

SYMPOSIUM SOBRE AVANCES EN EL ESTUDIO  
DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

V

INHIBICION FARMACOLOGICA DEL UTERO GRAVIDO\*

DR. ALFONSO ALVAREZ BRAVO \*\*

LOS FACTORES que controlan la actividad del útero humano grávido son de tres tipos: mecánicos, nerviosos y hormonales.<sup>7</sup> Diversos trabajos dan cuenta de la naturaleza y acción de estos factores.<sup>4, 8, 15, 20</sup>

La modificación de dichos factores para lograr la estimulación o la regulación de la contracción uterina se conoce ampliamente y ha entrado a la práctica diaria desde los trabajos de Du Vigneaud<sup>13</sup> y Boissonnas<sup>6</sup> sobre la ocitocina; sin embargo, el gobierno de la actividad miometrial del útero grávido no había encontrado solución hasta ahora, en lo que se refiere a la inhibición de la contractilidad.

Este problema ha sido motivo de gran preocupación de los investigadores y se han hecho muy diversos estudios sobre sustancias a las cuales se ha atribuido una acción útero-inhibidora. Entre las sustancias hormonales que se han estudiado a este respecto pueden contarse la levoepinefrina,<sup>7</sup> la progesterona estudiada por Reynolds,<sup>23</sup> Corner,<sup>9</sup> Currier,<sup>10</sup> Csapo<sup>11</sup> y Fielitz y Pose<sup>16</sup> y la relaxina estudiada por Eichner y col.<sup>14</sup> y Poseiro y col.<sup>22</sup> Además de estas hormonas, en el campo de la farmacología se han hecho numerosas investigaciones en busca de un medicamento útero-inhibidor y al efecto han sido estudiadas la morfina, la meperidina, la papaverina, la espasmalgine, los iones de magnesio, la dihidroergotamina, el glicerosfosfato de sodio, los barbitúricos y los anestésicos generales,

\* Trabajo leído por su autor en la sesión ordinaria del 12 de junio de 1963.

\*\* Profesor Titular de Ginecología; División de Estudios Superiores de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M. Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Español de México.

a los cuales se han atribuido diversas acciones inhibitoras. Experimentalmente, sin embargo, no ha podido demostrarse que estas sustancias tengan acción relajadora sobre la fibra uterina de diversas especies animales y de la especie humana, o que esta acción sea importante o duradera.

### EFFECTO DE LA ISOXSUPRINA EN DOSIS ÚNICA INTRAVENOSA

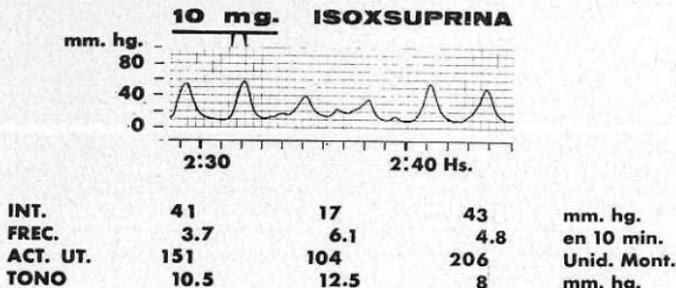
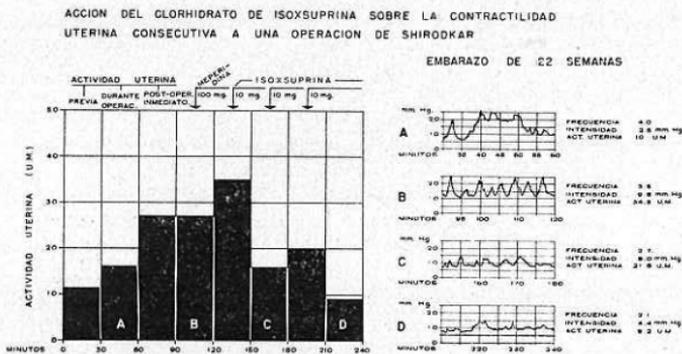


Fig. 1. En esta figura se muestra un fragmento de un registro de la contractilidad uterina por el método de la presión intraamniótica. La administración de una dosis única de 10 mg. de isoxsuprina por vía i.v. muestra un efecto pasajero sobre las contracciones, con una disminución de la intensidad y un aumento relativo de la frecuencia de las mismas. La acción de esta droga dura 8 minutos aproximadamente.



