

## PELIGROS DEL EMPLEO DE ALGUNOS MEDICAMENTOS DE ACCION CARDIOVASCULAR EN MUJERES EMBARAZADAS<sup>1</sup>

DRES. LUIS SENTÍES<sup>2, 3</sup> y GUILLERMO ARELLANO<sup>3</sup>

Mediante procedimientos gráficos sensibles, se investiga el efecto sobre la motilidad del útero humano grávido de tres medicamentos vasopresores aplicados en diversas dosis y formas de administración, y el efecto de la ouabaina inyectado en dosis única intravenosa. Se muestra el efecto estimulante observado con las diversas sustancias, en especial la mefentermina, la metoxamina y el novadral, sobre los diferentes componentes de la contractilidad del útero. Se señalan los peligros de su empleo y se sugieren precauciones cuando su aplicación es necesaria en mujeres con embarazos de edades avanzadas. (GAC. MÉD. Méx. 98: 766, 1968.)

**A** MEDIDA que progresan las investigaciones en diversos campos de la medicina, aumenta el número de medicamentos de empleo peligroso en mujeres grávidas. Algunos de ellos son inseguros por su posible efecto teratogénico y otros porque interfieren el intercambio fetomaterno a nivel placentario, ocasionando "sufrimiento fetal". Uno de los factores más frecuentemente responsables de hipoxia, es la estimulación anormal de la contractilidad del útero.

Nuestra investigación se refiere al

<sup>1</sup> Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 4 de octubre de 1967.

<sup>2</sup> Académico numerario.

<sup>3</sup> Hospital de Ginecoobstetricia No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

efecto colateral indeseable de algunos medicamentos, sobre la motilidad uterina.

Estudios previos ya habían señalado la acción estimulante que la noradrenalina ejerce sobre la motilidad del útero,<sup>1, 2</sup> en cambio el efecto de otros medicamentos vasopresores de uso más frecuente en clínica no había sido investigado.

Por otra parte la sospecha clínica de que la digitalización de mujeres embarazadas pudiera ocasionar el desencadenamiento prematuro del parto, la estimulación anormal de la contractilidad uterina durante el mismo, o aún la muerte del feto por aumento exagerado de la actividad contráctil del útero,<sup>3</sup> no había tenido confirmación

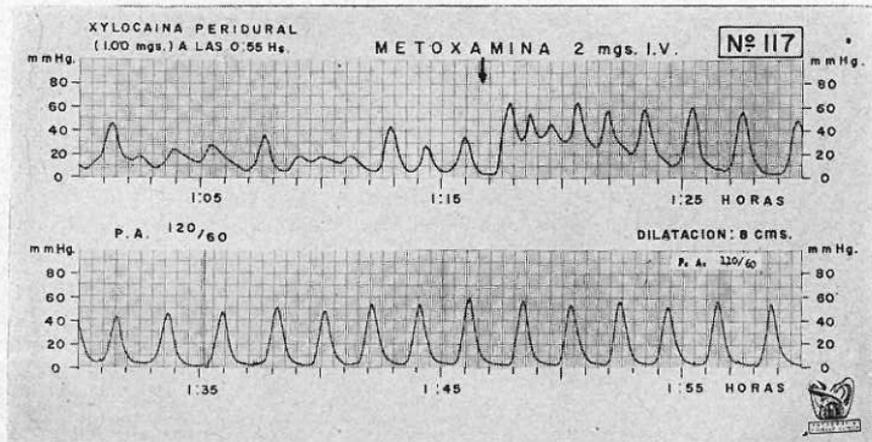


FIG. 1. (R-117) Registro de presión amniótica obtenido en una mujer con embarazo de 40 semanas, en trabajo de parto inicial. En el eje de las abscisas se señala el tiempo transcurrido, en el de las ordenadas la intensidad de las contracciones

La administración de 2 mg. de Metoxamina por vía intravenosa en el momento señalado con una flecha, produjo hipertonia transitoria seguida de contracciones de mayor intensidad y frecuencia, sin modificación considerable de la tensión arterial.

