

## Reactividad del útero a la oxitocina exógena en la hipertensión arterial inducida por el embarazo.

Edgard Cobo, M.D.<sup>1</sup> y Horacio de la Roche, M.D.<sup>2</sup>

### EXTRACTO

La reactividad del útero humano a la oxitocina no se ha estudiado suficientemente en los casos de hipertensión inducida por el embarazo. Además, los resultados que hasta ahora se conocen son contradictorios. En este artículo se presentan los hallazgos de un estudio controlado que se efectuó en el Hospital Universitario del Valle, los cuales demuestran que no hay diferencias en la capacidad de respuesta del miometrio, al término del embarazo, entre los controles y las pacientes con pre-eclampsia severa, tanto antes como después del tratamiento del síndrome con sulfato de magnesio. Se discute la significación de estos resultados.

Como la actividad contráctil del útero humano se eleva para la edad gestacional, en presencia de hipertensión arterial inducida por el embarazo<sup>1-3</sup>, se plantea la necesidad de explorar si también se altera la capacidad de la respuesta uterina a la administración de oxitocina exógena. Los pocos estudios realizados son contradictorios pues informan tanto un aumento en la reactividad del útero toxémico a la oxitocina<sup>4,5</sup>, como una disminución de la misma<sup>6</sup>.

En la sección de Obstetricia del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, existía la impresión que la reactividad podría estar aumentada en las toxémicas que no habían recibido tratamiento médico en el momento de iniciar la inducción del parto, pero que se encontraba disminuida, y en consecuencia hacía más larga la duración de la inducción del parto, en las pacientes que

ya estaban recibiendo el tratamiento médico usual que incluye la administración de sulfato de magnesio, un sedante con moderada actividad útero-inhibidora.

Este trabajo comunica los resultados de un estudio que se diseñó para resolver estos interrogantes, y que se llevó a cabo en el Hospital Universitario del Valle (HUV), en Cali.

### PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 30 mujeres cuyos embarazos fluctuaban entre 36 y 40 semanas de amenorrea, de las cuales 10 eran normales y constituyeron el grupo control; 10 eran pacientes con diagnósticos de pre-eclampsia severa en el momento de su admisión y no habían recibido tratamiento médico para el síndrome hipertensivo y 10 eran pacientes con el mismo diagnóstico pero con tratamiento a base de reposo absoluto y administración de sulfato de magnesio. El lapso promedio entre la iniciación del tratamiento y la iniciación del estudio de reactividad a la oxitocina fue  $24.4 \pm 9.5$  horas. En el Cuadro 1 se muestran las características de los 3 grupos estudiados y se observa cómo no existían entre ellos diferencias clínicas significantes.

El diagnóstico de pre-eclampsia severa se hizo cuando había cifras de presión arterial iguales o superiores a 160/110 mm Hg, acompañadas de edema generalizado y/o proteinuria del orden de 5 g en 24 horas, o de 3 a 4 cruces cuando se utilizó el método cualitativo. La administración de sulfato de magnesio se realizó mediante una infusión IV continua a la dosis de 1 g por hora.

Las pacientes del grupo control eran gestantes sin ninguna patología, que asistían a la consulta pre-natal del HUV y que aceptaron voluntariamente el procedimiento. En las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo se realizó el estudio como parte de la conducta común en estos casos. En el grupo donde se estudió la respuesta uterina a la oxitocina antes de administrar sulfato de magnesio, se consideró que administración de oxitocina no constituía un limitante ético, pues la norma internacional permite un lapso de 6 horas con solo reposo en cama, antes de iniciar otras medidas terapéuticas.

1. Profesor, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2. Ex-Residente de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

