

## EFFECTOS COLATERALES DE LAS DROGAS TOCOLITICAS

Dr. Luis Rodríguez Cadena

### RESUMEN

*La prematuridad es la principal causa de morbimortalidad perinatal, por lo que el uso de drogas tocolíticas, en un esfuerzo por tratar el trabajo de parto pretérmino, se ha generalizado. Los efectos colaterales de estas drogas son severos y pueden ocasionar inclusive la muerte de la madre y/o del feto. Su conocimiento permitirá prevenir estas complicaciones y en algunos casos tratarlas para mejorar el pronóstico materno-fetal.*

### Introducción

El parto prematuro constituye la principal causa de morbi-mortalidad perinatal, en cualquier serie reportada sin mayores cambios en diferentes áreas geográficas o económicas. (1-2).

A medida que el parto ocurre a edades más tempranas de la gestación, tanto las tasas de morbi-mortalidad como los costos de atención y de supervivencia son significativamente más altos. (3)

Este problema, tan frecuente en la Obstetricia actual, ha recibido atención desde diferentes puntos de vista, habiéndose llegado al consenso de que los resultados ideales se obtendrían únicamente con la prevención del parto prematuro.

Siendo la profilaxis imposible en la actualidad, por desconocerse con exactitud la etiopatogenia del parto prematuro así como no poderse cambiar la situación socio-económico-cultural de la totalidad de las gestantes, queda el recurso de su tratamiento.

Por lo anterior los métodos de tocolisis se han constituido en la parte fundamental de todos los servicios Perinatales para la inhibición del Trabajo de Parto Prematuro. (4)

El uso masivo de drogas tocolíticas ha demostrado, en el tiempo, una gran cantidad de complicaciones severas, incluyendo muertes maternas y fetales. (5,6)

En este trabajo se revisaran los efectos colaterales de los tres principales grupos de drogas usados como tocolíticos en la actualidad (estimulantes adrenérgicos, inhibidores

de la sintetasa de prostaglandinas y el alcohol etílico), en un esfuerzo para que conociendo sus complicaciones, estas puedan ser prevenidas o tratadas oportunamente, haciendo de su utilización en la clínica un método terapéutico más seguro.

## **Beta Estimulantes**

### **1. Efectos maternos**

Los efectos colaterales maternos son básicamente cardiovasculares y metabólicos, en cambio los fetales son la consecuencia de los anteriores o los debidos al paso directo de la droga. Es importante anotar que los efectos indeseables de estas drogas se presentan aún cuando la droga que utilizemos sea un B2 muy específico ya que estos receptores no están limitados exclusivamente al útero. (5-7).

### **Hipotensión y Taquicardia**

En todos los estudios clínicos que usan los B agonistas con fines de tocolisis reportan un incremento en la frecuencia cardíaca materna y la caída de la presión arterial. (5, 6, 8, 9). La taquicardia así como la hipotensión se reportan más frecuentemente con el uso de isoxuprine o metaproterenol que con los B2 actuales. (8,9).

Este efecto colateral es una limitante importante en la administración de estas drogas y aunque se lo encuentra en menor grado de acuerdo a la selectividad B2, se reportan casos de hipotensión severa con la terbutalina.

La administración de B estimulantes está asociada a una disminución de la resistencia periférica, sin mayor cambio en la presión arterial media, este efecto es el resultado de aumentar el gasto cardíaco en un 50 - 60 o/o en una época del embarazo en que éste ya está aumentado en un 40 o/o sobre los valores previos al mismo.

Es importante tener presente este efecto colateral ya que la respuesta hemodinámica a pérdidas pequeñas de volumen sanguíneo es

vasoconstricción, y la administración del B agonista produce vasodilatación por lo que puede presentarse hipotensión profunda que inclusive puede ser resistente a la reposición volumétrica. (5).

### **Edema pulmonar agudo**

Cada vez se reportan más casos de edema agudo de pulmón con el uso de drogas B estimulantes, habiéndose atribuido su presentación a insuficiencia cardíaca y sobrecarga de líquidos. (7,8).

