

# ANTENATAL MANAGEMENT OF PREMATURE LABOR.

## Results from the Intervention Program "Perinatal Management of Prematurity"

DONADO POR:

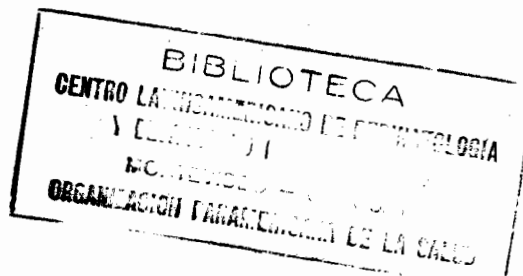
Prof. Dr. Roberto Caldeyro - Barcia

R. Schwarcz (Jr), A. G. Díaz, R. Fescina, R. Belitzky,  
L. F. Burjel, H. Capurro, J. L. Díaz Rossello, M. Martell,  
F. Nieto and S. M. Tenzer

from the

Latin American Center of Perinatology and Human Development  
(CLAP, PAHO/WHO)

Summary of the lecture presented at the Seminar "Management of  
Premature Labor", IXth World Congress of Gynecology and Obstetrics,  
October 25-31, 1979, Tokyo, Japan. Excerpta Medica, Amsterdam,  
(In press).



Mail address: Casilla de Correo 627  
Montevideo  
Uruguay

## ANTENATAL MANAGEMENT OF PREMATURE LABOR.

Results obtained from one project (Paysandú, Uruguay) with prenatal treatment to arrest premature labor and to induce fetal lung maturity are presented. This is part of a whole program (1) which standardizes the perinatal management of prematurity in maternity hospitals of Latin America (Fig. 1).

### PATIENTS AND METHODS

A uniform criteria was used to diagnose threatened premature labor in its initial stages, as well as to counterindicate the attempt to prolong gestation threatened by premature labor.

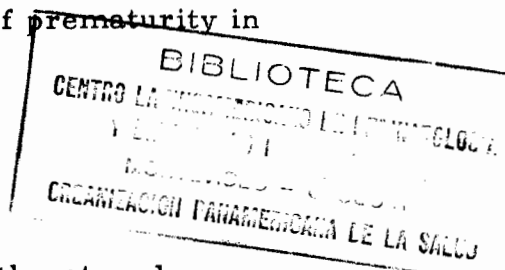
Precoded perinatal data were obtained prospectively on all threatened premature labors ending successfully or not. Also perinatal mortality rates were recorded as well as incidence and specific mortality of the low birthweight group ( $< 2,500$  g).

During the first year (1977) ("Diagnostic stage") the already existing therapeutical criteria were used without modifications. During the second year of the study (1978) ("Intervention stage") a new standardized procedure was started with the following antenatal scheme:

---

(1) "Perinatal Management of Prematurity". Scientific Publication

Nº 743, January 1978, CLAP (PAHO/WHO), Montevideo, Uruguay.



a) Attack therapy. Fenoterol (Partusisten<sup>R</sup>) was infused i/v at 1-4  $\mu\text{g}/\text{min}$  for no longer than 8 hours. In some cases, the attack treatment started directly by oral route (5 mg every 30 minutes, according to the tolerance of maternal heart rate, up to a total of 15 mg). Indomethacin was given in 100 mg suppositories per day, only for 3 days (total dose 300 mg). When pregnancy was between 26-34 weeks, Betametasone 12 mg per day was given for two consecutive days.

b) Maintenance therapy. Fenoterol (Partusisten<sup>R</sup>) 5 mg every 6 hours orally until the 36th week. Betametasone (Celestone Cronodose<sup>R</sup>) one dose of 12 mg every 7 days until the 32nd week.

Results were obtained from the comparison of the following groups:

- a) Diagnostic stage (N = 252 of 1,968 deliveries) with intervention stage (N = 298 of 1,907 deliveries).
- b) Premature labors without treatment from both years (N = 298) with those treated with the standardized scheme (N = 158).
- c) All premature labors requiring treatment but which did not receive it (control group N = 125) with those treated according to the program (standardized treated group N = 89). These two groups were matched by the following criteria: they did not show any known maternal or fetal pathology, had unruptured membranes and premature labor had less than 4 cm of cervical dilatation.

## RESULTS

a) Birthweight. It was significantly higher in the Intervention than in the Diagnostic stage groups ( $p < 0.01$ ) (Fig. 2). This increase, in the average of 12 %, rises to 27 % when only the cases of the Intervention stage receiving the standardized treatment were included ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3).

b) Apgar score, Respiratory distress syndrome (RDS), fetal and early neonatal deaths. The incidence of neonatal depression at the first minute of life, RDS and neonatal deaths was significantly smaller in the standardized treated group than in the control group without treatment (matched) (Fig. 4,  $p < 0.02$ ; Fig. 5,  $p < 0.05$  and Fig. 6,  $p < 0.05$  respectively). No significant differences between both groups were found in the incidence of fetal deaths.

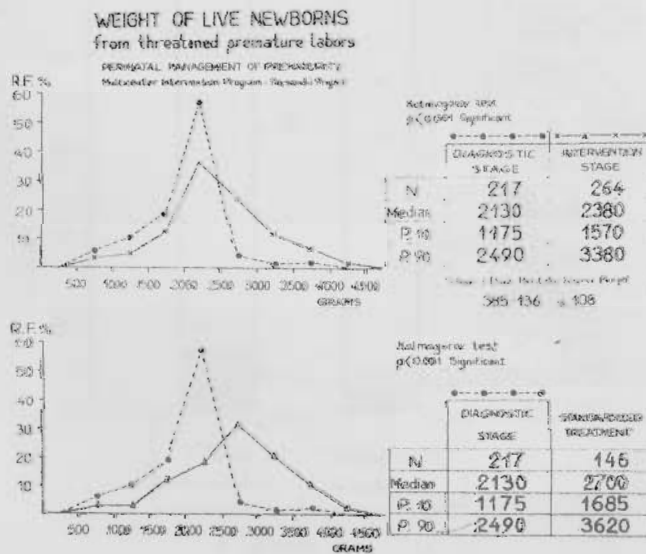
c) A decrease of the perinatal mortality rates, the incidence and the specific neonatal mortality of the low birthweight infants was observed during the year of the intervention stage (Fig. 7). No maternal deaths occurred in the studied groups.