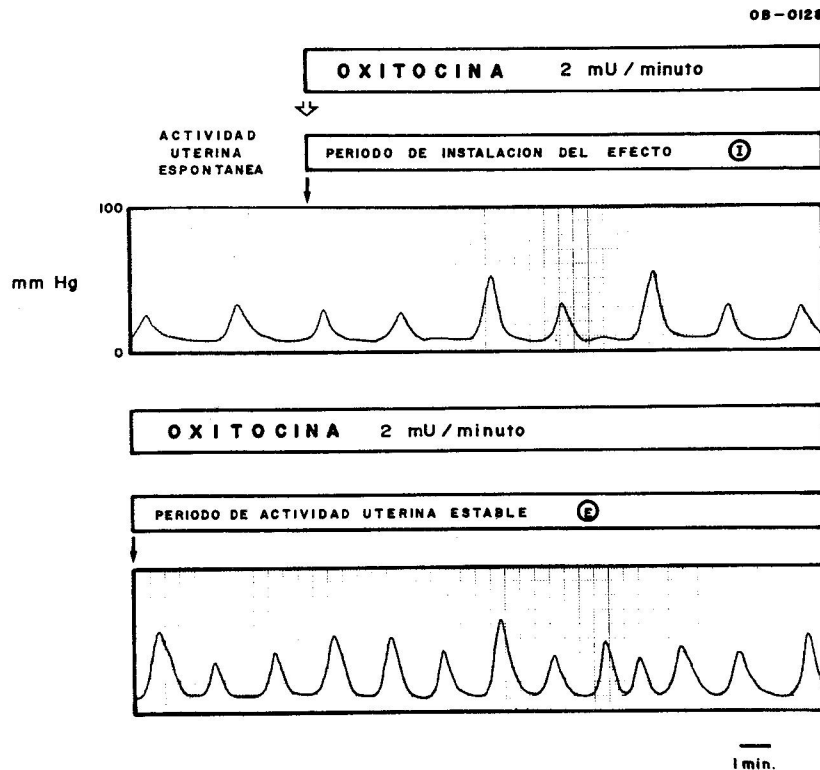
**Cuadro 1**  
**Características Clínicas de los 3 Grupos Estudiados**

Grupos	Edad del embarazo (semanas)	Intervalo hasta el parto (hr)	Paridad	Peso del recién nacido (g)	Índice de APGAR
Control	39.0±0.4	25.1±5.4	2.5±0.7	3,255±170.7	9.0±0.3
Pre-eclampsia sin tratamiento	38.4±0.4	42.4±8.2	1.9±1.0	3,137±173.0	7.8±2.6
Pre-eclampsia con SO <sub>4</sub> Mg	38.2±0.5	31.2±7.8	1.9±1.1	3,017±237.8	7.6±2.7

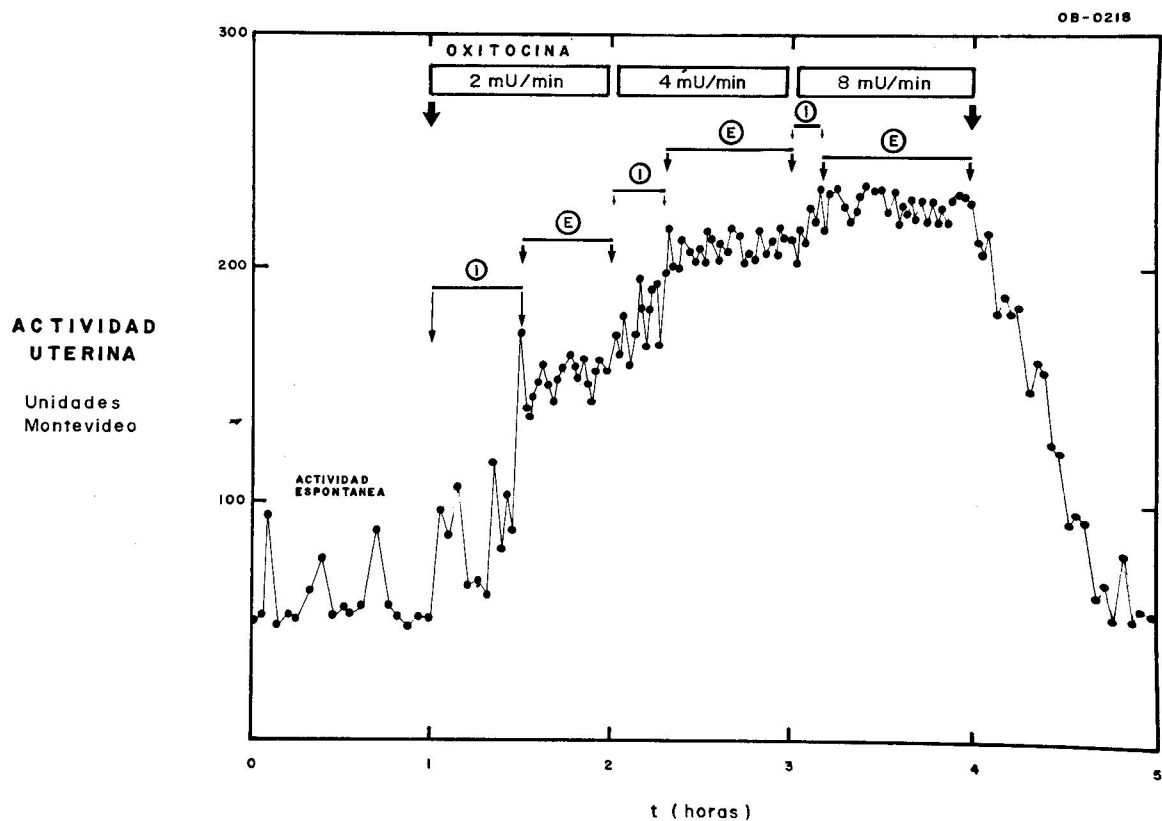
La función miometrial se estudió por métodos descritos previamente<sup>2,3</sup> y en la mayoría de los casos se registró además la frecuencia cardíaca fetal por métodos externos<sup>7</sup>, utilizando un monitor fetal (Corometrics); en los casos restantes se hizo auscultación convencional. La administración de oxitocina se realizó con bombas de infusión continua (Corometrics) calibradas para infundir dosis de 2, 4 y 8 mili-unidades por minuto (m U/min). El estudio se continuó sólo en aquellos casos en los cuales la actividad inducida no produjo modificaciones de la frecuencia cardíaca fetal. La actividad uterina se analizó mi-

