



UTEROTÓNICOS

Dra. Josefina Tarigo

Junio 2015



Fisiología.

Contracción uterina.

- ▶ Cuando ocurre la contracción uterina, actina y miosina sufren cambios conformacionales que les permite deslizarse una sobre la otra lo que acorta la célula muscular.
- ▶ Este proceso requiere ATP (adenosintrifosfato).
- ▶ La producción de ATP esta regulada por la enzima cinasa de cadenas ligeras de miosina (MLCK)
- ▶ La cinasa de las cadenas ligeras de miosina a su vez es regulada por el Ca intracelular, AMP y GMP cíclicos.

Contracción uterina.

- × Oxitocina + Proteína G
 - ↓
 - × Activación del INOSITOL TRIFOSFATO
 - ↓
 - × Apertura de Canales Ca^{+2} voltaje dependientes (intra y extracelular)
 - ↓
 - × Aument Ca^{+2} intracelular
 - ↓
 - × Contracción uterina
-
- × La oxitocina también estimula la producción y liberación de AAQ y $\text{PGF}_{2\alpha}$ por la decidua y amnios.
 - ↓
 - × Contracción uterina



Oxitocina



Biosíntesis.

- Es sintetizada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo.
- Se almacenan y liberan de gránulos secretores en la neurohipófisis.
- Estímulos sensitivos provenientes del cuello uterino y la vagina inducen la secreción.
- La estimulación de las glándulas mamarias también estimula la secreción de oxitocina.
- La relaxina ovárica es inhibidora.



Química y Farmacocinética.

- ▶ Es un péptido de nueve aminoácidos, compuesto de un anillo de disulfuro de seis aminoácidos y una cola de tres miembros que contienen la porción carboxiloterminal.
- ▶ La oxitocina y la vasopresina sólo difieren 2 aminoácidos.



Absorción, metabolismo y excreción.

- ▶ Es eficaz por cualquier vía parenteral.
- ▶ Se administra por vía intravenosa para la estimulación del trabajo de parto.
- ▶ También se puede administrar por vía nasal, aunque menos eficaz.
- ▶ No se fija a proteínas plasmáticas.



Absorción, metabolismo y excreción.

- ▶ Se cataboliza en hígado y riñones.
- ▶ VIDA MEDIA DE 5 – 12 MINUTOS.
- ▶ Durante el embarazo aumenta 10 veces la concentración de la aminopeptidasa, oxitocinosa en el plasma, que degrada la oxitocina y la ADH.



Propiedades farmacológicas.

- ▶ Útero. Estimula la frecuencia y potencia de actividad contráctil del músculo liso uterino.
- ▶ En el 1º y 2º trimestres prevalece un bajísimo nivel de actividad motora. La cuál aumenta progresivamente en el 3er. Trimestre.
- ▶ Ejerce 2 efectos: regula las propiedades contráctiles de las células miometriales y desencadenan la producción de prostaglandinas por el endometrio y la decidua.



Propiedades farmacológicas.

- ▶ El receptor miometrial de oxitocina (OTR) aparece a las 13 semanas del embarazo.
- ▶ El número de receptores de oxitocina aumenta a 100 veces a la semana 32, y hasta 300 veces al momento del trabajo de parto.
- ▶ Glándula mamaria. El mioepitelio de la glándula mamaria, es muy sensible a la oxitocina y está bajo control de la misma y las vías reflejas que inician la liberación de la hormona.



Propiedades farmacológicas.

- ▶ Aparato cardiovascular. A grandes dosis ocasiona relajación notable pero transitoria del músculo liso de vasos, hipotensión, hiperemia facial, taquicardia refleja e incremento de la corriente sanguínea hacia las extremidades.
- ▶ Es un potente constrictor potencial de la arterias y venas umbilicales.



Propiedades farmacológicas.

- ▶ La concentración plasmática es similar durante el embarazo.
- ▶ Se requieren 20-30 minutos para que la oxitocina alcance una concentración estable en plasma.
- ▶ El tiempo necesario para lograr una respuesta uterina depende de la dosis y varía de 14 a 60 minutos, cuando la dosis utilizada es de 1-16 mU/min.
- ▶ 45% de la pacientes requerirán 2.5 mU/min. 45% de 2.5 a 5 mU/min. Y sólo 10% requerirán más de 5 mU/min.