Similar results were obtained in data collected from other maternity hospitals involved in this perinatal program.

PERINATAL MANAGEMENT OF PREMATURETY  
 MULTICENTER INTERVENTION PROGRAM  
 LATIN AMERICAN COUNTRIES



Figure 1



Figures 2 and 3

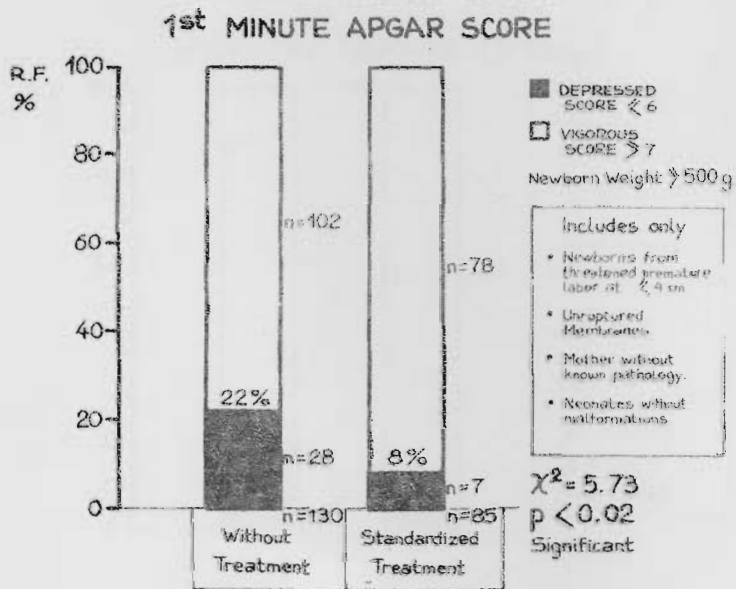


Figure 4

BIBLIOTECA  
CENTRO LATINOAMERICANO DE PEDIATRIA  
Y GINECOLOGIA (CENLAG)  
MONTEVIDEO - U.R.U.G.  
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

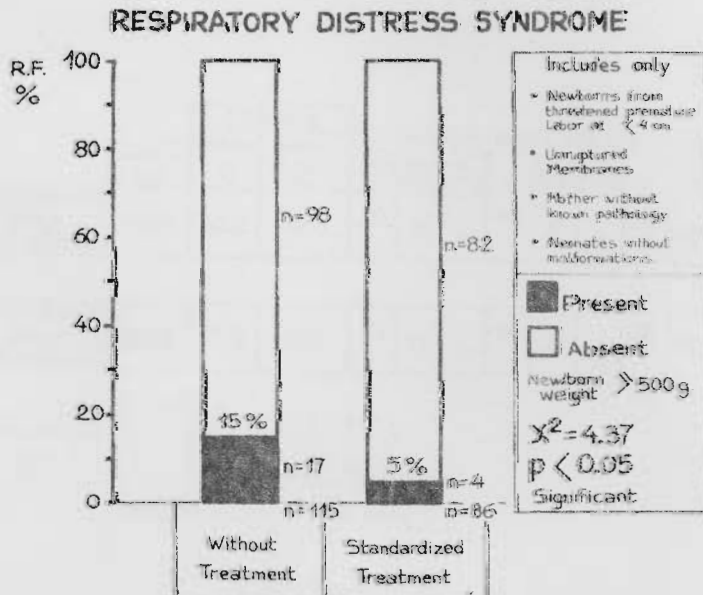


Figure 5

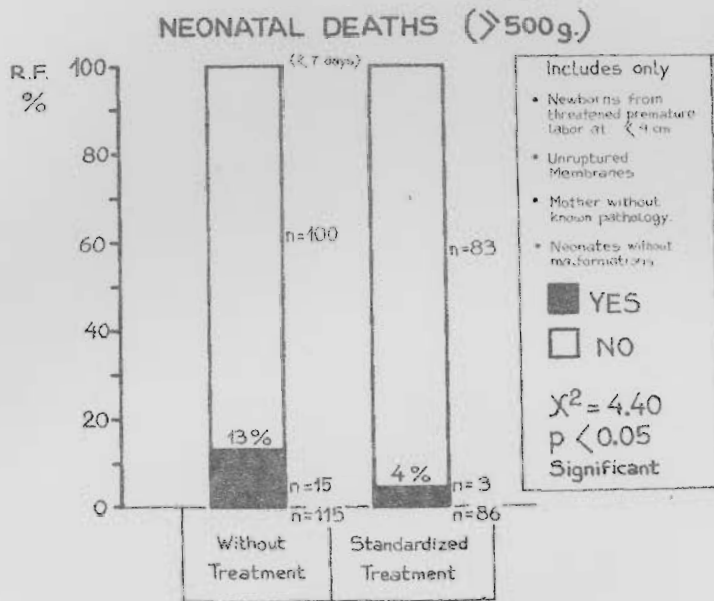


Figure 6

	< 2500 g.		MORTALITY RATES PER 1000 BIRTHS									
	Total Number of Births	Incidence %	Specific Mortality % <sub>low</sub>	Early Neonatal *			Fetal **		Perinatal ***			
				ALL	<2500g	>2500g	ALL	<2500g	>2500g	ALL	<2500g	>2500g
Diagnostic Stage 12 months	1934	10.2	160	20	16	4	13	9	4	33	25	8
Intervention Stage 12 months	1880	7.9	137	15	11	4	14	8	6	29	19	10

Percentage fall	23%	14%	25%
	⊖	⊖	⊖

INCLUDES ALL BIRTHS FROM 1000 g

Figure 7

CENTRO LATINOAMERICANO DE PERINATOLOGIA Y DESARROLLO HUMANO

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD/ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

INHIBIDORES DE LAS PROSTAGLANDINAS

---

Dr. José Luis Mora G.

Departamento de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario de Caracas

Universidad Central de Venezuela

Becario en el CLAP, 1979

Publicación Científica del CLAP N° 838



## 1. INTRODUCCION

En los últimos años se ha acumulado cada vez mayor evidencia que relaciona las prostaglandinas (PGs) con gran cantidad de fenómenos fisiológicos y fisiopatológicos. Así mismo, estudios retrospectivos han correlacionado el uso de diversos compuestos durante el embarazo, parto y puerperio con inhibición de la síntesis de PGs, lo que posteriormente ha sido comprobado mediante estudios "in vivo" e "in vitro". El objetivo de la presente revisión es actualizar lo recientemente publicado respecto a los inhibidores de las PGs y sus efectos en perinatología.

