

Estudio comparativo del manejo de amenaza de parto prematuro con salbutamol y óxido nítrico. Reporte preliminar

Tte. Cor. M.C. Raúl Rodríguez Ballesteros,* Tte. Cor. M.C. Angel Sergio Olivares Morales,**
M.M.C. Jorge Porras Olguín***

RESUMEN. El parto pretérmino constituye la principal causa de morbilidad neonatal, se han tratado de implementar diversas medidas terapéuticas y preventivas sin que su incidencia haya disminuido. Se realizó un estudio comparativo del uso de salbutamol y óxido nítrico en el manejo de las pacientes con amenaza de parto pretérmino en el periodo de agosto de 1995 a mayo de 1996, evaluándose variables demográficas, efectos hemodinámicos, efectos en el producto, vía de parto, complicaciones asociadas y periodo de prolongación del embarazo, sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa. Se concluye que el óxido nítrico puede emplearse como alternativa de tratamiento.

Palabras clave: Parto prematuro, salbutamol, óxido nítrico.

El parto pretérmino, se define como el inicio del trabajo de parto antes de la semana 37 de gestación, complicación que afecta aproximadamente al 10% de los nacidos vivos constituyéndose en la principal causa de morbilidad neonatal; a pesar de los avances en los métodos diagnósticos y terapéuticos, no se ha podido reducir su incidencia.¹⁻³ En la mayoría de las ocasiones la causa permanece desconocida, el antecedente de un evento previo está asociado con recurrencia de un 17 a 34%,⁴ otros factores relacionados son el uso de cocaína y tabaquismo por la madre y la actividad física intensa,⁵ ruptura de membranas, malformaciones uterinas e incontinencia cervical,^{6,7} así como colonización cervical por diferentes microorganismos.⁸

Diversas medidas preventivas se han implementado como son: la revisión cervical rutinaria, educación intensiva de las pacientes para reconocer actividad uterina, monitorización en casa, tocolisis profiláctica, modificación de las actividades diarias y uso de cerclaje cervical.⁹⁻¹⁵ El uso de agentes tocolíticos se limita a la semana 20 y 34 debido a que posterior a esa edad gestacional no existe una diferencia significativa en la sobrevivencia de los productos en relación a los recién nacidos de término,^{16,17} existe además evidencia de la utilidad de la aplicación de esteroides para tratar de reducir las incidencias o severidad de la enfermedad por membrana hialina.¹⁸

SUMMARY. The predominant cause of neonatal morbimortality is premature birth despite advances in perinatal care, these data suggest a major need for preventive programs. We compared the effects of salbutamol and nitric oxide on preterm labor patient's over a 10 month period (from august 1995 to may 1996), we assessed variables such as demographics, hemodynamics effects, effects in product, birth canal, associated complications and prolonged labor, were considered no statistically significant. We found that nitric oxide may be an alternative measure of management.

Key words: Nitric oxide, salbutamol, premature labor.

Existen diversos agentes tocolíticos, los más empleados son los beta agonistas, inhibidores de las prostaglandinas, sulfato de magnesio e inhibidores de los canales de calcio. El descubrimiento de que las células humanas generan óxido nítrico está dando importante información en muchos efectos biológicos. El óxido nítrico se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por acción de la enzima sintetasa del óxido nítrico, ésta reacciona con la enzima guanilato-ciclase aumentando la concentración del GMPc con lo cual se produce relajación del músculo liso por reducción del calcio citoplásmico y disminución de la sensibilidad del calcio del aparato contráctil (activa miosina).¹⁹

El primer estudio clínico lo realizaron el doctor Lees y cols, en el Departamento de Gineco-Obstetricia del Kings College de Londres y publicado en el Lancet en 1994, estudiaron 13 pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino con embarazo entre la semana 23 y 33 de gestación, se aplicó óxido nítrico transdérmico con buena respuesta al tratamiento, el periodo de prolongación del embarazo fue de 34 dosis, con únicamente una falla en una paciente con diagnóstico de incompetencia cervical, no se detectaron cambios hemodinámicos, hubo buena tolerancia al tratamiento presentándose como única molestia cefalea en un tercio de las pacientes.²⁰

Material y métodos

Se realizó un estudio comparativo y al azar para evaluar la utilidad y los efectos colaterales que se presentan con el empleo de salbutamol y óxido nítrico como uteroinhibidores en pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, con embarazo cuya edad gestacional estaba com-

* Jefe Subsección Obstétrica Sur.