diendo: a) el tiempo de instalación de los efectos uterinos para cada dosis expresado en minutos y el tiempo de actividad uterina estable<sup>8</sup> (Figuras 1 y 2); b) la intensidad y la frecuencia de las contracciones, expresando el producto de ambas en unidades Montevideo (UM); y, c) el área debajo de las contracciones expresada en mm<sup>2</sup>/min. Con estos valores se construyeron curvas efecto-dosis.

Para analizar los resultados se calcularon los valores promedios y el error estándar de la media. Para estudiar las compa-



**Figura 1.** Registro de la presión amniótica en una embarazada normal de término. Después de observar la actividad uterina espontánea (patrón de pre-parto) se inicia una infusión IV de oxitocina a la dosis de 2 mU/min, observándose un incremento progresivo de dicha actividad correspondiente al tiempo de instalación del efecto. En el trazado inferior, registrado 37 minutos después, se observa el efecto definitivo de la dosis, conocido como de actividad uterina estable<sup>8</sup>.



**Figura 2.** Demostración del efecto de la administración de oxitocina en un estudio completo. Pre-eclampsia severa en una embarazada de 37 semanas de edad gestacional, antes de la administración de sulfato de magnesio. Se ha medido la actividad uterina (ordenada) de cada una de las contracciones, tanto espontáneas como inducidas y se ha representado en función del tiempo (abscisa) y de la dosis de oxitocina administrada (recuadros superiores). Se muestran también los tiempos de instalación (I) y de actividad uterina estable (E). Obsérvese cómo (I) es menor cuanto mayor sea la dosis y cómo (E) muestra valores muy regulares de actividad uterina cuando ésta se consolida como efecto de cada dosis.

raciones estadísticas de los mismos, se aplicó la prueba "t" de Student para observaciones independientes.

**RESULTADOS**

La actividad uterina espontánea fue de  $52.0 \pm 8.8$  UM en el grupo control, de  $81.1 \pm 10.6$  para el grupo con pre-eclampsia severa antes de recibir tratamiento y de  $63.9 \pm 13.4$  para el grupo con pre-eclampsia severa tratado médicamente. La diferencia entre los 2 primeros grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) confirmando la elevación de la actividad contráctil del útero descrita previamente en la hipertensión arterial inducida por el embarazo<sup>1-3</sup>. La diferencia entre la actividad espontánea del grupo control y del grupo tratado no fue significativa, confirmando también la normalización de dicha actividad, previamente descrita por Cobo<sup>3</sup> como resultado del tratamiento médico.