## 2. INHIBICION DE LA SINTESIS DE PGs

En la Figura 1 se observa la secuencia de eventos que se producen en la biosíntesis y catabolismo de las PGs, así como los niveles donde se ha demostrado actúan sus inhibidores. Seguidamente se efectuará un análisis de estos últimos basado en el esquema trazado por Smith y Shearman (17), en 1978.

### 2.1 Inhibición por drogas anti-inflamatorias no esteroideas (NSAID)

Durante los últimos años han sido presentados numerosos trabajos de investigación que evidencian la inhibición que, sobre la síntesis de PGs, ejercen compuestos como la aspirina, indometacina y similares. Esta acción parece ser ejercida bloqueando la enzima prostaglandin sintetasa (ciclo oxigenasa) en el paso de conversión de los ácidos grasos libres precursores a hidroperóxidos lineales, de una forma competitiva e irreversible, por reducir el

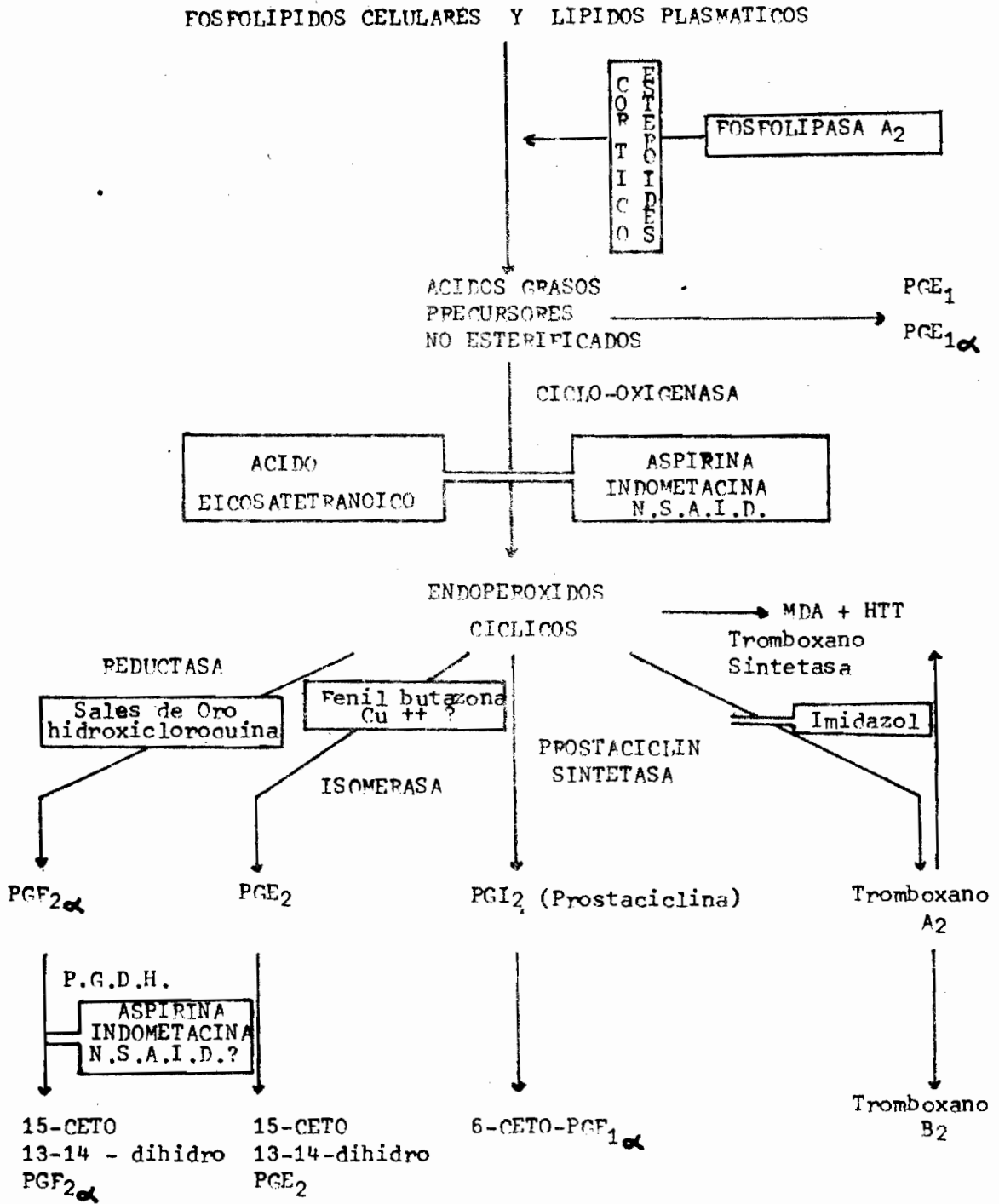


Fig. 1 Diagrama esquemático señalando la inhibición enzimática que sobre algunos de los pasos metabólicos de las PGs ejercen compuestos de uso común en farmacología clínica. Modificado de Smith y Shearman (17).

efecto catalítico de la enzima (8).

Específicamente para el caso de la fenil-butazona, la acción parece estar dirigida a bloquear la conversión del endoperóxido antes que inhibir su síntesis.

Flower (4), en 1974, dio a conocer la diferente potencia de los NSAID para inhibir "in vitro" la síntesis de PGs según el siguiente orden: Ac. Meclofenámico > Ac. Niflúmico ó Indometacina > Ac. Mefenámico > Ac. Flufenámico > Naproxen > Fenilbutazona > Aspirina.

La administración de dosis terapéuticas en el hombre, de aspirina ó indometacina, se traduce en una disminución de un 77 a 98% en la eliminación urinaria de PGE<sub>1</sub> y E<sub>2</sub>.

## 2.2 Inhibición por Corticosteroides

Ha sido confirmado que los corticosteroides anti-inflamatorios interfieren con la producción y liberación de PGs, actuando en algunos estados precedentes a la formación del endoperóxido, posiblemente estabilizando la membrana del lisosoma e interfiriendo con la liberación de Fosfolipasa A<sub>2</sub> y, por ende, disminuyendo la formación de Ac. Araquidónico precursor en la síntesis de PGs (3).