** Subdirector de la Escuela Médico Militar.

*** Residente 3er. año Hospital Central Militar.

Estudio comparativo del manejo de amenaza de parto prematuro

prendida entre las semanas 20 y 34. Se incluyó a todas las pacientes con el diagnóstico anterior que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Central Militar en el periodo comprendido entre el 1o. de agosto de 1995 al 31 de mayo de 1996. El diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, se estableció cuando existía actividad uterina regular de 2 o más contracciones cada 10 minutos por espacio de una hora. Inicialmente las pacientes se manejaron con hidratación y reposo, se revaloraron a las 2 horas y si la actividad uterina persistía con los parámetros antes descritos se inició la uteroinhibición con el agente farmacológico elegido; aquellas pacientes con cambios cervicales evidentes, se uteroinhibieron desde el ingreso. Como criterios de exclusión generales se emplearon:

1. Corioamnionitis.
2. Preeclampsia severa o eclampsia.
3. Inestabilidad hemodinámica materna.

4. Fase activa del trabajo de parto (4 o más cm de dilatación).

Los criterios particulares de exclusión para el uso de salbutamol fueron:

1. La presencia de enfermedad cardíaca.
2. Diabetes mellitus.
3. Hipertensión.

Las contraindicaciones para el empleo de óxido nítrico fueron:

1. Antecedente de hemorragia anteparto.
2. Migraña.

Las pacientes con ruptura prematura de membranas antes de ser uteroinhibidas se les realizó amniocentesis para la determinación de glucosa, Gram y cultivo de líquido amniótico. En las pacientes consideradas para el estudio, se destacaron la presencia de infecciones urinarias con la realización de sedimento urinario y urocultivo. Se realizó ul-

Cuadro 1. Variables demográficas de los grupos de estudio*

Grupo	Edad materna (años)	Edad gestacional (semanas)	Paridad	Índice de Bishop	Prolongación del embarazo (días)
Oxido nítrico	25.0 ± 1.78	31.8 ± 1.8	1.4 ± 0.8	3.3 ± 2.1	36.2 ± 23.5
Salbutamol	23.4 ± 5.0	30.6 ± 2.6	1.0 ± 1.5	4.3 ± 2.2	37.4 ± 32.7

*No hay diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 2. Cambios cervicales al inicio de la tocolisis

Características del cérvix	Oxido nítrico		Salbutamol	
	No. pacientes	%	No. pacientes	%
Dilatación (cm)				
0	12	48	10	40
1	10	40	10	40
2	3	12	5	20
Borramiento (%)				
0-25	13	52	12	48
26-50	9	36	9	36
51-75	1	4	2	8
76-100	2	8	2	8

Cuadro 3. Efectos hemodinámicos*

Grupo	Frecuencia cardíaca materna (latidos por minuto)	Frecuencia cardíaca fetal (latidos por minuto)	Tensión arterial media (mm Hg)
Oxido nítrico	80.32 ± 3.40	141.16 ± 5.88	89.56 ± 4.01
Salbutamol	96.00 ± 13.28	142.0 ± 7.70	90.78 ± 4.25

*Diferencia sin significancia estadística.

Cuadro 4. Efectos en el producto*

Grupo	Peso (gramos)	Edad gestacional (semanas)	Apgar a los 5 minutos
Oxido nítrico	2,451.00 ± 604.45	36.42 ± 2.24	8.76 ± 0.53
Salbutamol	2,473.95 ± 719.09	36.05 ± 3.21	8.75 ± 0.44

*Diferencia sin significancia estadística.

trasonido a su ingreso para destacar malformaciones fetales evidentes. Se realizaron pruebas de monitoreo cardiotocográfico (NST) para evaluar el bienestar fetal y se aplicaron esteroides (betametasona) para estimular la maduración pulmonar.

El salbutamol se empleó inicialmente en dosis de 1.25 ug por minuto, incrementándolo progresivamente hasta lograr abolir la actividad uterina o hasta que la paciente presentara síntomas de intolerancia como taquicardia o hipertensión. Una vez ausente la actividad uterina se redujo progresivamente la dosis de salbutamol hasta la dosis mínima útil, continuando con ésta durante 24 horas, iniciando entonces con salbutamol por vía oral a dosis de 4 mg cada 8 horas, permaneciendo en conjunto ambas vías (oral e intravenosa) por 24 horas más; el salbutamol vía oral se empleó durante 72 horas y posteriormente se retiró.