NOTA LA OPERACION FUE PRACTICADA BAJO ANESTESIA GENERAL CON ACEPROMAZINA, SEPERIDINA EN INFUSION ENDOVENOSA Y CICLOPROPANO-DOXIBENO HIBALAZO.

Fig. 2. Las barras representan los promedios de actividad uterina en períodos de 30 minutos. Los valores de dicha actividad se elevan durante la intervención quirúrgica y en el postoperatorio, hasta 35 U.M. La administración de tres dosis de 10 mg. de isoxsuprina, una cada 30 minutos, redujo la actividad uterina a valores inferiores a los registrados antes de la operación. A la derecha se reproducen trazos de contractilidad uterina y sus valores promedio durante la operación, en el postoperatorio y después de administrar la droga.

TRABAJO DE PARTO PREMATURO  
VALORES PROMEDIO DE 3 CASOS  
EMBARAZOS DE 28,31 y 32 SEMANAS

CI. ISOXSUPRINA I.M.

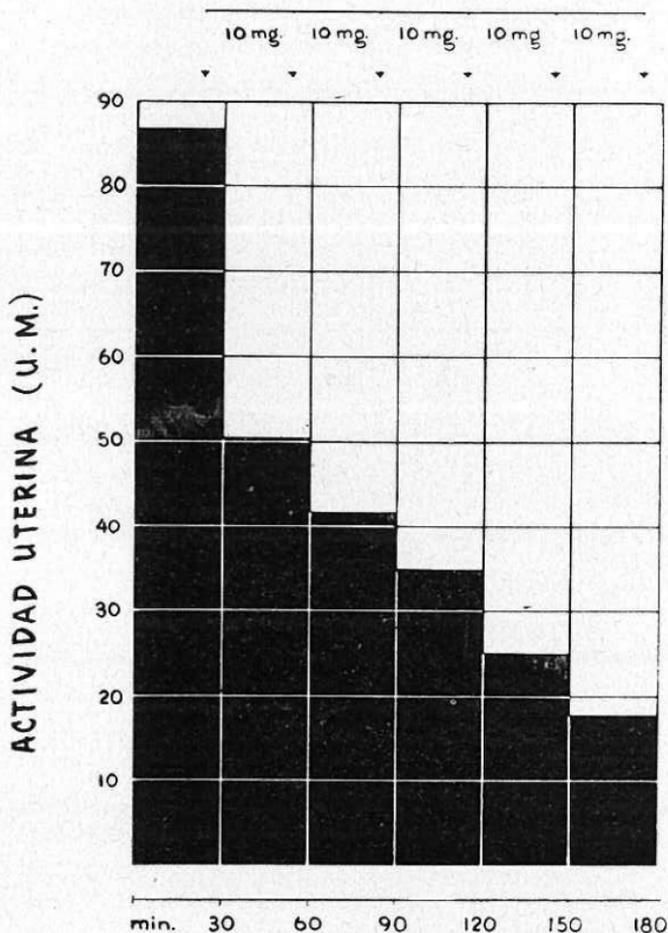


FIG. 3. En esta figura, las barras representan también los promedios de la actividad uterina para los casos señalados, en períodos de 30 minutos. La actividad uterina descendió, después de las cinco dosis de 10 mg. de isoxsuprina por vía intramuscular, de 86 a 18 U.M.

Tomando en cuenta que los estudios farmacológicos realizados con el clorhidrato de isoxsuprina, cuyo nombre genérico es Fenoxi-isopropilnorsuprifen ( $C_{18} \cdot H_{23} \cdot NO_3 \cdot HO_1$ ), reportaron una potente acción relajadora sobre el músculo liso no solamente de los vasos arteriales sino también del músculo bronquial y