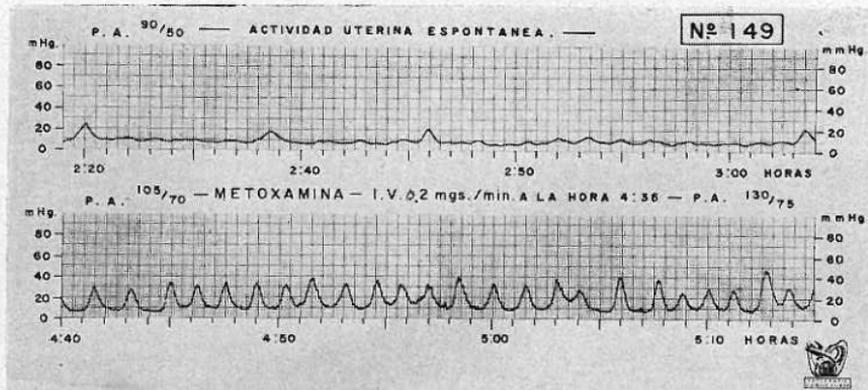


FIG. 2. (R-149) Registro continuo de presión amniótica practicado en una mujer con embarazo de 39 semanas. La parte superior muestra la contractilidad uterina de pre-parto. En la parte inferior se aprecia el efecto de una inyección continua de 0.2 mg/min. de Metoxamina. Obsérvese el aumento considerable de la frecuencia de las contracciones.

experimental, a pesar que diversos autores han encontrado un efecto ocitótico de la digital, en útero aislado de diversas especies de animales.<sup>4</sup>

En nuestra comunicación sobre el efecto indeseable de algunos medicamentos empleados en problemas cardiovasculares, sintetizamos los hallazgos de investigaciones realizadas en el Departamento de Fisiología del Hospital de Gineco-Obstetricia N° 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social.<sup>5</sup>

Las investigaciones se refieren al efecto sobre la dinámica uterina de tres medicamentos vasopresores: mentermina, metoxamina y novadral, y de un glucósido cardíaco de acción rápida, la caubaina.

#### MÉTODO

Para valorar el efecto de los medicamentos sobre la dinámica uterina, se practican registros continuos de presión amniótica con la técnica ya ampliamente conocida de Alvarez y Caldeyro-Barcia,<sup>7</sup> la cual consiste en introducir un catéter delgado, en la cavidad amniótica mediante punción uterina transabdominal para registrar en un sistema inscriptor, los cambios de presión producidos en el interior del útero por efecto de las contracciones del micmetro.

Los cambios de la tensión arterial, son determinados mediante registro continuo de la presión sanguínea con catéter arterial en algunas ocasiones, o por tomas repetidas con la técnica habitual en otros casos.

Las frecuencias cardíacas materna y

fetal y otros efectos colaterales son determinados clínicamente.

En las pacientes en las que se administró ouabaína, se practicó además, control electrocardiográfico.

Para determinar el incremento de la actividad uterina en cada paciente, se registró la contractilidad uterina previa a la administración del medicamento cuando menos durante una hora, y los valores encontrados se tomaron como base para calcular el aumento porcentual en cada mujer.

Para comparar la potencia de diversas drogas vasopresoras estudiadas, se aplicaron sucesivamente dos medicamentos en la misma paciente, cuando el efecto del primero de ellos, había desaparecido.

Las aminas vasopresoras fueron administradas por vía intramuscular o endovenosa. Cuando se empleó la vía venosa el medicamento fue aplicado en dos formas: en inyección continua lenta en dosis de 0.05 a 0.80 mg/min. o en inyección única en cantidades de 2, 4 ó 6 mg. En las pacientes que recibieron el medicamento por vía intramuscular las dosis variaron de 6 a 10 miligramos.

La ouabaína fue administrada en inyección endovenosa lenta en dosis única de 1 a 1.25 mg.