Propiedades farmacológicas.

- ▶ Otras acciones. A grandes dosis, surge efecto antidiurético. Si se administra concomitantemente con volúmenes excesivos de soluciones intravenosas, surgen signos de hiponatremia, consecuencia de retención de agua libre.
- ▶ También suprime la acción de la ACTH.

Oxitocina e Inductoconducción.

Indicaciones de la Inducción.

- Embarazo prolongado.
- Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.
- Corioamnionitis.
- Retraso en el crecimiento intrauterino.
- Muerte fetal in útero.
- Colestasis gravídica.
- Ruptura prematura de membranas y edad gestacional > 34 SDG.
- Enfermedad materna grave, como DM, CA de mama.

Contraindicaciones de la Inducción.

Absolutas

- ▶ Placenta o vasa previa.
- ▶ Situación transversa.
- ▶ Prolapso del cordón umbilical.
- ▶ Antecedente de incisión uterina clásica o miomectomía.
- ▶ Pelyimetría anormal.
- ▶ CACU invasor.
- ▶ Infección activa por herpes.

relativas

- ▶ Alteraciones en el patrón de la FCF.
- ▶ Presentación pélvica.
- ▶ Cardiopatía materna.
- ▶ Embarazo gemelar.
- ▶ Polihidramnios.
- ▶ Hipertensión materna severa.

Inducción. Índice de Bishop.

<u>Puntuación</u>	0	1	2	3
<u>Posición</u>	Posterior	Media	Anterior	
<u>Consistencia</u>	Duro	Medio	Blando	
<u>Borramiento</u>	0-30%	40-50%	60-70%	>70%
<u>Dilatación</u>	0 cm	1-2 cm	3-4 cm	>4 cm
<u>Altura</u>	Libre	I-II	III	IV

Con un índice de Bishop $>$ o igual a 7, se acepta que el cuello uterino está maduro, se inicia inducción.

Con un índice $<$ de 7, se procede a madurador cervical.



Oxitocina en la Inductoconducción del trabajo de parto.

- ▶ El fármaco más indicado para inducir el trabajo de parto es la oxitocina.
- ▶ Su presentación es de ampollas de 5 U/ml.
- ▶ De preferencia administrar en una solución diluida (ClNa 0.9%) mediante goteo por bomba de infusión continua.
- ▶ Una concentración útil para inducir el trabajo de parto a término es de 2 mU/ml.

Inducción del trabajo de parto

Régimen de oxitocina	Dosis inicial (mU/min)	Incrementos (mU/min)	Intervalos entre dosis (minutos)	Dosis máxima (mU/min)
Bajas dosis	0,5 - 1	1	30-40	20
	1 - 2	2	15	40
Altas dosis	4	4	15	32
	6	6, 3, 1	20 - 40	42 Bajas dosis



Métodos de dosificación.

- ▶ Las soluciones después de preparadas y pasadas 8 horas pierden su efecto y se desnaturalizan.
- ▶ En el 90% de los casos se consigue dinámica efectiva con dosis de 16 mU/min. (dosis fisiológica)
- ▶ La dosis máxima es de 30-40 mU/min.



Complicaciones.

- Hiperestimulación uterina.
- Rotura uterina. Con o sin cicatriz uterina.
- Sufrimiento fetal.
- Muerte fetal.
- Efecto antidiurético e intoxicación hídrica. Infrecuente pero grave. Puede aparecer con dosis superiores a 20 mU/min, y hacerse evidente con dosis de 44 mU/min.

Se refleja como retención hídrica e hiponatremia, con alteraciones del SNC, su expresión clínica es coma, convulsión y muerte.

- Hemorragia postparto por atonía uterina.



Complicaciones.

- ▶ Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.
- ▶ Desgarros cervicouterinos.
- ▶ Hipotensión si se administra IV rápida.
- ▶ Hiponatremia si se administra con grandes soluciones pobres en Na.