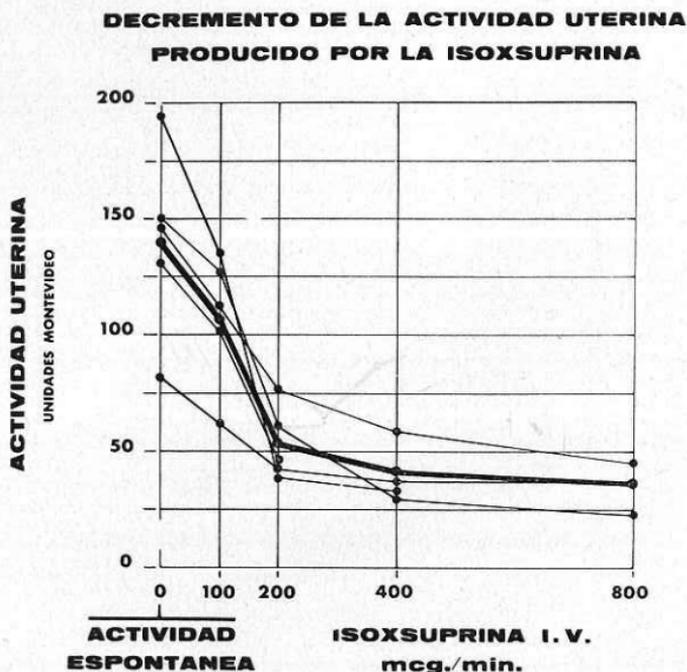


Fig. 4. En esta gráfica se muestra el efecto del clorhidrato de isoxsuprina en infusión i.v. continua a dosis progresivamente crecientes de 100, 200, 400 y 800 mcg./min. sobre la contractilidad uterina en cinco vasos de trabajo de parto espontáneo a término. La línea gruesa representa los valores promedio de la actividad uterina en los cinco casos estudiados. Obsérvese que la respuesta inhibitoria es más acentuada para las dosis de 100 y 200 mcg./min., pero que va siendo mayor a medida que la dosis se aumenta. En estos cinco casos, la dosis de 800 mcg./min. redujeron la actividad uterina espontánea en un 75% de su valor inicial.

de la fibra uterina de diversas especies animales, decidimos hacer una investigación a este respecto en seres humanos, en el Servicio de Fisiología Obstétrica del Hospital Español, la cual se inició en 1959 y se ha reportado en comunicaciones anteriores.<sup>1, 2</sup> Posteriormente ha sido estudiada esta substancia también por otros autores investigando su acción sobre el útero humano grávido y no grávido.<sup>5, 17, 18, 19, 24</sup>

Resumiendo los estudios que hemos hecho hasta ahora, puedo decir que la inyección masiva única, intramuscular, y aun intravenosa, tiene un efecto inhibitor pasajero. La figura 1 muestra que la inyección de 10 mg de isoxsuprina por vía endovenosa produjo una disminución de la intensidad de las contracciones y un aumento relativo de la frecuencia de las mismas que duró solamente 8 minutos, al cabo de los cuales la contractilidad volvió a sus valores iniciales.

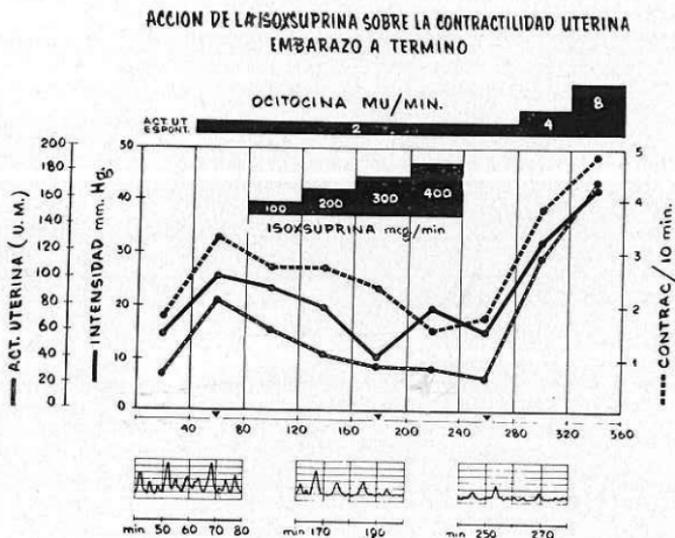


FIG. 5. En este caso, la actividad uterina espontánea se ha elevado con la administración de 2 mU/min. de ocitocina en infusión continua. La infusión de 100, 200 y 400 mcg./min. de isoxsuprina disminuye la actividad uterina, aun cuando se continúe administrando la ocitocina a la misma velocidad. Cuando se suspende la isoxsuprina, la actividad no se eleva, cosa que sí se aprecia cuando se aumenta la infusión de ocitocina a 4 y 8 mcg./min.

Las dosis intramusculares repetidas sí demostraron ser efectivas tanto para la inhibición de la contractilidad uterina provocada por diversas maniobras, como por ejemplo, las intervenciones quirúrgicas, como para la inhibición de la contractilidad uterina desencadenada prematuramente en los casos de parto prematuro. La figura 2 demuestra que tres inyecciones intramusculares de 10 mg de isoxsuprina, aplicadas a intervalos de 30 minutos, redujeron en forma considerable la actividad uterina despertada por maniobras quirúrgicas en el curso de una operación de Shirodkar practicada para corregir la incompetencia del cérvix en una enferma que había tenido cuatro abortos tardíos repetidos.