Sin embargo, ningún estudio ha podido comprobar la insuficiencia cardíaca en la paciente previamente normal, por lo que se ha sugerido que el edema pulmonar puede tener una base no cardiogénica ya que la presión en cuña en la arteria pulmonar se la encuentra asociada con un aumento del gasto cardíaco, así mismo en los casos causados por la terbutalina se pudo establecer un incremento en la función cardíaca.

Estos hallazgos han sugerido, la hipótesis de un edema agudo de pulmón en una base no cardiogénica. La sobrecarga de líquido lleva al edema pulmonar por dos mecanismos: Exceso de administración de líquidos por vía I.V. durante la tocolisis y descenso de la excreción renal de sodio, potasio y agua como un efecto directo de la administración de drogas B. Particularmente expuestas a esta complicación están las pacientes con embarazos múltiples así como las complicadas con corioamnionitis no diagnosticada o subclínica.

Se ha manifestado que la asociación con corticoides sería la causa del edema pulmonar, pero es conocido que la betametasona y la dexametasona administradas con fines de maduración pulmonar fetal, no son mineralocorticoides y por lo tanto sería muy dudoso su contribución en la retención de líquidos. Las recomendaciones propuestas para la prevención del edema agudo del pulmón du-

rante la tocolísis son: Limitar la cantidad total de líquidos administrados por vía I.V. a 2 litros en 24 hs. Medición de la ingesta y la egesta de la paciente. Peso diario de la paciente. Los B agonistas deben administrarse exclusivamente en centros con personal y equipo adecuados para tratar la emergencia cardio-pulmonar. (9, 10, 14).

### Isquemia del Miocardio

Se han reportado varios casos de isquemia del miocardio y de muerte por infarto del miocardio (6).

El origen de la isquemia es subendocárdico ya que durante el embarazo y la administración de drogas B agonistas interactúan dos condiciones que favorecen esta isquemia:

La fístula arterio venosa de baja resistencia que es la placenta, lo que lleva a una disminución de la presión arterial diastólica y la taquicardia producida por el B estimulante, lo que determina un acortamiento en la diástole con la consecuente isquemia subendocárdica.

Desde el punto de vista clínico si la paciente presenta dolor torácico debe suspenderse inmediatamente la administración del B agonista, administrarse oxígeno y proveerse de otras medidas indicadas como la administración de beta bloqueantes, nitritos, etc (11).

Está recomendado un electrocardiograma a todas las pacientes antes de iniciar la útero-inhibición y repetirlo en caso de sintomatología clínica que sugiera isquemia del miocardio, o si la frecuencia cardíaca materna está en forma persistente sobre los 130 latidos por minuto o si el tratamiento dura 12 o más horas. (11)

### Arritmia cardíaca

Están descritas arritmias asociadas o no a isquemia del miocardio. Algunas ocasiones

estas arritmias pueden ser detectadas por examen clínico del pulso. Dependiendo del tipo de arritmias, estas pueden responder a maniobras simples como la suspensión de la medicación y la administración de oxígeno, pero otras pueden ser más graves, como la fibrilación auricular, que necesitará cardioversión eléctrica.

Al realizar el electrocardiograma, antes de la administración de B estimulantes, se pueden descubrir una serie de arritmias cardíacas no sintomáticas como contracciones ventriculares prematuras, que si bien pueden ser considerados como de aparición "normal" durante el embarazo y parto, al incrementarse la frecuencia cardíaca con agonistas B puede aumentarse la frecuencia de la arritmia y volverse sintomática. (6,12).

### Vasoespasmio cerebral

Se conoce que la administración de ó estimulantes o B bloqueantes disminuyen la respuesta regional de incremento del flujo sanguíneo cerebral a la inhalación de monóxido de carbono en pacientes con migraña.