El tiempo de instalación de los efectos de la oxitocina fue, como era de esperarse, mayor cuanto menor fue la dosis administrada (Figuras 2 y 3). Se observó además que para las dosis de 4 y 8 mU/min este tiempo fue menor en los casos de toxemia, que en el grupo control (Cuadro 2); sin embargo, sólo

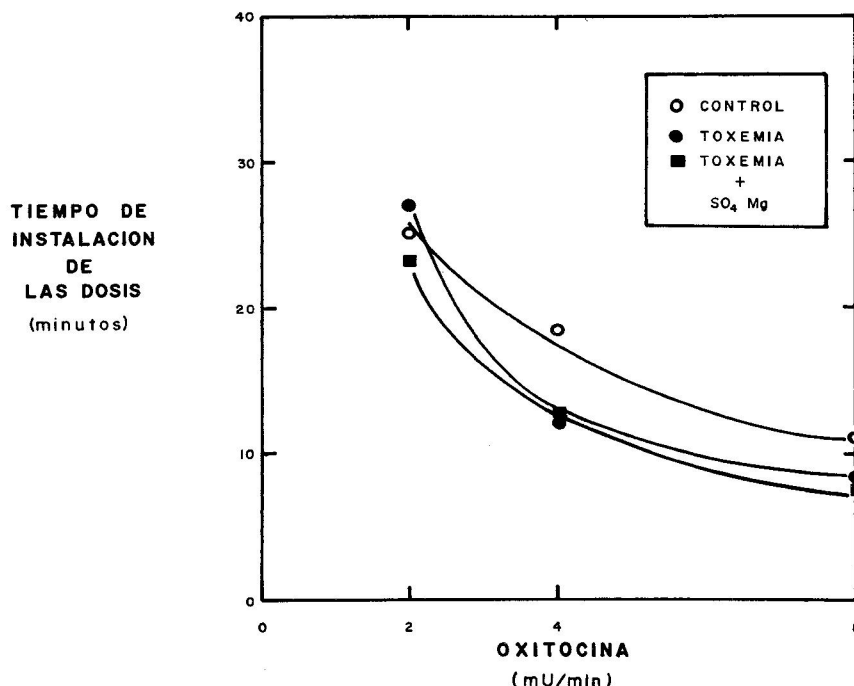
**Cuadro 2**  
**Tiempo de Instalación de los Efectos Uterinos a las Dosis de Oxitocina, en los 3 Grupos**

	DOSIS DE OXITOCINA (mU/min)		
	2	4	8
Control	25.1±2.4*	18.7±2.8	11.6±1.4
Pre-eclampsia sin tratamiento	27.6±4.6	12.2±2.1	9.2±1.3
Pre-eclampsia con SO <sub>4</sub> Mg	22.7±2.7	12.6±0.9**	7.9±1.2

\* Minutos ± ESM

\*\*  $p < 0.05$

fue estadísticamente significativa la diferencia entre el tiempo de instalación observado con la dosis de 4 mU/min en las pacientes toxémicas tratadas con sulfato de magnesio ( $12.6 \pm$



**Figura 3.** Tiempo de instalación de los efectos uterinos de la oxitocina. En los 3 grupos estudiados (1) disminuye exponencialmente en función de la dosis, observándose que es menor en los casos (●, ■), que en los controles (○), con la dosis de 4 y 8 mU/min.

0.9 min) y las pacientes del grupo control, en quienes el tiempo de instalación fue  $18.7 \pm 2.8$  min ( $p < 0.05$ )

**La respuesta uterina a las diferentes dosis de oxitocina**

se determinó estudiando el período de actividad uterina estable y fue similar en los 3 grupos (Figura 4). En efecto, cuando se administró la dosis de 2 mU/min el aumento de la actividad uterina tuvo un valor promedio de  $64.4 \pm 3.7$  UM en el grupo control, de  $61.3 \pm 13.0$  y de  $72.9 \pm 12.9$  para los grupos experimentales sin y con sulfato de magnesio, respectiva-

mente. La administración de las demás dosis (4 y 8 mU/min), produjo también aumentos comparables en los 3 grupos, siguiendo la misma forma de la curva efecto-dosis del grupo control (Cuadro 3 y Figura 5). Todos los valores encontrados en los 3 grupos son estadísticamente similares.

Cuando la respuesta uterina a la oxitocina se estudió con el método de la medida del área bajo las contracciones, expresada en mm<sup>2</sup>/min, los resultados fueron sensiblemente iguales a los obtenidos con el método convencional que se acaba de analizar (Cuadro 3).