La figura 3, que es el promedio de tres casos de trabajo de parto prematuro

en embarazos jóvenes de 28, 31 y 32 semanas, muestra también la reducción progresiva de la actividad uterina con cinco dosis de 10 mg de isoxsuprina, aplicadas a intervalos de 30 minutos por vía intramuscular.

Sin embargo, se observó que el efecto es más uniforme, más efectivo y con menos inconvenientes colaterales cuando se administra la droga por vía intravenosa en soluciones diluidas. En nuestros estudios se hizo evidente que las dosis inferiores a 100 mcg./min. no tienen efecto inhibitorio sobre la contractilidad uterina. Las dosis de 200, 400 y 800 mcg./min. produjeron una franca inhibición de la contractilidad uterina, según hemos reportado en trabajos previos,<sup>1, 2</sup> siendo tanto mayor el efecto cuanto mayor fue la dosis administrada. El decremento promedio de la contractilidad uterina en cinco casos en los que no había alteraciones patológicas se ilustra en la figura 4, en la cual puede observarse una disminución igual al 75% de la contractilidad uterina espontánea con la dosis de 800 mcg./min. Seis horas después de suspendida la infusión de isoxsuprina no se había recuperado aún el 50% de la actividad espontánea previa. En esta gráfica de decremento puede verse además que la inhibición es más intensa al principio y llega casi a sus valores máximos con las dosis de 200 y 400 mcg./min. El aumento en la dosis después de esta última concentración no consigue ya un decremento de gran importancia.

Las características de la acción de la isoxsuprina sobre la contractilidad inducida son muy interesantes. En la figura 5 se reproduce gráficamente el efecto de la droga en un caso de parto inducido a término. Se administró la ocitocina a dosis progresiva de 2, 4 y 8 mU./min. y simultáneamente se hizo una infusión de isoxsuprina a las dosis de 100, 200, 400 y 800 mcg./min., observándose que a dosis bajas de ocitocina (1 a 2 mU./min.) y altas de isoxsuprina (400 a 800 mcg./min.), la contractilidad uterina se inhibe notablemente aunque no desaparece, pero a dosis altas de ambas sustancias, esa contractilidad no es inhibida.

Los resultados obtenidos en el estudio experimental que hemos reportado en trabajos previos,<sup>1, 2</sup> de los cuales he presentado ahora los hechos fundamentales, indican que el clorhidrato de isoxsuprina tiene una evidente acción inhibitoria sobre la contractilidad del útero grávido cuya intensidad y duración depende de la dosis, la vía de administración y las condiciones del embarazo.

La vía intramuscular es inudablemente efectiva a la dosis de 30 a 50 mg. aplicados fraccionadamente en dosis de 10 mg. cada 30 minutos; sin embargo, este método tiene el inconveniente de que las dosis masivas, sujetas además a diferencias individuales de absorción, determinan en ocasiones fenómenos de intolerancia como sensación de mareo, cefaleas y vómitos, debidas a vasodilatación periférica con cierto grado de hipotensión arterial que, sin embargo, raramente es de importancia en mujeres normotensas.

La vía intravenosa en infusión continua de soluciones diluidas es, según nuestra experiencia, la más efectiva y mejor tolerada; permite, además, modificar la

velocidad de la infusión y por lo tanto la dosis de acuerdo con la respuesta observada y las necesidades del caso. Administrada la isoxsuprina por esta vía, requiere dosis superiores a 100 mcg./min. y raramente son necesarias dosis superiores a 400 mcg./min. según demostramos en líneas anteriores al hablar del decremento de la actividad uterina producida por la droga (fig. 4).

Por otra parte, es interesante señalar que, cualquiera que sea la vía de administración, para observar el efecto útero-relajante de la droga es indispensable que el útero sea "impregnado", para lo cual se requieren por vía intramuscular de 3 a 5 dosis de 10 mg. y por vía intravenosa de 200 mcg./min. o más, durante 30 a 60 minutos. Impregnado el órgano, puede mantenerse una acción inhibitoria importante y prolongada con dosis menores.

Es importante también señalar que el decremento de la actividad uterina producido por la isoxsuprina se debe principalmente a la disminución de la frecuencia de las contracciones y secundariamente a la disminución de la intensidad de las mismas. Además, parece también evidente que la acción inhibitoria de la droga es mayor en los embarazos jóvenes que en el embarazo a término. Esto hace que esta medicación sea particularmente activa para inhibir la contractilidad uterina en el parto prematuro.