Se ha descrito que pacientes con historia de cefalea tipo migraña, han desarrollado episodios de isquemia cerebral durante la administración de B agonistas. Por otro lado es conocido que los bloqueantes B como el propranolol son utilizados en forma muy efectiva en la profilaxis de la migraña. es el sentir actual, que los B agonistas deben ser utilizados con mucha precaución en pacientes con historia de migraña o definitivamente no utilizarlos si existe otra alternativa. (12)

### Alteraciones Metabólicas

#### Hiper glucemia

La estimulación de los receptores adrenérgicos B en el músculo y el hígado produce glicogenólisis.

Por lo anterior, durante la terapia tocolítica con estas drogas se encuentra hiperglucemia, que se han descrito generalmente como moderadas, pero en algunos casos se reportan glucemias de 300 mg o/o en pacientes no diabéticas y sobre todo cuando se han manejados soluciones glucosadas con los B estimulantes.

La hiperglucemia provoca un aumento de la tasa de insulina plasmática.

Se ha descrito cetoacidosis y muerte fetal en una paciente diabética insulino dependiente.

Desde el punto de vista práctico este podría ser un peligro para la paciente diabética gestacional no reconocida, por lo que debe realizarse determinaciones de glucosuria, cetonuria, así como de glucemia y cetonemia periódicamente durante el tratamiento. (13-14).

Los niveles persistentes de glucemia de 200 mg o/o deberán ser evaluados desde el punto de vista endócrino y metabólico así como suspenderse el tratamiento tocolítico. (6,13).

### **Hipocalemia**

Durante la infusión de beta agonistas existe paso del potasio del espacio extracelular al intracelular, no se ha detectado un aumento de excreción renal de potasio por lo cual el potasio total del organismo no está alterado.

Aunque se encontrarán cifras muy bajas de potasemia; la administración de potasio no está indicada ya que: no se han reportado efectos colaterales debido a la hipopotasemia; el cambio es autolimitado y los valores retornan a la normalidad dentro de las primeras 24 hs; la infusión de potasio tiene riesgos importantes. (13,15).

### **Lactato sérico**

La terapia con B agonistas produce glicogenólisis así como lipólisis, por lo que se puede encontrar niveles elevados de lactato en sangre sin encontrarse alteraciones del pH arterial en pacientes sin alteraciones del metabolismo, (15).

### **Hemoglobina hematocrito**

El valor del Hc puede presentar descensos importantes durante la terapia con drogas B adrenérgicas, se recuperan los valores previos al tratamiento al suspenderse la infusión de la droga.

Se ha postulado que este efecto podría ser el resultado de una expansión del volumen intravascular por una caída en la presión coloido-osmótica provocado por una dilución de los elementos formes de la sangre.

Cuando es reconocida esta situación, la necesidad de transfusión debe ser cuidadosamente valorada desde el punto de vista clínico ya que en pacientes normales podría provocarse una sobrecarga de volumen circulatorio con sus consecuencias. (13-15).

### **Defectos fetales**

Se encuentra un incremento de la mortalidad perinatal en las poblaciones en las que se utilizó agonistas B con fines de tocolisis. Esta mortalidad en ningún caso puede ser claramente ascorada de factores que por si mismos son determinantes en la tasa de mortalidad perinatal como: la indicación de la tocolisis y la edad gestacional.

La mayoría de las drogas B pasa la placenta y se encuentra en niveles inferiores en el producto que en la madre. Se supone que son causa de taquicardia fetal leve, que no sobrepasa de los 170 latidos/min. y que no altera el trazado de la FCF. Está reportado que se encuentra hipoglucemia y lactoacidosis en los productos que nacen durante el tra-

tamiento.

Se han reportado, además, hipocalcemia, ileo paralítico, hipotensión marcada al nacimiento, y muerte neonatal en productos nacidos durante el tratamiento con B estimulantes. (5,15).

Existió evidencia en el sentido que la administración de estas drogas acelera la maduración pulmonar fetal.

### **Inhibidores de la sintetasa de prostaglandinas**

Las drogas más utilizadas para uteroinhibición son la aspirina, el naproxeno y fundamentalmente la Indometacina, así que la referencia de los efectos colaterales se realizará con especial referencia a esta última.