**Cuadro 3**  
**Valores Promedio de la Actividad Uterina como Respuesta a la Infusión de Oxitocina, en los 3 Grupos.**

	DOSIS DE OXITOCINA (m U/min)					
	2		4		8	
	U. Mont.*	mm <sup>2</sup> /min**	U. Mont.	mm <sup>2</sup> /min	U. Mont.	mm <sup>2</sup> /min.
Control	64.4±3.7	92.6±7.6	99.8±5.9	106.9±8.4	146.6±7.2	122.6±8.8
Pre-eclampsia sin tratamiento	61.3±13.3	97.8±8.6	104.3±14.9	112.9±10.1	150.0±12.9	132.2±10.6
Pre-eclampsia con SO <sub>4</sub> Mg	72.9±12.9	93.2±6.0	112.8±13.7	110.3±8.9	156.8±10.2	127.7±10.0

\* Intensidad X frecuencia

\*\* Area bajo las contracciones

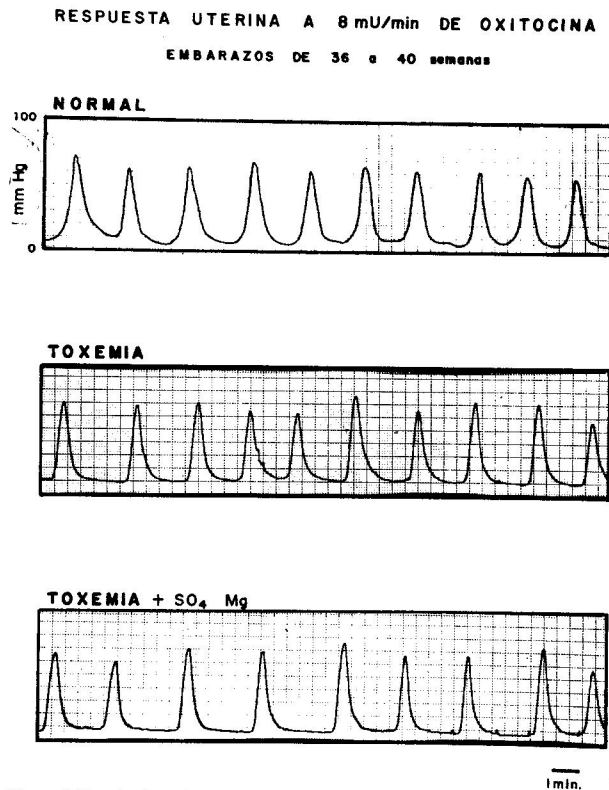


Figura 4. Trazados de presión amniótica con infusiones de 8 mU/min demostrativos de los 3 grupos estudiados. Se observa una notable similitud en la respuesta uterina.

## DISCUSION

Los resultados obtenidos confirman plenamente la existencia de un aumento de la actividad uterina en los casos de hipertensión inducida por el embarazo, lo cual reafirma la descripción original de Alvarez y Caldeyro<sup>4,2</sup> y la de Cobo<sup>3</sup> y está en desacuerdo con los resultados descritos por Noriega-Guerra y col.<sup>6</sup>, quienes aparentemente no encuentran una actividad aumentada, pero no analizan los valores de la actividad uterina en relación con la edad gestacional en el momento de la aparición del síndrome, lo cual explica este desacuerdo. Curiosamente, los mismos autores discuten en ese artículo que "...la anormalidad fundamental de la contractilidad uterina en la pre-eclampsia y otros problemas médicos similares es la aparición precoz de patrones usualmente observados en edades más avanzadas del embarazo... y que parecen preparatorios de la iniciación del parto prematuro".

Como no existen estudios sobre la causa de esta hiperactividad, no se puede establecer claramente si es este un patrón contráctil típico de la toxemia del embarazo, o si ocurre inespecíficamente en otras entidades. Esta última afirmación parece más probable. Hemos observado este exceso de actividad uterina en algunos casos de embarazo concurrente con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Addison y diabetes mellitus asociada con polihidramnios.

La reactividad uterina a la oxitocina administrada, se estudió en todos los casos y controles dentro de las semanas 36 a 40 de