Los parches de nitroglicerina se aplicaron en el abdomen a nivel de fondo uterino, empleándose parches de 10 mg que liberan 4 mg por hora. En aquellas pacientes en las que no se logró retirar la actividad uterina, se colocó un parche más de las mismas características una hora después de la aplicación del primero. Los parches se aplicaron cada 24 horas, continuando por 72 horas después de desaparecer la actividad uterina, momento en que se suspendieron. Aquellas pacientes que presentaron cefalea fueron manejadas con acetaminofeno vía oral.

Se evaluó la edad materna gestacional al momento de la admisión, la paridad, el índice de Bishop al momento de

iniciar la uteroinhibición, los efectos colaterales encontrados, los cambios hemodinámicos (frecuencia cardíaca materna y fetal y tensión arterial), el periodo de prolongación del embarazo (evaluado a las 72 horas, 7 días y al momento del parto), vía de parto, edad gestacional del producto al nacimiento determinado mediante el método de Capurro, peso al nacimiento y Apgar a los 5 minutos.

Se realizó el análisis estadístico determinando la media, desviación estándar y se compararon los grupos mediante la *t* de Student.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre el 1o. de agosto de 1995 y el 31 de mayo de 1996, ingresaron a través del Servicio de Urgencias del Hospital Central Militar 253 pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. Del grupo mencionado, 144 pacientes (56.91%) presentaban embarazo con edad gestacional comprendida entre las 20 y 34 semanas. Se uteroinhibieron a 50 pacientes que cumplieron con los parámetros establecidos, divididas en dos grupos de 25 pacientes cada una, empleándose óxido nítrico y salbutamol respectivamente.

La edad materna promedio en las pacientes que se utilizó óxido nítrico fue de 25 ± 4.66 años en comparación con 23.36 ± 5.04 años en las pacientes tratadas con salbutamol. La edad gestacional al ingreso fue de 31.81 ± 1.78 semanas en el grupo de óxido nítrico y 30.59 ± 2.56 semanas en el grupo de salbutamol. La paridad fue de 1.4 ± 0.76 hijos en el grupo de óxido nítrico, de 1 ± 1.5 en el grupo de salbutamol. El índice de Bishop fue de 3.28 ± 2.05 en el grupo de óxido nítrico y de 4.32 ± 2.23 en el grupo de salbutamol. Los días de prolongación del embarazo fueron 36.24 ± 23.56 días en el grupo de óxido nítrico y 37.4 ± 32.68 días en el grupo de salbutamol. No existe en ninguno de los casos mencionados diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 1).

La mayoría de las pacientes en ambos grupos presentaban pocos cambios cervicales (dilatación y borramiento) al inicio de la uteroinhibición (Cuadro 2).

Los cambios hemodinámicos detectados fueron en promedio una frecuencia cardíaca materna de 80.32 ± 3.4 latidos por minuto en el grupo de óxido nítrico y de 96 ± 13.28 latidos por minuto en el grupo de salbutamol. La frecuencia cardíaca fetal promedio del grupo de óxido nítrico fue de 141.16 ± 5.88 latidos por minuto y de 142 ± 7.77 latidos por minuto en el grupo de salbutamol. La tensión arterial media promedio del grupo de óxido nítrico fue de 89.56 ± 4.01 mm de Hg y en el grupo de salbutamol de 90.78 ± 4.25 mm de Hg. No existe diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros determinados (Cuadro 3).

El promedio de peso de los productos al nacimiento fue de 2.451 ± 604.45 gramos en el grupo de óxido nítrico y de $2.473.95 \pm 719.09$ gramos en el grupo de salbutamol. La clasificación de Apgar a los 5 minutos fue en promedio $8.66 \pm$

Cuadro 5. Vía del parto*

Grupo	Vaginal** (%)	Cesárea** (%)
Oxido nítrico	71.4	28.5
Salbutamol	85.0	15.0

* Diferencias sin significancia estadística.