## 2.3 Inhibición por drogas

Ya en 1974, Lee (9) señala la influencia de las drogas psicotrópicas (ejemp. inhibidores de la M.A.O.) en la biosíntesis de PGs "in vitro". Entre ellas, a la Clorpromazina se le ha atribuido un efecto tan potente como la aspirina.

#### 2.4 Inhibición por ácidos grasos

En este punto, cabe destacar que algunos ac. grasos insaturados no precursores inhiben la síntesis de PGs, entre ellos los derivados acetilados de los ac. grasos precursores, así como también los ácidos linoleico y linoleico.

Por otro lado, ciertos ac. grasos saturados como el mirístico y laurico, ejercen el mismo efecto. Por último, derivados racémicos análogos de 5 ó 7 oxaprostaglandinas son inhibidores competitivos de la enzima ciclo-oxigenasa.

#### 2.5 Inhibición por agentes anti-oxidantes

Estos ejercen su acción por inhibición directa de la ciclo-oxigenasa y no por su efecto anti-oxidante. Entre ellos se ha mencionado el  $\alpha$  - naftol, santoquin, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol, hidroxiquinona y azul de metileno.

#### 2.6 Otros agentes inhibidores

Ha sido postulado que algunos iones metálicos como el  $\text{Cu}^{++}$  pueden ser requeridos como cofactores para la síntesis de PGs; sin embargo, ha surgido evidencia que algunos casos inhiben la acción de la prostaglandin-sintetasa. También se ha demostrado que componentes volátiles de aceites esenciales de la Cannabis sativa (marihuana) inhiben la síntesis de PGs.

#### 2.7 Inhibición selectiva de la biosíntesis de PGs

Si se observa la Figura 1, se verá que una vez formado el endoperóxido intermediario  $\text{PGH}_2$ , éste por acción de enzimas

(isomerasas terminales) es transformado en  $\text{PGF}_2 \alpha$  ,  $\text{PGD}_2$  y  $\text{PGE}_2$ .

Ha sido demostrado que se puede inhibir selectivamente la isomerasa responsable de la formación de  $\text{PGE}_2$  con el uso de  $\text{Cu}^{++}$  y agentes anti-inflamatorios, como la fenil-butazona, permaneciendo inalterada la formación de  $\text{PGF}_2 \alpha$  y aún incrementándose la producción de las mismas.

Con respecto a la  $\text{PGF}_2 \alpha$  , su isomerasa es inhibida selectivamente por la benzidamina y las sales de oro, habiéndose concluido que la indometacina no tiene efecto inhibitor selectivo y la aspirina sí lo posee para las dos PGs:  $\text{E}_2$  y  $\text{F}_2 \alpha$  .

### 3. INHIBICION DE LA INACTIVACION DE LAS PROSTAGLANDINAS

Ha sido plenamente demostrado que la acción de la enzima 15-hidroxi-prostaglandin-deshidrogenasa (PGDH), mediante la oxidación del 15 (5) hidroxilo grupo es la principal vía de inactivación biológica de las PGs.

Se ha determinado que ciertos compuestos interfieren con la acción de la PGDH: ac. araquidónico, oleico, esteárico, linoleico, análogos de las PGs, polifloretin fosfato, aspirina, indometacina, (estos dos últimos a dosis mucho más altas que las necesarias para producir inhibición de la prostaglandin sintetasa), hormonas tiroideas, etc. Esto es importante de conocer sobre todo cuando se administran PGs exógenas para inducir el parto ya que se puede producir potencialización de los efectos secundarios de las mismas, en pacientes que estén ingiriendo compuestos como los anteriormente mencionados.

#### 4. EFFECTOS PERINATALES DE LA ADMINISTRACION DE LOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS.

En los últimos años han aparecido numerosos trabajos (23) en los cuales se demuestra la acción inhibitoria que, sobre el trabajo de parto, ejercen compuestos como la indometacina y aspirina, lo que ha llevado a generalizar su uso específicamente en la detención del trabajo de parto prematuro, con lo cual se ha disminuído dramáticamente la mortalidad por esta causa, asociando su uso a drogas  $\beta$  miréticas y sedantes. Sin embargo, el efecto de la inhibición de las PGs en otros sistemas de la economía del feto está actualmente en franca revisión por el posible efecto deletéreo que, sobre esas regiones, puedan ejercer los compuestos antes señalados.

##### 4.1 Trabajo de parto espontáneo y anti-PGs

Collins y Turner (2), en 1975, señalan estudios retrospectivos efectuados en mujeres que ingirieron salicitados en forma continúa durante los 6 últimos meses de su gestación. En estas pacientes se observó prolongación del embarazo, cuando comparadas con un grupo control, aumento de la post-madurez, incremento de la duración del trabajo de parto, expulsivos complicados, aumento en la tasa de mortalidad perinatal, bajo peso y aumento en la frecuencia de hemorragia intra y post-partum.

Ya en 1961, Stewart (18), señaló la posible relación entre el uso de algunos sedantes, como la Clorpromazina, y trabajo de parto prolongado. Sin embargo, deberán ser realizados en el futuro, trabajos de investigación con buen diseño experimental

que permitan relacionar en forma más clara el posible efecto de las drogas psicotrópicas y/o sedantes con respecto a la duración del embarazo y parto en el humano, así como su definitiva asociación con las PGs.

Alan y col. (1), en 1973, señalan en pacientes toxémicas un deterioro placentario que imposibilita la conversión de la PGE a su metabolito 15-ceto y a PGA (vasodilatadora) lo que está en íntima relación con la severidad de la enfermedad, condicionándose de este modo un estado de vasoconstricción, tanto a nivel placentario como sistémico en la madre. En estos casos el uso de los inhibidores de la síntesis de PGs y más aún, como indican Stone y col. (19), de aquellos selectivos para la PGE (fenilbutazona) deben merecer especial consideración.