#### MATERIAL

Veintiséis mujeres recibieron 48 dosis de alguna de las tres aminas vasopresoras, y 14 más recibieron ouabaína. Todas las pacientes tenían embarazos de 36 a 41 semanas, excepto una de

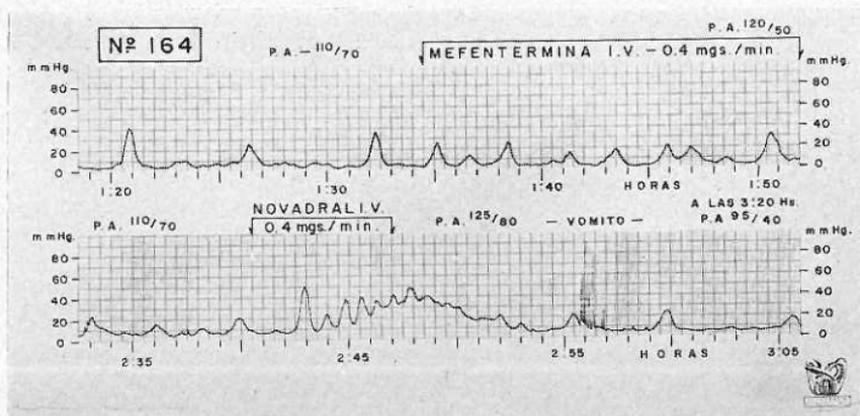


FIG. 3. (R-164) Registro de presión amniótica obtenido en una paciente con embarazo de 37 semanas y producto acráneo.

En la parte superior se muestra el efecto poco aparente de la inyección continua endovenosa de 0.4 mg/min. de Mefentermina. En la parte inferior la acción intensa de una dosis semejante de Novadral.

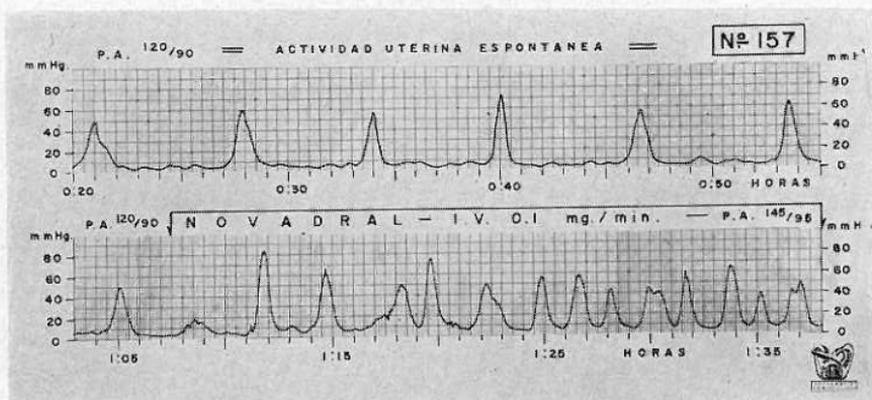


FIG. 4. (R-157) Registro obtenido en una mujer con embarazo de 39 semanas en trabajo de parto inicial. La administración de Novadral a la dosis de 0.1 mg/min. produjo aumento considerable de la actividad uterina a expensas de la frecuencia.

La presión sanguínea sufrió un incremento moderado.

ellas que tenía 30 semanas de amnorrrea.

La mayoría de las mujeres seleccionadas para el estudio, tenían fetos muertos y se procuró excluir aquellas que presentaban padecimientos capaces de alterar la reactividad uterina, tales como toxemia, diabetes, etc.

### RESULTADOS

La totalidad de las mujeres que recibieron alguno de los medicamentos en estudio, experimentaron aumento de la contractilidad uterina. Cuando se emplearon aminas vasopresoras, con frecuencia se observó incremento de la actividad contráctil uterina con dosis inferiores a las necesarias para producir cambios tensionales apreciables, o el efecto fue de más larga duración.

El tiempo de latencia fue de 1 a 4 minutos, cuando se emplearon aminas vasopresoras por vía endovenosa y de 2 a 6 minutos cuando se inyectó ouabaína.