Para terminar, quiero hacer hincapié, como lo hemos hecho en trabajos anteriores,<sup>1, 2</sup> en que nosotros hemos observado sólo hipotensiones ligeras y transitorias con las dosis útiles de isoxsuprina por infusión intravenosa en mujeres normotensas. Coinciden con esta opinión Hendricks y Cibils.<sup>17</sup> Sin embargo, puede haber enfermas con labilidad particular de la tensión arterial o enfermas hipertensas en las que puede ser importante el fenómeno hipotensor apuntado por Bishop y Woutersz.<sup>5</sup> Por esta razón, como lo hemos recomendado repetidamente, debe administrarse la droga siempre en decúbito dorsal y con estrecha vigilancia del pulso y la tensión arterial, particularmente cuando se sobrepasa la dosis de 400 mcg./min.

En ninguno de los 86 casos en que ha sido aplicada la droga hasta ahora se han encontrado efectos adversos para el feto, ni efectos tóxicos para la madre.

#### REFERENCIAS

1. Alvarez Bravo, A., y Sereno, J. A. Memoria de la IX Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia, pág. 249, oct. 1960.
2. Alvarez Bravo, A., Noriega Guerra, J., Sereno, J. A., García Hidalgo, T., Martínez Zalce, G., y Galina, R. *Ginec. y Obstet. de Méx.* 17:289, 1962.
3. Alvarez, H., y Caldeyro-Barcia, R. *Surg. Gynec. and Obst.*, 91:1, 1950.
4. Alvarez, H., Poseiro, J. J., Pose, S. V., y Sica Blanco, Y. XXI Internat. Congress of Physiol. Sciences, Buenos Aires, 1959.
5. Bishop, E. H., y Woutersz, T. V. *Obst. & Gynec.* 17:4, abril 1961.
6. Boissonas, R. A., Cuttmann, St., Jaquenoud, P. A., y Waller, J. P. *Nature*, 168-260, 1956.
7. Caldeyro-Barcia, R. XXI Internat. Congress of Physiol. Sciences, Buenos Aires, agosto 1959.

8. Caldeyro-Barcia, R., y Sereno, J. A. Symposium on Oxytocin, Montevideo, Uruguay, agosto 1959.
9. Corner, G. W. The Hormones in human reproduction. Princeton University Press. Princeton, U.S.A., 1942.
10. Courrier, R. Endocrinologie de la Gestation. Masson et Cie., Ed., París, 1945.
11. Csapo, B. A. Annals of the N. York Academy of Sciences, 790, enero 1959.
12. Dungan, K. W., y Lish, P. M. Fed. Proc., 17:365, 1958.
13. Du Vigneaud, V., Ressler, C., Swan, J. M., Roberts, C. W., y Katsoyanis, P. G. J. Am. Chem. Soc., 76:3115, 1954.
14. Eichner, E., Herhman, I., Kritzer, L., Platoek, G. M., y Rubinstein, L. Annals of the N. York Academy of Sciences, 1023, enero 1959.
15. Fielitz, C. A., y Pose, S. V. Influencia de la progesterona sobre la respuesta a la ocitocina del útero humano grávido. Segundo Cong. Urug. de Ginecotoxicología. Punta del Este, Uruguay, 1957.
16. Ferguson, J. K. W. Sur. Gynec. Obst. 73:359, 1941.
17. Hendricks, Ch., y Cibils, L. A. Comunicación personal.
18. Kelly, M. Obst. & Gynec., 17:5, mayo 1951.
19. Krantz, . Mead Johnson Research Reports, 1960.
20. Neme, B. Tese no concurso a Livre Docencia. Fac. de Med. da Univ. de Sao Paulo, 1950.
21. Pose, S. V., Alvarez H. y Caldeyro-Barcia, R.: Anales de Ginecología. II, 116-158, Montevideo, Uruguay, 1944-1945.
22. Poseiro, J. J., Sica-Blanco, Y., Cibils, L. A., Negreiros de Paiva, G. E., y Burnhill, M. S. XXI Internat. Congress of Physiol. Sciences, Buenos Aires, agosto 1959.
23. Reynolds, S. R. M. Physiology of the uterus, 2nd edition, Paul V. Hoeber, Inc., New York, 1949.
24. Vulgaris, D. M. Obst. and Gynec., 15:2, 1960.