gestación, teniendo en cuenta que es en ese período cuando la reactividad alcanza su máxima sensibilidad y además se conserva estable<sup>9</sup>. Como se vio atrás, no se encontró ninguna diferencia en la respuesta uterina de las toxémicas y los casos normales, así como tampoco entre los casos de pre-eclampsia severa antes y durante la administración de sulfato de magnesio. Estos resultados también plantean diferencias fundamentales tanto con los autores uruguayos<sup>4,5</sup> quienes encuentran una elevada reactividad en pacientes toxémicas, como con los mexicanos<sup>6</sup> quienes describen una reactividad más baja en sus pacientes toxémicas, que en las pacientes normales estudiadas por la escuela uruguaya, y cuyos valores utilizan como controles. Las diferencias con los primeros se podrían explicar porque en Uruguay la toxemia del embarazo tiene una incidencia muy baja y por tanto las descripciones son aisladas y sobre pocos casos. En cuanto a la discrepancia entre estos resultados y los de Noriega-Guerra<sup>6</sup>, se debe destacar que con dosis de 1 y 2 mU/min, no observa ninguna diferencia entre sus casos y los controles y que con dosis de 4 y 8 mU/min el incremento de actividad en las toxémicas es un poco menor que el de los controles y además, que no informa si hay significación estadística de la diferencia. Por estas razones, no hay duda que el diseño elaborado en el presente trabajo para resolver este interrogante es más adecuado y en consecuencia, da más confiabilidad a estos resultados. En cuanto al hallazgo de una reactividad uterina normal en las toxémicas que recibieron terapia con sulfato de magnesio, un útero-inhibidor moderado, creemos que la explicación puede estar en la dosis de 1 g por hora administrada en este estudio, que se considera relativamente baja<sup>10</sup> pues no alcanza a producir sobre el músculo liso uterino, los efectos que produce sobre el músculo esquelético.

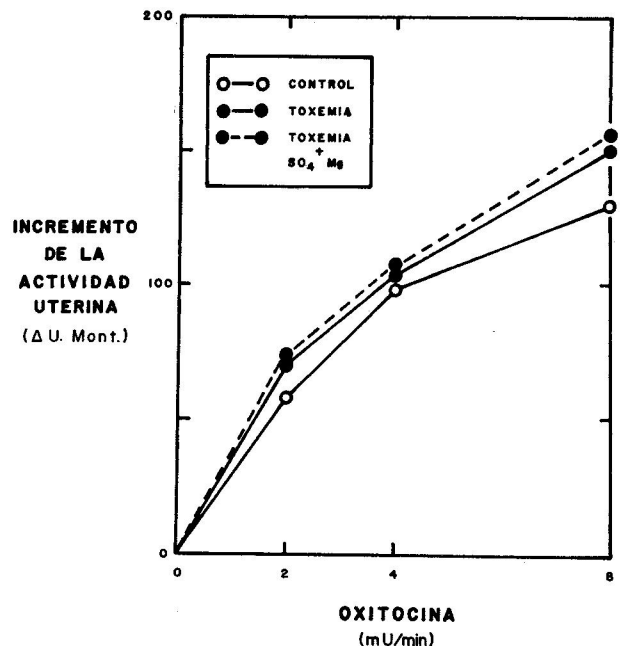


Figura 5. Curvas efecto-dosis en los 3 grupos estudiados. Se han representado los incrementos de actividad uterina medidos en el período estable, en función de las dosis administradas. Las curvas de los 3 grupos son similares.

El tiempo de instalación de los efectos uterinos de la oxitocina exógena fue menor para la dosis de 4 y 8 mU/min en las pacientes toxémicas, aunque la diferencia sólo fue significativa ( $p < 0.05$ ) con la dosis de 4 mU/min en las pacientes con preeclampsia severa tratadas con sulfato de magnesio. Estos resultados, así como los obtenidos estudiando la "depuración" de oxitocina exógena en toxémicas, sugieren una disminución en los mecanismos de inactivación de la oxitocina en esta entidad. La depuración de la oxitocina ocurre en el riñón y en menor grado en el hígado<sup>11</sup>. Existe además un sistema enzimático de aminopeptidasas (oxitocinasas y vasopresinasas) que interviene en el metabolismo de las hormonas neurohipofisiarias<sup>12,13</sup>. En la toxemia del embarazo no se ha encontrado un disturbio metabólico claro en este sistema enzimático<sup>14</sup> pues se han descrito casos que muestran valores normales de oxitocinasas y otros en los cuales los valores están tanto por encima como por debajo de los límites normales<sup>15</sup>. Sin embargo, tanto el bajo número de casos estudiados como la inespecificidad de los métodos que se emplearon, no permite establecer conclusiones valederas. Esperamos explorar próximamente algunos aspectos de la farmacocinética de la oxitocina en esta entidad, utilizando métodos más directos para la medida de la depuración de la oxitocina exógena circulante.