El tipo de contractilidad inducida por las tres aminas simpaticomiméticas fue coordinada, semejante a la del parto espontáneo, pero de intensidad mayor con novadral, ligeramente inferior con metoxamina y mefentermina. El efecto coordinante de la ouabaína fue menos aparente y la potencia estimulante con dosis de 1 y 1.25 mg. inferior a la observada con las dosis habituales de las drogas vasopresoras.

El aumento de la contractilidad uterina se produjo a expensas de la frecuencia de las contracciones en 41 de 48 dosis de aminas vasopresoras, y con 12 de las 14 dosis de ouabaína.

La intensidad de las contracciones aumentó en 25 de las 48 aplicaciones de los medicamentos simpaticomiméticos, y en 9 de las 14 mujeres digitalizadas. En algunos casos se produjo baja de intensidad por polisistolia.

El tono uterino (presión en la cavidad amniótica en el intervalo de contracciones) sufrió aumento muy pasajero, con las dosis más elevadas de substancias presoras usadas. En cambio, sólo tres pacientes tuvieron hipertonia con ouabaína, pero ésta fue de mayor duración (10 a 15 min.).

Con las dosis bajas usadas en mujeres con fetos vivos, en ningún caso se observaron manifestaciones de hipoxia.

En varias mujeres la contractilidad uterina inducida inicialmente, continuó hasta el parto. (Figs. 1, 2, 3, 4, 5 y 6).

### COMENTARIO

El efecto semejante observado con los tres medicamentos vasopresores ensayados y el observado previamente para la noradrenalina, sugieren que la acción ocitócica es una propiedad común de los agentes simpaticomiméticos que estimulan los receptores alfa del sistema nervioso simpático.

El efecto de la digitalización rápida con ouabaína, aunque sensiblemente menos potente, es sin embargo digno de tomarse en consideración.

Aunque nuestro estudio no incluye pacientes con embarazo alejados del término, es probable que el efecto estimulante sea menor a medida que el embarazo es más joven, como sucede en general con diversos medicamentos ocitócicos.

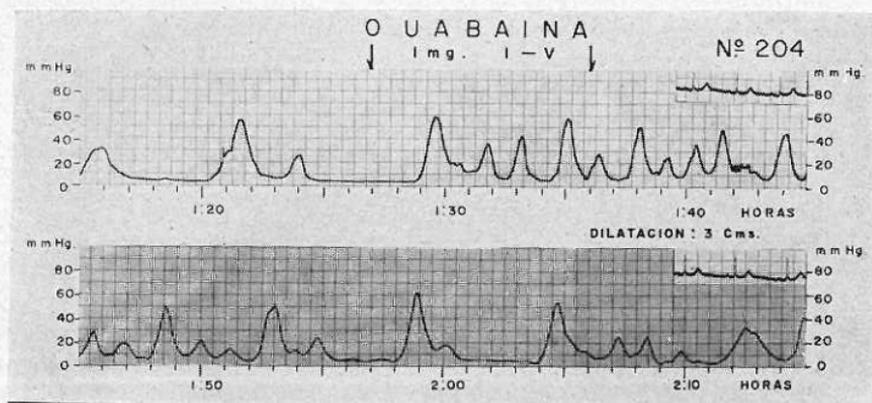


FIG. 5. (R-204) Con las mismas escalas anteriores se muestra en primer término el efecto sobre la contractilidad uterina espontánea de la inyección de 1 mg de Ouabaina endovenosa aplicada en el lapso de 10 minutos. En la parte inferior se aprecia el efecto poco intenso pero de mayor duración de la Ouabaina, en relación con la acción más pasajera de las amins vaso presoras.