#### 4.2 Hipertensión pulmonar del recién nacido

Como ya ha sido señalado por los trabajos de Mathé y col. (12) y Svanborg y col. (20), en 1977 y 1976 respectivamente, tanto la vasculatura pulmonar como la vía aérea bronquial están influenciadas por las PGs. En pulmones de animales de experimentación han sido aisladas las PGs,  $E_2$  y  $F_2\alpha$ , y más recientemente la PGD, Tromboxano  $A_2$  (Tx  $A_2$ ), Tromboxano  $B_2$  (Tx  $B_2$ ) y los endoperóxidos intermediarios  $PGG_2$  y  $PGH_2$ . Por otro lado, se han determinado significativas cantidades de 15-OH-PGDH en el pulmón, correlacionándose este hecho con la acentuada inactivación de las PGs en un solo paso por el mismo. Los efectos de las PGs en la vasculatura pulmonar difiere de sus acciones en el sistema vascular periférico y se le ha asignado a las PGs E una acción miorre-

lajante y a las PGs F una acción mioestimulante.

Con relación al Ductus Arteriosus (22), (canal muscular amplio, derivado de la porción distal del 6° arco aórtico y que comunica el tronco de la arteria pulmonar con la aorta descendente durante la vida fetal) éste transporta más de la mitad del gasto cardíaco total del feto evitando su paso por los pulmones, de tal forma que debido a la ligera mayor presión pulmonar que sistémica y la mayor resistencia vascular pulmonar al flujo sanguíneo, origina un shunt de derecha a izquierda, siendo obvio que cualquier condición que produzca una estrechez del ductus obligará a que mayor cantidad de sangre sea forzada a entrar al lecho vascular pulmonar con resistencia aumentada, incrementando por tanto el trabajo del ventrículo derecho y el desarrollo de la musculatura vascular arteriolar pulmonar.

Al momento del nacimiento, con la ligadura del cordón umbilical y la expulsión de la placenta (que condicionaba una circulación de baja resistencia) se produce un aumento en la resistencia vascular sistémica y caída de la resistencia vascular pulmonar, con expansión de los pulmones y dilatación de los vasos arteriulares pulmonares (Fig. 2).

El cierre del ductus arteriosus en el hombre tiene dos características: funcional y anatómica. El cierre funcional ocurre generalmente durante el primer día de vida, aunque puede ser reabierto durante los 10 primeros días con estímulos apropiados tal como señalaron Fudolph y col. (14) en un trabajo presentado en 1961. El cierre anatómico se completa usualmente al mes de edad en recién nacidos normales, debido a hemorragia y necrosis de las capas subintimales y subsecuente cicatrización



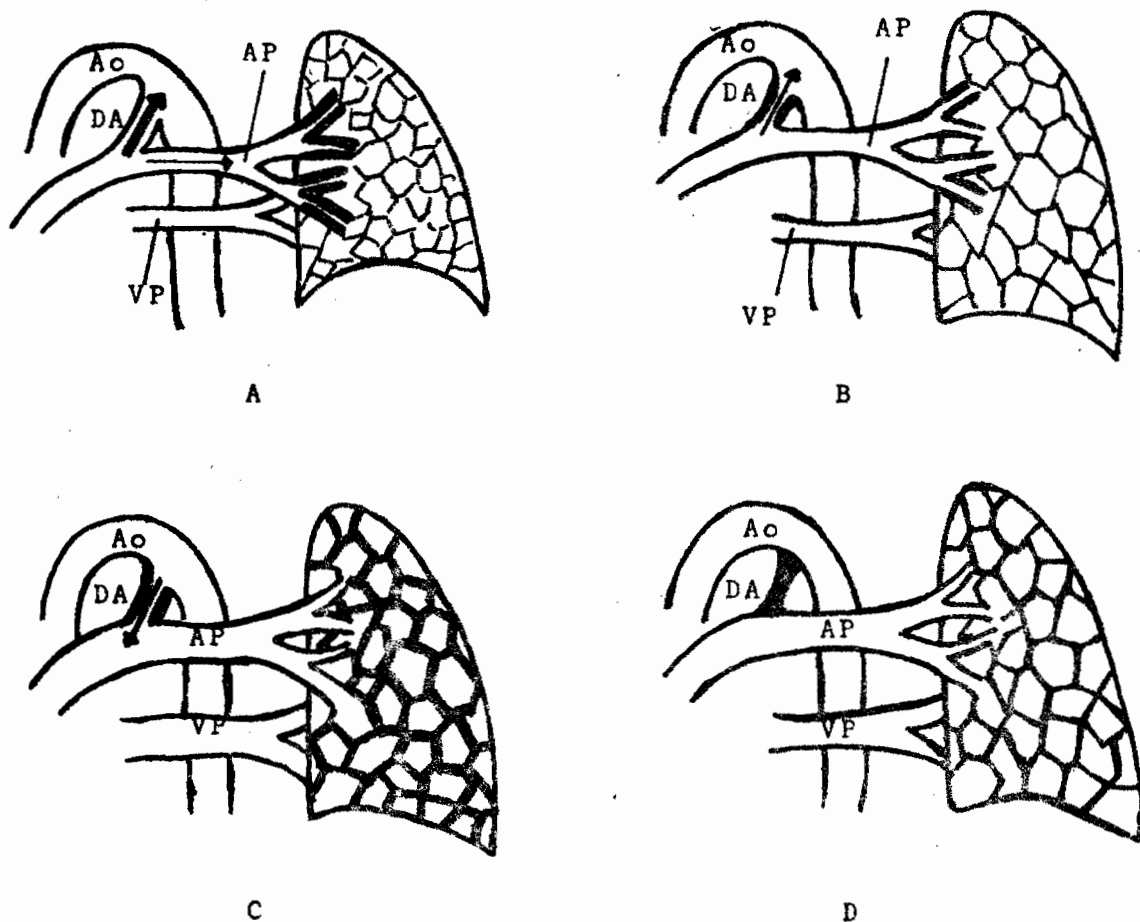


Fig. 2 Diagrama ilustrando los cambios de relación entre el ductus arteriosus (DA) y la circulación pulmonar antes y después del nacimiento. En (A) se observa un acentuado shunt derecha-izquierda, elevada resistencia vascular pulmonar y bajo flujo sanguíneo pulmonar (FSP): circulación fetal. En (B) existe discreto shunt derecha izquierda, descenso en la resistencia vascular pulmonar y mayor FSP: circulación al nacimiento. En (C) aparece shunt de izquierda-derecha, descenso en la resistencia vascular pulmonar y gran FSP: observable en las primeras horas de vida. Por último en (D) el ductus está cerrado, la resistencia vascular pulmonar es normal y el FSP es moderado: aproximadamente dos semanas después del nacimiento. Ao=aorta, AP= arteria pulmonar, PV= vena pulmonar. Modificado de Tahti y col. (21).

por tejido conectivo, constituyéndose lo que ulteriormente se conocerá como ligamentum arteriosum. La incidencia de persistencia del ductus arteriosus en el recién nacido de término es aproximadamente 0.04%, aumentando al 0.72% en regiones elevadas. La incidencia asociada con prematurez es mayor; aproximadamente 50 a 85% de los pretérmino por debajo de los 1.200 gr. con S.D.R. tienen prolongada persistencia del ductus, cuando comparados con 15 a 35% de los de menos de 1.800gr.