### **Efectos maternos y fetales**

Conociendo la naturaleza ubicua de las prostaglandinas, es posible un sinnúmero de efectos colaterales sobre la madre y el feto.

Existen efectos colaterales en el sistema nervioso central tracto gastrointestinal, hematológicos, cardiovasculares, hígado, riñones y ojos. (16,17).

Se reportan: náusea, vómito, cefalea, visión borrosa, depresión, somnolencia, efectos que aunque frecuentes no son severos y que posiblemente están relacionados con la dosis y a la duración de la terapia.

Los efectos más graves son gastritis, reactivación de la actividad ulcerosa, perforación, sangrado del tracto intestinal, trombocitopenia y reacciones alérgicas severas.

En las gestantes se reporta un riesgo incrementado de sangrado postparto. (18).

El feto tiene riesgo de presentar los mismos efectos colaterales que el adulto, pero además puede presentar efectos que no se

han descrito en el adulto:

Cierre prematuro del conducto arterioso, hecho que normalmente debe ocurrir en el período neonatal para cambiar la circulación fetal por la del adulto, cuando ocurre el cierre prematuro del conducto arterioso y se revierte la circulación a la del adulto, hace que sea imposible la continuación de la vida fetal. (5,18).

Sin embargo de lo anterior Dudley y cols, en 1985, (19) indican que los estudios, tanto en animales, como en humanos nacidos antes de las 34 semanas, sugieren que la indometacina no cruza la barrera placentaria en los embarazos de pretérmino, y además el ductus arterioso de los fetos inmaduros es insensible al efecto de la indometacina.

Se ha descrito también en la inhibición del crecimiento de las arteriolas pulmonares dando como resultado la hipertensión pulmonar primaria.

Otro efecto encontrado tanto en animales de experimentación, como en humanos es la restricción del crecimiento renal fetal con

Aunque son muy pocos los casos documentados en que existe relación entre la administración de la droga y estos efectos colaterales se admite que aún falta documentación de su uso en los humanos y mayor experimentación animal. (8,18).

De lo anterior se sugiere que debe administrarse esta droga en casos muy especiales y con supervisión continua de la evolución fetal.

### **ETANOL**

#### **Efectos Maternos y Fetales**

La tasa de alcohol circulante medida por el analizador de aire espirado, es la misma para la definición de ebriedad legal a los conductores. (14,20).

Es obvio que el estado de ebriedad con deshidratación va a limitar su uso repetido, de la misma manera se reportan casos de depresión profunda, con pérdida de la conciencia y posibilidad vómito y aspiración, hecho que en algunos casos ha provocado neumonías. (5,15).

Se ha reportado hipoglucemia y acidosis láctica que puede ser leve en la mayoría de los casos, pero que en casos de repetición de uteroinhibición con etanol, puede ser severa e incluso amenazar la vida del feto y/o de la madre.

Los efectos colaterales comunes del alcohol como náusea, vómito, períodos de euforia seguidos de depresión, hacen que su uso no sea del agrado de las pacientes.

El etanol cruza libre y rápidamente la placenta encontrándose en el feto, niveles iguales o inclusive superiores que en la madre, con los mismos efectos colaterales, pero con el agravante que si se produce el nacimiento, el neonato prematuro metaboliza muy lentamente el alcohol lo que prolonga los efectos colaterales y además se incrementa la posibilidad de presentar distress respiratorio (21).

Además el neonato, al estar intoxicado al nacimiento, presenta depresión severa y que en general se traducen por puntuaciones de Apgar bajas.

Está reportado una frecuencia incrementada de neonatos con membrana hialina con la consecuente mortalidad neonatal. De la misma manera que ocurre en la madre, en el neonato se puede presentar hipoglucemia con sus consecuencias y además se reporta inestabilidad térmica (15).

El síndrome del alcoholismo del feto y sus consecuencias, es un punto de controversia, considerándose que el feto no esté

afectado de la misma manera que en casos de alcoholismo crónico materno, cuando se utilizan tratamientos cortos con etanol.