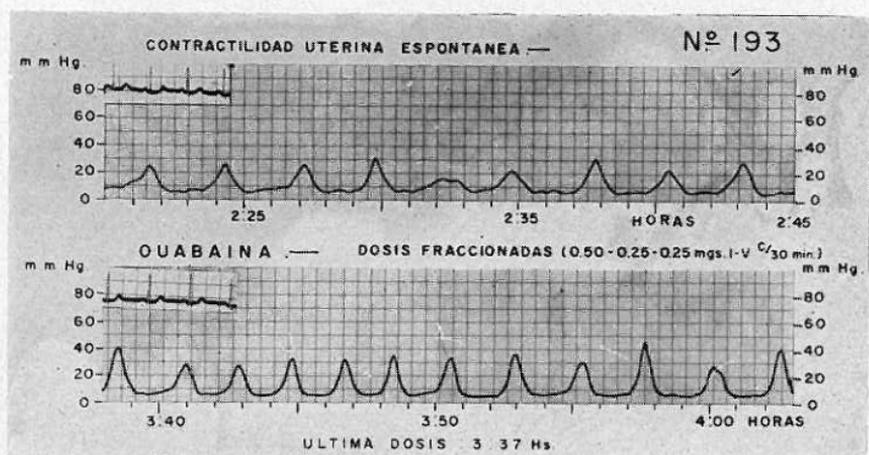


FIG. 6. (R-196) Registro de contractilidad uterina obtenido en una mujer con embarazo de término. La parte superior muestra la contractilidad de parto en período final de borramiento.

La porción inferior muestra aumento moderado de la frecuencia de las contracciones, consecutivo a la administración de dosis fraccionadas de Ouabaina.

La sensibilidad imprevisible del útero grávido a estímulos motores, exigen la restricción de su empleo, administrándolos en dosis lentas y progresivas cuando su uso sea imprescindible y vigilando constantemente los cambios de consistencia producidos en el útero por efecto de la contracción uterina.

#### SUMMARY

Through the use of sensitive graphic procedures, an investigation on the motility of the pregnant human uterus with three vasopressive drugs given in different doses and with various routes of administration, and on the effect of ouabaine injected intravenously in one dose, has been carried out. The stimulating effect of these various substances, specially mefentermine, metoxamine and novadral, upon the different components of the uterine contractility, is shown. The danger implied in their use is pointed out and precautionary

means are suggested when their use is necessary in women with advanced pregnancies.

#### REFERENCIAS

1. Cibils, L. A.; Pose, S. V. y Zuspan, F. P.: *Effect of l-norepinephrine infusion on uterine contractility and cardiovascular system*. Am. J. Obst. & Gynec. 84: 307, 1962.
2. Zuspan, F.; Cibils, S. A. y Pose, S. V.: *Myometrial and cardiovascular responses to alterations in plasma epinephrine and norepinephrine*. Am. J. Obst. & Gynec. 84: 841, 1962.
3. Bueman, B. y Kragelun, E.: *Morbidity and mortality among infants born to mothers with heart disease*. Acta Obstet. Gynec. Scand. 41: 1: 80, 1963.
4. Carbonini, M. y Stefanini, U.: *Sull'azione utero dinamica di sostanze cardiotoniche in travaglio di parto*. Ann. Obstet. Gynec. 85: 11: 875, 1963.
5. Senties, G. L. y Arellano, H. G.: *Efecto de algunos medicamentos vasopresores sobre la motilidad del útero humano grávido*. Pendiente de publicación.
6. Arellano, H. G. y Senties, G. L.: *Efecto de la digitalización rápida sobre la dinámica uterina*. Pendiente de publicación.
7. Alvarez, H. y Caldeyro Barcia, R.: *Nuevas técnicas para registrar la actividad contractil del útero humano grávido*. Arch. Gin. y Obst. Montevideo, 1, 1948.

## COMENTARIO OFICIAL

DR. ENRIQUE GUTIÉRREZ-MURILLO<sup>1</sup>

LOS EXTRAORDINARIOS progresos que en el campo de la terapéutica se han alcanzado en los últimos 25 años, han tenido como consecuencia práctica el desarrollo exuberante de la industria farmacéutica que ha producido día con día nuevos fármacos que se lanzan al mercado precedidos

de una propaganda hábil, atractiva y machacona, que muchas veces oscurece el sentido crítico de los médicos prácticos, los que sin esperar los estudios de investigadores independientes no ligados a los laboratorios productores se aventuran a emplearlos en el hombre enfermo fiados en las afirmaciones interesadas de esa propaganda.

Como muestra de esto nos ha tocado vivir

<sup>1</sup> Académico numerario, Hospital Español de México.