Cuando existe una adecuada producción de surfactante y por lo tanto ausencia de S.D.R. se observa que los prematuros cierran su ductus aún durante el primer día de vida.

Friedman y col. (5), en 1978, en un trabajo efectuado en corderos, señalan que la administración de 0.01 mgr. de indometacina I.V. a los fetos causa una acentuada constricción del ductus, con elevación de la presión en la arteria pulmonar y disminución de los niveles circulantes de  $PGE_2$ . La administración ulterior de  $PGE_1$  ó  $PGE_2$  retornó el calibre del ductus a lo normal.

A pesar de esta directa correlación, actualmente se realizan estudios tendientes a evaluar si son PGs sintetizadas intraductal ó las producidas sistemicamente las involucradas en esta acción.

Skidgel y col. (16) han señalado recientemente que el ductus arteriosus es único en comparación con otros vasos fetales en su habilidad para sintetizar un vasodilatador (para permitir su permeabilidad) y al momento del nacimiento un vasoconstrictor (para permitir su cierre); este concepto es de especial interés debido al reciente descubrimiento de la  $PGI_2$  (potente vasodilatador) y  $Tx A_2$  (potente vasoconstrictor) que no es formado a nivel del

ductus del feto de cordero, pero que sí se encuentra, en cantidades apreciables, en el animal adulto.

De lo anteriormente expuesto se concluye que la permeabilidad del ductus está en relación con la  $\text{PGI}_2$  sintetizada intraductal ó en el pulmón y con la  $\text{PGE}_2$  producida en este último; ulteriormente el cierre del ductus se produciría porque con el inicio de la ventilación pulmonar y el aumento del flujo sanguíneo pulmonar, cantidades aumentadas de  $\text{Tx A}_2$  alcanzarían el ductus por dos vías: los vaso-vasorum y por la transitoria instalación de un shunt de izquierda - derecha en el mismo.

La hipertensión pulmonar primaria del recién nacido es un síndrome de desaturación arterial de oxígeno en el neonato en ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa ó malformación cardíaca. Está caracterizada por elevada resistencia vascular pulmonar y subsecuente shunt de sangre de derecha a izquierda por el foramen oval y/o ductus arteriosus; términos sinónimos incluyen persistencia de circulación fetal, hipertensión pulmonar progresiva neonatal, etc.

Tal como señalan Manchester y col. (11), en 1976, este cuadro ha sido asociado a: asfixia neonatal, hipoglicemia, hipocalcemia e hiperviscosidad. Estos autores reportan dos casos presentados de madres que habían recibido tratamiento con indometacina para detener trabajo de parto prematuro y relacionan esta droga como responsable de aquellos cuadros considerados antes como de causa idiopática.

Grella y Zanor (7), en 1978, presentan un reporte de 29 pacientes entre 26 y 37 semanas de gestación con trabajo de parto

prematureo y a las cuales administraron inicialmente ritrodine y posteriormente por 5 días Indometacina en dosis de 25 mgr. vía oral 4 veces diaria. Ellos observaron abolición evidente de la contractilidad uterina( en varios de los casos casi directamente relacionado con la primera dosis de Indometacina) de tal forma que todas las madres llevaron su gestación entre las 36 a 40 semanas, obteniéndose todos los neonatos apropiados para la edad gestacional, pero observándose en 4 de ellos (15%) un score de Apgar menor de 7 al minuto de nacido y cuadro clínico de cianosis, taquipnea, hipoxemia y acentuada dependencia del oxígeno por varios días.

En uno de los casos, los autores observaron agrandamiento cardíaco y en dos casos ictericia con niveles de bilirrubina de 12 mgr %. Todos los neonatos sobrevivieron.

Rudolph (15), en 1977, señala que la alta incidencia de persistencia del ductus arteriosus en prematuros pueda estar en relación con niveles circulantes anormalmente elevados de PGE dada la baja capacidad de degradación por la inmadurez pulmonar, lo cual mejora al aumentar en edad.

Levin y col. (10), en 1978, reportan dos casos de embarazos a término cuyos fetos habían sido expuestos in útero a inhibidores de las PGs y quienes desarrollaron un síndrome de hipertensión pulmonar, con sobrecarga ventricular derecha. Uno de los neonatos presentó constricción del ductus, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia tricuspídea (lesiones calcificadas en el músculo papilar de la válvula tricuspídea); la ausencia de una inflamación activa indica que la duración de la lesión estaba en relación con la larga duración de constricción del ductus.

Aunque hay autores que no evidencian efectos adversos en los neonatos sometidos a la acción in útero de indometacina, ello pudiera estar en relación con el tiempo de exposición y con la variabilidad biológica individual.

Algunos recién nacidos con este síndrome no presentan shunt derecha-izquierda a través del ductus. Si una de las causas de este síndrome es la ingestión materna de inhibidores de las PGs como los salicilados, éstos deberían estar aumentados en suero en esos neonatos, en contraste con otro grupo de neonatos con hipertensión pulmonar y evidente shunt derecha-izquierda (ductus permeable).

Se han encontrado elevados niveles de salicilados en niños con hipertensión pulmonar persistente y ausencia de shunt derecha-izquierda.

#### 4.3 Indometacina y función renal del recién nacido.

Para desarrollar este punto se hará a continuación una revisión que sobre la correlación fisiológica y clínica de las PGs efectuaron Friedman y col. (5), en 1978. El riñón regula la composición de fluidos del organismo en respuesta a estímulos renales y extra-renales determinando la cantidad de sal y agua excretada. El sistema renina-angiotensina-aldosterona actúa como modulador de la presión sanguínea y está involucrado en la hipertensión renovascular y muy posiblemente en la hipertensión esencial.