### Conclusión

Es importante establecer que los efectos colaterales tanto maternos como fetales son una limitante al uso de estas drogas con fines tocolíticos, y la necesidad de individualizar cada uno de los casos tanto en las indicaciones como la identificación de los riesgos de presentar estos efectos indeseables.

La población de gestantes tributarias de esta forma de terapia es reducida y hay autores que sostienen que con la prevención farmacológica del parto prematuro no se ha logrado mejorar la calidad de la supervivencia del niño (22).

### Bibliografía

1. Cabero, L.L.: Tratamiento farmacológico de la amenaza de parto prematuro. En: Cabero, L.L. Perinatología, 1 ed. 195-223, Salvat Editores, Barcelona, 1986.
2. Lipshitz, J.: Preterm Labor. In: Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology, 2nd. ed. 100-104. Little Brown, Boston, 1986.
3. Newton, E.: The Fetus as a Patient. Med Clin North Am 73:517-540, 1989.
4. Arias, F.; Knight, A.: Beta Adrenergic Therapy in the Management of Preterm Labor. In: Reid's Controversy in Obstetrics and Gynecology III., 31-43. Saunders, Philadelphia, 1983.
5. Caritis, S.; et al. Pharmacologic Inhibition of Preterm Labor. Am J Obstet Gynecol, 133:557-578, 1979.
6. Benedetti, T.: Maternal complications of parenteral B sympathomimetic therapy for premature labor Am J Obstet Gynecol, 145:1-5, 1983.

7. Barden, T.: The Management of Preterm Labor. In: Reid's Controversy in Obstetrics and Gynecology III. 53-72. Saunders, Philadelphia, 1983.
8. Landesman, R.; Wilson, K.: Management of Preterm Labor. In: Redi's Controversy In Obstetrics and Gynecology III. 43-53. Saunders, Philadelphia, 1983.
9. Ingemarson, I.: Farmacología de los agentes tocolíticos. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. 2:341-355, 1984.
10. Caritis, S.; et al.: A comparison of terbutaline and ethanol in the treatment of preterm labor. Am J. Obstet. Gynecol., 142: 183-190, 1982.
11. Huddleston, J.: Parto preamuro. Clin Obstét Ginecol 1:129-144, 1982.
12. Berkowitz, R., Coustan, D., Mochizuki, T.: Handbook for Prescribing Medications during Pregnancy, 2ed., 5-7; 155;261-263. Little Brown, Boston, 1986.
13. Cabero, L.: Modificaciones electrolíticas de la glucemia y del hematocrito tras la administración de ritodrine para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro Clin Invest Gin Obst,10:93-96, 1983.
14. Lamont, R.: Tratamiento del trabajo de parto prematuro. Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales. 2:235-250, 1986.
15. Newton, M., Newton, E.: Complications of Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology. In: Complications of Gynecologic and Obstetric Management. 1st. Ed. 435-437. Saunders, Philadelphia, 1988.
16. Haesslein, H.: Premature Labor. In: Niswander's Manual of Obstetrics. 1st ed. 323-331. Little Brown, Boston, 1981.
17. Niebyl, J.; et al.: The inhibition of premature labor with indomethacin. Am J Obstet Gynecol, 136:1014-1019, 1980.
18. Esteban-Altirriba, J.: Estado Actual del Uso de Inhibidores de las Prostaglandinas durante el Embarazo. Avances Ginecol Obstet, 11:73, 1988.
19. Dudley, D.; Hardie, M.: Fetal and Neonatal effects of indomethacin used as tocolytic agent. Am. J. Obstet. Gynecol, 151: 181-188, 1985.
20. Spearing, G.: Alcohol, Indomethacin, Salbutamol a comparative trial of their use in preterm labor. Obstet Gynecol, 53:171-174, 1979.
21. Anderson, K.; Forman, A.; Ulmsten, U.: Farmacología del parto. Clin. Obstét Ginecol, 1:65-87, 1983.
22. Turnbull, A.: Parto pretérmino: causas y tratamiento. Clin Ginecol, 6:68-78, 1982. actuales. 2:327-328, 1988.