En cuanto a la aplicación clínica de estos resultados es posible establecer que no se justifica utilizar criterios distintos a los vigentes para embarazadas normales, en la inducción médica del trabajo de parto en embarazadas con pre-eclampsia severa, ya que la respuesta uterina es similar y la instalación de los efectos uterinos ocurre en menos tiempo. Sin embargo, es recomendable realizar en todos los casos monitorización directa de la frecuencia cardíaca fetal o en su defecto auscultación clínica periódica, dada la proporción relativamente alta de desaceleraciones variables y tardías encontradas por Cobo<sup>15</sup> en el trabajo de parto de las pacientes toxémicas.

## SUMMARY

The reactivity of the human uterus to oxytocin in patients with pregnancy induced hypertension has not been completely studied and the reported results are contradictory. This paper deals with a controlled study in which doses of 2, 4, and 8 mU/min of oxytocin were administered in normal and toxemic

patients, both before and during therapy with magnesium sulfate. The results demonstrate that the reactivity of the "toxemic" uterus to oxytocin is similar to that observed in normal patients. The clinical and physiopathological significances of these findings are discussed.

## REFERENCIAS

1. Alvarez, H. y Caldeyro-Barcia, R.: Fisiopatología de la contracción uterina y sus aplicaciones en la clínica obstétrica. *Maternidad e infancia* **13**: 11-132, 1954.
2. Poseiro, J.J., Pose, S., Strada, G. y Rolla-Pimentel, G.: La contractilidad uterina espontánea en la toxemia gravídica. III Congreso Uruguayo Ginecología **1**: 173-201, 1960.
3. Cobo, E.: Uterine hypercontractility in toxemia of pregnancy. Its prolonged therapeutic control. *Am J Obstet Gynecol*, **98**: 505-510, 1964.
4. Caldeyro-Barcia, R. y Poseiro, J.J.: Oxytocin and contractility of the pregnant human uterus. *Ann NY Acad Sci* **75**: 813-830, 1959.
5. González-Panizza, V.H., Sica-Blanco, Y., Fielitz, C., Méndez-Bauer, C. y Strada, G.: Respuesta uterina a la oxitocina en la toxemia. III Congreso Uruguayo Ginecología **1**: 202-210, 1960.
6. Noriega-Guerra, L., López-Llera, M., Arévalo, N. y Solórzano-Roa, G.: A study of uterine contractility in the toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **103**: 244-252, 1969.
7. Schifrin, B.S.: *Antepartum heart rate monitoring*. Corometrics Medical Systems, Inc. Wallingford, 1st. edition. 1978.
8. Sica-Blanco, Y. y Sala, N.L.: Uterine contractility at the beginning and end of an oxytocin infusion. En: *Oxytocin*. R. Caldeyro-Barcia y H. Heller, Eds. Pergamon Press. 1st. edition. New York, pp. 127-136, 1961.
9. Caldeyro-Barcia, R., Sica-Blanco, Y., Poseiro, J.J., González-Panizza, V., Méndez-Bauer, C., Fielitz, C., Alvarez, H., Pose, S.V. y Hendricks, C.H.: A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus. *J Pharmacol Exp Ther* **121**: 18-31, 1957.
10. Cibils, L.E.: *Electronic fetal-maternal monitoring. Antepartum. Intrapartum*. John Wright.PSG Inc. 2nd edition, Boston, pp. 216, 1981.
11. Chaudhury, R.R. y Walker, J.M.: The fate of injected oxytocin in the rabbit. *J Endocrinol* **19**: 189-192, 1959.
12. González-Panizza, V., Sica-Blanco, Y. y Méndez-Bauer, C.: The fate of injected oxytocin in the pregnant woman near term. En: *Oxytocin*. R. Caldeyro-Barcia y H. Heller, Eds. Pergamon Press. 1st edition, New York, pp. 347-357, 1961.
13. Tuppy, H.: The influence of enzymes on neurohypophyseal hormones and similar peptides. *Handbook Exp Pharmacol* **23**: 67-129, 1968.
14. Page, E.: The value of plasma pitocinase determinations in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* **52**: 1014-1022, 1946.
15. Aragón, C.T.: An evaluation of plasma pitocinase determination in the toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **55**: 961-966, 1948.
16. Cobo, E.: Toxemia del Embarazo (Hipertensión inducida por el embarazo o EPH gestosis). En: *Obstetricia*. R. Schwarcz, C. Duverges y A.G. Diaz. El Ateneo, 4a. Edición, Buenos Aires, 1983. (En prensa).