Las PGs parecen estar relacionadas con todas estas funciones. La PGE<sub>2</sub> y la PGF<sub>2</sub>α son las PGs primarias renales, pero

debe hacerse notar que estos estudios fueron completados antes de conocerse la existencia de la PGI<sub>2</sub>.

En el perro y el conejo, las PGs renales son sintetizadas predominantemente en el intersticio medular y en las células epiteliales de los túbulos colectores, siendo transportadas por la porción ascendente del Asa de Henle a la corteza donde se reabsorben mediante la acción de la 15-OH-PGDH. La mayoría de los estudios indican que las PGEs antagonizan la acción periférica de la hormona anti-diurética (ADH) bloqueando la estimulación del AMP cíclico y posiblemente juegan un importante papel en la eliminación de Na y K por el riñón.

Merrit y col. (13) han reportado recientemente que neonatos prematuros quienes recibieron indometacina como tratamiento médico para producir cierre del ductus arteriosus, desarrollaron un cuadro ulterior de oliguria, azotemia e hipercreatinemia, sugiriéndose que la indometacina puede potenciar la influencia de la ADH en la función renal.

Además, y tal vez esto es lo más importante, las PGs especialmente la PGE<sub>2</sub> ha sido implicada como mediadora de la regulación del flujo sanguíneo renal y en la excreción de agua y electrolitos.

## 5. PERSPECTIVAS DE EMPLEO CLINICO DE LA INDOMETACINA EN PERINATOLOGIA

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, si bien ha sido comprobado reiteradamente la acción beneficiosa que sobre determinados cuadros clínicos ejerce la indometacina (Ejemp: en el trabajo

de parto prematuro), actualmente se ha tornado bastante controversial la generalización de su uso en perinatología, habiendo sido ya contraindicada en algunas instituciones hasta que no se diseñen trabajos de seguimiento adecuados que permitan asegurar la no existencia de riesgo para la madre y el recién nacido, así como en el desarrollo ulterior del niño, con el uso de esos compuestos.

B I B L I O G R A F I A

1. ALAM, N.A., CLARY, P. y RUSSELL, P.T. (1973). Depressed placental prostaglandin E, metabolism in toxemia of pregnancy. *Prostaglandins*, 4: 363-370.
2. COLLINS, E. y TURNER, G. (1975). Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet*, 2: 335-337.
3. FLOMAN, Y., FLOMAN, N. y ZOR, U. (1976). Inhibition of prostaglandin E release by anti-inflammatory steroids. *Prostaglandins* 11:591.
4. FLOWER, R.J. (1974). Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.*, 26:33.
5. FRIEDMAN, W.F., MOLONY, D.A. y KIRKPATRICK, S.E. (1978). *Prostaglandins: Physiological and clinical correlations.* Year Book Medical Publishers, Inc., p. 151-203.
6. FRIEDMAN, W.F., FITZPATRICK, K.M., MERRITT, T.A. y col. (1978) The patent ductus arteriosus. *Clinics in perinatology*, 5:411.
7. GRELLA, P. y ZANOR, P. (1978). Premature labor and Indomethacin. *Prostaglandins*, 16:1007.
8. LANDS, W.E.M., LETELLIER, P.R., ROME, L.H. y col. (1973). Inhibition of prostaglandin biosynthesis. *Advances in the Biosciences.* Pergamon Press. London. (S. Bergstrom y S. Bernhard) (eds.) 9: 15-28.



9. LEE, R.E. (1974). The influence of psychotropic drugs on prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins*, 5:63-68.
10. LEVIN, D.L., FIXLER, D.E., MORRISS, F.C. y col. (1978). Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. *J. Ped.* 92:478.
11. MANCHESTER, D., MARGOLIS, H. y SHELDON, R. (1976). Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn. *Am. J. Obst. Gyn.* 126:467.
12. MATHE, A.A., HEDQUIST, P., STRANDBERG, K. y col. (1977). Aspects of prostaglandin function in the lung. *N. Engl. J. Med.* 296:850.
13. MERRITT, T.A., WHITE, C.L., HIRSCHKLAU, W.F. y col. (1977). Infant follow-up after indomethacin closure of the patent ductus arteriosus. *Pediat. Res.* 11:395.
14. RUDOLPH, A.M., DRORBAUGH, J.E., AULD, P.A.M. y col. (1961). Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 27:551.
15. RUDOLPH, A.M. (1977). Effects of prostaglandins and synthetase inhibitors on the fetal circulation. *Pre-term labour*. London. Anderson, A., Beard, R., Brudenell, J.M. y Dunn, P.M. (eds.).

16. SKIDGEL, R.A., PARKS, T.P., PRINTZ, M.P. y col. (in press). Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) formation by the ductus arteriosus and other fetal blood vessels. Implications of reduced PGI<sub>2</sub> synthesis to ductal closure. Proc. Natl. Acad. of Sci. U.S.A.
17. SMITH, I.D., SHEARMAN, R.P. (1978). Prostaglandin inhibitors in the perinatal period. Reviews in Perinatal Medicine. Raven Press, New York. Scarpelli, E. M., y Cosmi, E.V. (eds.) 2:199.
18. STEWART, R.H. (1961). Phenothiazine derivatives in labor and delivery: A study of four drugs. Obstet. Gynecol., 125: 185-187.
19. STONE, K.J., MATHER, S.J., y GIBSON, P.P. (1975). Selective inhibition of prostaglandin biosynthesis by gold salts and phenylbutazone. Prostaglandins 10:241-251.
20. SVANBORG, N., HEDQUIST, P. y GREEN, K. (1976). Aspects of prostaglandin action in asthma. Advances in prostaglandins and thromboxane research, New York: Raven Press, Samuelsson, B. y Paoletti, R. (eds.) p: 439.

debe hacerse notar que estos estudios fueron completados antes de conocerse la existencia de la PGI<sub>2</sub>.

En el perro y el conejo, las PGs renales son sintetizadas predominantemente en el intersticio medular y en las células epiteliales de los túbulos colectores, siendo transportadas por la porción ascendente del Asa de Henle a la corteza donde se reabsorben mediante la acción de la 15-OH-PGDH. La mayoría de los estudios indican que las PGEs antagonizan la acción periférica de la hormona anti-diurética (ADH) bloqueando la estimulación del AMP cíclico y posiblemente juegan un importante papel en la eliminación de Na y K por el riñón.

