cuerpos ergonovínicos. No obstante que desde hace varios siglos se conoce el efecto ocitótico de diversos alcaloides del cornezuelo de centeno y ha sido clásico en la obstetricia más reciente, el estimar inadecuada su administración durante el embarazo por considerar excesiva en intensidad y duración su actividad útero-estimulante, los conocimientos en que se basaba su empleo terapéutico provenían de observaciones experimentales con material poco asimilable a la fisiología del útero humano o de experiencias clínicas captadas con métodos burdos y elementales. Es hasta ahora que se conocen con exactitud los efectos farmacológicos de la ergonovina y similares, captadas sobre

---

\* Leído en la sesión del 21 de septiembre de 1960.

el útero humano "in vivo" a través de métodos de gran precisión. Los caracteres del "efecto ergonovínico" sobre la actividad contráctil del útero han quedado definidos e individualizados en el aumento de la frecuencia de las contracciones, aumento menos constante y más bien moderado de su intensidad, alteración cualitativa de las mismas por incoordinación, y sistemática elevación del tono uterino, todo ello condicionado en su magnitud a los diferentes factores que en la investigación se puntualizan: dosis, vías de administración y diversos elementos obstétricos que modifican la reactividad del útero a la droga (edad del embarazo, integridad de las membranas, estado del cérvix, actividad espontánea del útero, etc.).

2. Prácticamente siempre que el útero responde al estímulo ergonovínico lo hace con los cuatro caracteres descritos, no obstante lo cual, toda vez que las dosis sean apropiadas, la actividad uterina no sufre alteraciones que interfieran la progresión del parto, pues dicho estímulo es capaz de desencadenar el reflejo de Ferguson, de hacer progresar la dilatación cervical, de incrementar la actividad uterina aunque sea a expensas de la polisistolia y de efectuar el parto. Esto explica el éxito reportado por algunos autores en la inducción o estimulación del parto con ergonovina. En tales condiciones, el efecto ergonovínico resulta indeseable porque la contractilidad a que da lugar se aparta del patrón fisiológico que resguarda la seguridad del feto y de la madre, y garantiza la ocurrencia feliz del acto obstétrico. Quien más resiente tal apartamiento es el feto, en atención a que la polisistolia y la hipertonia interfieren proporcionalmente a su intensidad la circulación sanguínea útero-placentaria y consecuentemente la oxigenación de la sangre fetal.

3. Por ser el aumento de tono el factor más agresivo y uno de los más constantes en la respuesta a la ergonovina merece consideraciones especiales. Se admite que la menor presión ejercida por el útero sobre su contenido, en el intervalo entre las contracciones, puede verse elevada por sobredistensión uterina (polihidramnios, embarazo múltiple) por alteraciones cualitativas de la contracción (incoordinaciones de primer y segundo grado), por aumento cuantitativo de la frecuencia contráctil (polisistolia) y por actividad permanente del músculo entre las contracciones (hipertonia primitiva o activa). Es indudable que en la hipertonia ergonovínica intervienen todos estos mecanismos, a excepción del primero y que, según se ha dicho, esta intervención está condicionada y es proporcional a la dosis y a la reactividad del útero a la droga. La incoordinación determina hipertonia porque el asincronismo de marca-pasos eutópicos y la aparición de ondas provenientes de los heterotópicos impiden recuperar al útero el tono normal por la constante y desordenada aparición de contracciones parciales. En la polisistolia, el tono aumenta porque la fase de relajación de cada onda contráctil se ve interrumpida por la aparición de una nueva contracción. Pero es evidente que la ergonovina tiene una acción farmacológica directa y selectiva sobre el tono uterino, que lo hace conducirse con independencia de la

incoordinación y la polisistolía. No se explicaría de otra manera el que en numerosas ocasiones el tono está elevado en ausencia de incoordinación y sobre todo el que la mezcla analgésico-sedante sea capaz de abatir el tono sin corregir la polisistolía. Cabe admitir, además, en este último caso, la posibilidad hipotética de que dicha mezcla tuviera un poder antagonico con el efecto hipertónico activo y directo de la ergonovina, lo cual estaría en contra de lo hasta ahora conocido acerca de la acción de los drogas analgésico-sedantes sobre la hiperactividad uterina.

4. De acuerdo con lo observado por los autores, los factores de los que depende la reactividad del útero a la ergonovina son del todo semejantes a los que condicionan la reactividad de la ocitocina. ¿Sugiere este hecho que la reactividad es independiente del estímulo y que cualquiera que éste sea los elementos que la rigen actuarán en forma constante? Aún cuando esto es lo razonable de acuerdo con los conocimientos actuales ¿cabe admitir la posibilidad de modalidades o variaciones de respuesta a diferentes estímulos, dependientes de los factores que gobiernan la reactividad de la ocitocina y a la ergonovina?

Para terminar creo conveniente destacar un hecho que exalta en forma importante el valor de la investigación que comento y el de sus autores. Hace casi cinco años que Alvarez Bravo difundió en esferas nacionales e internacionales un método personal de inducción del parto basado en el empleo de la ergonovina por vía oral, adicionada a quinina, papaverina y atropina. Lo hizo entonces convencido de la eficacia e inocuidad de tales fármacos y respaldado por los satisfactorios resultados obtenidos en un copioso material clínico escrupulosamente manejado por él mismo. Al contar después con los dispositivos de investigación que permiten conocer las particularidades funcionales del útero grávido en forma precisa, su espíritu inquisitivo lo llevó, en unión de sus valiosos colaboradores, a investigar si lo que antes había aplicado con fundamentos puramente clínicos y utilizando los conocimientos farmacológicos vagos e imprecisos de entonces, encontraba una comprobación experimental con los nuevos métodos. El fondo de tales experiencias lo ha dado a conocer ahora y con ánimo de verdadero investigador y real amante de la verdad científica expone que de los fármacos empleados en su método primitivo algunos son inútiles y otros antifisiológicos y demuestra airoosamente que los buenos resultados obtenidos en esa época fueron debidos a procedimientos que en forma complementaria empleaba por sistema. Tal actitud nos parece ejemplar, sobre todo en nuestro medio profesional, y merece el más alto nivel de nuestro reconocimiento.