Carbetocina

- ▶ Es un análogo sintético de la oxitocina, con un mecanismo de acción por ocupación de los receptores de oxitocina y aumento de la síntesis de prostaglandinas.
- ▶ Su perfil de seguridad es parecido al de la oxitocina. Sus efectos secundarios son: cefalea, enrojecimiento, hipotensión, dolor abdominal, náuseas, prurito y temblor.
- ▶ Su ventaja respecto a la oxitocina es que es de administración única, actividad biológica 10 veces mayor, con una vida media larga (4-10 veces la de la oxitocina) y con paso a la leche materna menor del 2%.




Misoprostol



Prostaglandinas



- ▶ Existen varias prostaglandinas con efecto uterotónico mediante un mecanismo de acción común, facilitando el paso de calcio hacia el interior celular e impidiendo su fijación al sarcoplasma.
- ▶ La prostaglandina E2 o dinoprostona se utiliza en el tratamiento de la HPP por atonía uterina. Sus efectos secundarios (náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, hipertensión, broncoespasmo, fiebre...) hacen que esté indicada como fármaco de tercera línea a la mínima dosis que produzca una contracción uterina adecuada (dosis inicial 2,5 µg/min).
- ▶ Está contraindicada en pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar, renal o hepática.

- 
- La prostaglandina F2a o carboprost es la prostaglandina de elección para el tratamiento de la HPP por atonía. Está indicada como fármaco de tercera línea debido a los efectos secundarios y las contraindicaciones asociadas.
 - Se administran 250 µg (1 ampolla) por vía im. Se puede repetir cada 10 minutos hasta un máximo de 8 ampollas.



Misoprostol

- Análogo sintético de PGE1
- Acciones farmacológicas:
 - contracción miometrial
 - dilatación de vasos sanguíneos
 - broncodilatador
 - inhibe la secreción ácida gástrica
- Las PG de uso extendido en la ginecología son las del grupo E y F.
- Los receptores miometriales se encuentran presentes a lo largo de todo el embarazo



Indicaciones


- FTM 2012 aprueba su uso en las siguientes indicaciones:
 - inducción de parto con cuello inmaduro
 - huevo muerto y retenido
 - óbito fetal
 - rotura prematura de membranas ovulares con cuello inmaduro
 - hemorragias graves del alumbramiento
 - maduración cervical previo a realización de histeroscopías y legrados quirúrgicos
 - en cirugía ginecológica previo miomectomía



Indicaciones



- FDA: reducir el riesgo de úlcera gástrica provocada por antiinflamatorios no esteroideos.
- EMA: tratamiento de la hemorragia posparto por atonía uterina en casos donde no está disponible oxitocina intravenosa y en combinación con mifepristona para el aborto médico.
- AEMPS: dilatación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina.

- 
- La prostaglandina E1 o misoprostol está indicada en la profilaxis y el tratamiento de la HPP por atonía.
 - Tiene una serie de ventajas respecto a otras prostaglandinas: bajo coste, larga vida media, no necesita refrigeración y es de fácil administración.
 - Puede ser una alternativa a la oxitocina en lugares donde no hay oxitocina disponible o por su fácil administración (vía oral, vaginal, sublingual, bucal o rectal)
 - Los efectos secundarios más comunes son: náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos.

Dosis recomendada

	Dosis	Vía
FLASOG 2013	25 µg /4 -6hs	Sublingual o vaginal
RCOG	25 µg	Yugal o vaginal
ACOG	25 µg/6hs	Vaginal