** 4 pacientes del grupo de óxido nítrico.

Cuadro 6. Exitos en la prolongación del embarazo*

Grupo	72 horas (%)	7 días (%)
Oxido nítrico	100	84
Salbutamol	92	80

*Diferencias sin significancia estadística.

Cuadro 7. Complicaciones asociadas a la amenaza de parto pretérmino*

Grupo	Infección urinaria (%)	Ruptura de membranas (%)	Otras (%)
Oxido nítrico	52	12	8
Salbutamol	48	12	8

*Diferencias sin significancia estadística.

0.53 en el grupo de óxido nítrico y de 8.75 ± 0.44 en el grupo de salbutamol. La edad gestacional calificada mediante el método de Capurro fue de 36.42 ± 2.24 semanas en el grupo de óxido nítrico y de 36.05 ± 3.21 semanas en el grupo de salbutamol. No existe diferencia estadísticamente significativa en la comparación de las mediciones realizadas (*Cuadro 4*). Es pertinente aclarar que al momento de cerrar el estudio se encuentran pendientes de tener su parto 4 pacientes del grupo de óxido nítrico y 5 del salbutamol.

La frecuencia de partos vaginales en el grupo de óxido nítrico fue de 71.4% (15 de 21 pacientes) y 28.5% por cesárea (6 casos), siendo las indicaciones de cesárea en 4 casos baja reserva fetoplacentaria y los 2 restantes por el antecedente de cesárea.

La frecuencia de partos vaginales en el grupo de salbutamol fue de 85% (17 de 20 pacientes) y 15% por cesárea (3 casos), las indicaciones fueron en 2 pacientes con baja reserva fetoplacentaria y la restante por la edad gestacional del producto (30 semanas) y encontrarse en fase activa del trabajo de parto (*Cuadro 5*).

En el grupo de pacientes tratadas con óxido nítrico se logró prolongar el embarazo en un 100% (25 de los casos) por periodo mayor de 72 horas y en el grupo de salbutamol se prolongó en un 92% (23 casos). En el grupo de óxido nítrico se prolongó el embarazo más de 7 días en un 84% (21 pacientes) y en el grupo de salbutamol en un 80% (20 pacientes) (*Cuadro 6*).

En las pacientes manejadas con óxido nítrico se encontró asociado en un 52% (13 pacientes) infección urinaria, 23% (3 casos) ruptura de membranas, 4% (una paciente) gastroenterocolitis y 4% (una paciente) con incompetencia tratada con cerclaje. En las pacientes tratadas con salbutamol se encontró asociado en un 48% (12 pacientes) infección urinaria, 12% (3 casos) ruptura de membranas, 4% (un caso) miomatosis uterina y un 4% (una paciente) incompetencia ístmico-cervical manejada también con aplicación de cerclaje (*Cuadro 7*).

Un 40% (10 pacientes) de los casos en los que se empleó óxido nítrico se detectó cefalea, que fue tratada con acetaminofeno por vía oral a dosis oral de 500 mg cada 8 horas con buena respuesta al medicamento. En el caso de salbutamol no se detectó sintomatología importante, únicamente en un 12% (3 casos se detectó taquicardia materna que fue manejada con disminución de la dosis de salbutamol).

El grupo de óxido nítrico fue manejado en un 80% (20 casos) con aplicación de únicamente un parche de 10 mg de nitroglicerina, requiriendo un 20% (5 casos) la aplicación de 2 parches, presentando todas estas pacientes cefalea, la dosis promedio de salbutamol aplicada fue de 1.75 ug por minuto. A las pacientes que presentaron ruptura prematura de membranas se les descartó corioamnionitis mediante la determinación de glucosa y Gram en líquido amniótico antes de iniciar la uteroinhibición, lográndose en todos los casos (6 pacientes), prolongar el embarazo por un periodo mayor de 72 horas, suficiente para permitir la apli-

cación de esteroides (betametasona). Ninguno de los productos desarrolló membrana hialina.

Las pacientes manejadas en el estudio han cursado su puerperio hasta el momento sin complicaciones. Las pacientes que aún no tienen su parto (9 pacientes) continúan con control en la consulta externa de alto riesgo de obstetricia.

Los productos evolucionaron en la unidad de neonatología sin complicaciones, sin detectarse alteraciones debidas al manejo establecido.