Merrit y col. (13) han reportado recientemente que neonatos prematuros quienes recibieron indometacina como tratamiento médico para producir cierre del ductus arteriosus, desarrollaron un cuadro ulterior de oliguria, azotemia e hipercreatinemia, sugiriéndose que la indometacina puede potenciar la influencia de la ADH en la función renal.

Además, y tal vez esto es lo más importante, las PGs especialmente la PGE<sub>2</sub> ha sido implicada como mediadora de la regulación del flujo sanguíneo renal y en la excreción de agua y electrolitos.

##### 5. PERSPECTIVAS DE EMPLEO CLINICO DE LA INDOMETACINA EN PERINATOLOGIA

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, si bien ha sido comprobado reiteradamente la acción beneficiosa que sobre determinados cuadros clínicos ejerce la indometacina (Ejemp: en el trabajo

de parto prematuro), actualmente se ha tornado bastante controversial la generalización de su uso en perinatología, habiendo sido ya contraindicada en algunas instituciones hasta que no se diseñen trabajos de seguimiento adecuados que permitan asegurar la no existencia de riesgo para la madre y el recién nacido, así como en el desarrollo ulterior del niño, con el uso de esos compuestos.

B I B L I O G R A F I A

1. ALAM, N.A., CLARY, P. y RUSSELL, P.T. (1973). Depressed placental prostaglandin E, metabolism in toxemia of pregnancy. *Prostaglandins*, 4: 363-370.
2. COLLINS, E. y TURNER, G. (1975). Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet*, 2: 335-337.
3. FLOMAN, Y., FLOMAN, N. y ZOR, U. (1976). Inhibition of prostaglandin E release by anti-inflammatory steroids. *Prostaglandins* 11:591.
4. FLOWER, R.J. (1974). Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.*, 26:33.
5. FRIEDMAN, W.F., MOLONY, D.A. y KIRKPATRICK, S.E. (1978). *Prostaglandins: Physiological and clinical correlations.* Year Book Medical Publishers, Inc., p. 151-203.
6. FRIEDMAN, W.F., FITZPATRICK, K.M., MERRITT, T.A. y col. (1978) The patent ductus arteriosus. *Clinics in perinatology*, 5:411.
7. GRELLA, P. y ZANOR, P. (1978). Premature labor and Indomethacin. *Prostaglandins*, 16:1007.
8. LANDS, W.E.M., LETELLIER, P.R., ROME, L.H. y col. (1973). Inhibition of prostaglandin biosynthesis. *Advances in the Biosciences.* Pergamon Press. London. (S. Bergstrom y S. Bernhard) (eds.) 9: 15-28.

9. LEE, R.E. (1974). The influence of psychotropic drugs on prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins*, 5:63-68.
10. LEVIN, D.L., FIXLER, D.E., MORRISS, F.C. y col. (1978). Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. *J. Ped.* 92:478.
11. MANCHESTER, D., MARGOLIS, H. y SHELDON, R. (1976). Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn. *Am. J. Obst. Gyn.* 126:467.
12. MATHE, A.A., HEDQUIST, P., STRANDBERG, K. y col. (1977). Aspects of prostaglandin function in the lung. *N. Engl. J. Med.* 296:850.
13. MERRITT, T.A., WHITE, C.L., HIRSCHKLAU, W.F. y col. (1977). Infant follow-up after indomethacin closure of the patent ductus arteriosus. *Pediat. Res.* 11:395.
14. RUDOLPH, A.M., DRORBAUGH, J.E., AULD, P.A.M. y col. (1961). Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 27:551.
15. RUDOLPH, A.M. (1977). Effects of prostaglandins and synthetase inhibitors on the fetal circulation. *Pre-term labour*. London. Anderson, A., Beard, R., Brudenell, J.M. y Dunn, P.M. (eds.).

16. SKIDGEL, R.A., PARKS, T.P., PRINTZ, M.P. y col. (in press). Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) formation by the ductus arteriosus and other fetal blood vessels. Implications of reduced PGI<sub>2</sub> synthesis to ductal closure. Proc. Natl. Acad. of Sci. U.S.A.
17. SMITH, I.D., SHEARMAN, R.P. (1978). Prostaglandin inhibitors in the perinatal period. Reviews in Perinatal Medicine. Raven Press, New York. Scarpelli, E. M., y Cosmi, E.V. (eds.) 2:199.
18. STEWART, R.H. (1961). Phenothiazine derivatives in labor and delivery: A study of four drugs. Obstet. Gynecol., 125: 185-187.
19. STONE, K.J., MATHER, S.J., y GIBSON, P.P. (1975). Selective inhibition of prostaglandin biosynthesis by gold salts and phenylbutazone. Prostaglandins 10:241-251.
20. SVANBORG, N., HEDQUIST, P. y GREEN, K. (1976). Aspects of prostaglandin action in asthma. Advances in prostaglandins and thromboxane research, New York: Raven Press, Samuelsson, B. y Paoletti, R. (eds.) p: 439.

21. TAHTI, E., TIISALA, R., y LIND, J. (1968). Roentgenologic observations on the lung vascularity in early and late clamped babies. *Ann. Pediatric Fenn.* 14:94.
22. WALSH, S.Z., MEYER, W.W. y LIND, J. (1974). The human fetal and neonatal circulation, function and structure. Springfield, Illinois. Charles Thomas (ed.), p. 105-128.
23. ZUCKERMAN, H., REISS, U. y RUBINSTEIN, I. (1974). Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet. Gynecol.* 44:787.

JLM/sc



21. TAHTI, E., TIISALA, R., y LIND, J. (1968). Roentgenologic observations on the lung vascularity in early and late clamped babies. Ann. Pediatric Fenn. 14:94.
22. WALSH, S.Z., MEYER, W.W. y LIND, J. (1974). The human fetal and neonatal circulation, function and structure. Springfield, Illinois. Charles Thomas (ed.), p. 105-128.
23. ZUCKERMAN, H., REISS, U. y RUBINSTEIN, I. (1974). Inhibition of human premature labor by indomethacin. Obstet. Gynecol. 44:787.

JLM/sc