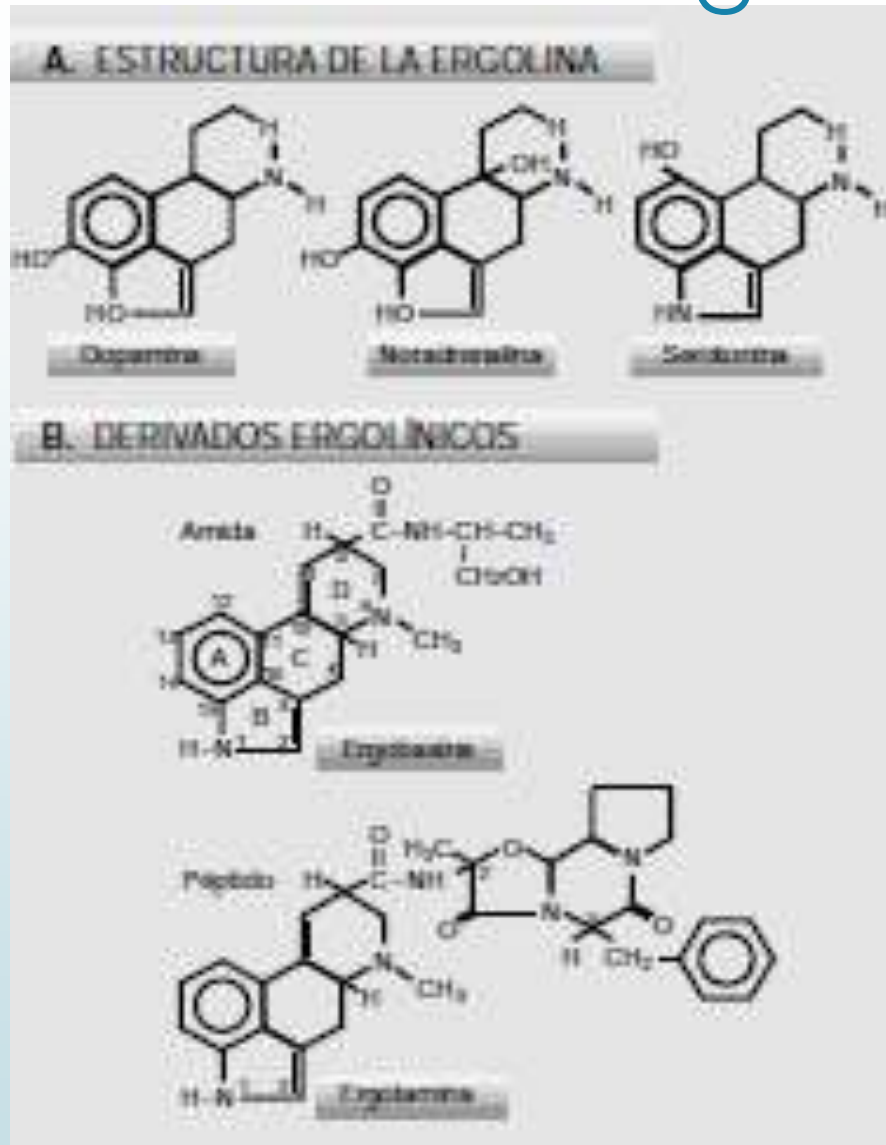
Metilergonovina



Metilergonovina.

- ▶ Los ergóticos son alcaloides naturales presentes en el hongo del cornezuelo del centeno así como sus derivados sintéticos y semisintéticos.
- ▶ Se caracterizan por tener un anillo tetracíclico ergolina, del que deriva el ácido d-lisérgico por adición de un grupo carboxilo en la posición 8.
- ▶ Derivan 2 grandes grupos amidas simples como el LSD, ergovasina o ergonovina; y alcaloides peptídicos como la ergotamina

Estructura de los ergóticos.



Acciones farmacológicas.

- ▶ Intensa contracción de la fibra lisa uterina, así como vascular y gastrointestinal.
- ▶ Agonista parcial α -adrenérgicos.
- ▶ Aumento del tono basal uterino.
- ▶ La acción vasoconstrictora es débil pero puede ocasionar espasmo en regiones hipersensibles, como las arterias coronarias.
- ▶ El aumento de actividad uterina inicia a los 10 min. de una dosis de 0.2 mg de ergonovina por vía oral.
- ▶ Vida media de 0.5-2 hrs.



Reacciones adversas.

- Dolor uterino.
- Vasoespasmo.
- Náuseas y vómitos.
- Hipertensión.
- El efecto es mayor por vía IV que por IM.



Aplicación terapéutica.

- ▶ Aumentar la contracción uterina y evitar el útero atónico y las hemorragias.
- ▶ Se administra postparto en dosis IM o IV de 0.2-0.3mg de ergonovina.
- ▶ Si la involución uterina es lenta en los primeros días se administra por vía oral de 0.2-0.4mg 2 a 4 veces al día por 2 a 7 días.