Discusión

En el estudio se implementó una alternativa de tratamiento para las pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino que requieren utero-inhibición empleando óxido nítrico y comparando sus efectos con el salbutamol, medicamento empleado tradicionalmente como inhibidor en el Hospital Central Militar para este tipo de pacientes. No se encontró diferencia estadísticamente significativa con la utilización de ambos medicamentos en ninguna de las variables determinadas que fueron la edad materna, la edad gestacional al momento de realizar la uteroinhibición, la paridad, el índice de Bishop, el periodo de prolongación gestacional del embarazo, los cambios hemodinámicos (frecuencia cardíaca fetal y materna, tensión arterial media), y los efectos en el feto valorados con el peso al nacimiento, la edad gestacional por el método de Capurro y el Apgar valorado a los 5 minutos.

Se encontró que un porcentaje importante de las pacientes presentaban complicaciones asociadas como son la infección urinaria, ruptura de membranas, alteraciones anatómicas (miomatosis uterina) e incompetencia ístmico-cervical, todas las cuales pudieran ser invocadas como factores etiológicos, con distribución similar en ambos grupos sin encontrar una diferencia importante en la respuesta a los dos agentes empleados. El único síntoma importante detectado por su frecuencia fue la cefalea, la cual se presentó en el 40% de las pacientes tratadas con óxido nítrico, principalmente en aquellas que requirieron doble dosis, sin embargo, se logró controlar el síntoma adecuadamente con el tratamiento establecido con acetaminofeno. Están bien documentados los efectos secundarios que se presentan con el uso de salbutamol como son la taquicardia y la hipertensión y el riesgo de edema pulmonar e incluso la muerte, complicaciones que nuestras pacientes no presentaron, pero que sin embargo deben de ser tomadas en cuenta al momento de elegir su uso. La respuesta detectada en ambos tratamientos fue similar tanto en los efectos sobre la madre como en el feto, con lo que se abre una nueva perspectiva en el tratamiento de las pacientes con amenaza de parto pretérmino, utilizando un medicamento (óxido nítrico) de fácil manejo, que puede aplicarse incluso por las pacientes en su domicilio, con las ventajas que implica un manejo inmediato, que únicamente requiere en ocasiones una nueva dosis a la hora que al igual que la primera es fácil de apli-

car, no se requiere material adicional, con lo cual se reducen significativamente sus costos y además las contraindicaciones establecidas hasta el momento son escasas e incluso rebatibles, lo que permite aplicarlo en casi todas las pacientes que presenten problema.

Probablemente el éxito obtenido en el manejo de amenaza de parto pretérmino sea debido a cambios cervicales (dilatación y borramiento) que encontramos al inicio, lo cual sugiere que probablemente algunas pacientes fueron sobretratadas, lo cual sería conveniente evaluar en un estudio más amplio.

Referencias

1. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *New Engl J Med* 1985; 312: 82-90.
2. Hoffman HJ. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27: 539-52.
3. Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618-28.
4. Keirse MJNC et al. Risk of preterm delivery in patient with a previous preterm delivery and/or abortion. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 81-5.
5. Greenberg RS. The impact of prenatal care in different social groups. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 145: 797-801.
6. Meis PJ et al. Causes of low birth weight in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1165-6.
7. Davis JL, et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: A prospective study. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 41-4.
8. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 553-83.
9. Creasy RK et al. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 692-5.
10. Main DM et al. Controlled trial of a preterm labor detection program; efficacy and cost. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 873-7.
11. Leveno KJ et al. Cervical dilatation and prematurity revised. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 209-14.
12. Buckens P et al. Randomized controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 1994; 344: 841-4.
13. Nageotte MP et al. Quantitation of uterine activity preceding preterm, term and postterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1254-9.
14. Mewman RB et al. Maternal perception of preterm labor uterine activity. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 765-9.
15. Lazar P et al. Multicentric controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 731-5.
16. Besinger RE. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1990; 45: 415-40.
17. Picon RA et al. Controlled trial of hydration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 775-9.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion 147. Washington, D.C. 1994.
19. Chandrasekhkar Y. A L-arginine-nitric-oxide cyclic guanosine monophosphate system exist in the uterus and inhibit contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 175-85.
20. Less C et al. Arrest of preterm labor and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxid donor. *Lancet* 1994; 343: 325-6.