

USO DE UN NUEVO ANALOGO DE LA PROSTAGLANDINA E₂ SINTETICA "EL SULPROSTONE" EN LA INDUCCION DEL ABORTO FRUSTRADO

Dr. Roberto Redhead Zapata

INTRODUCCION

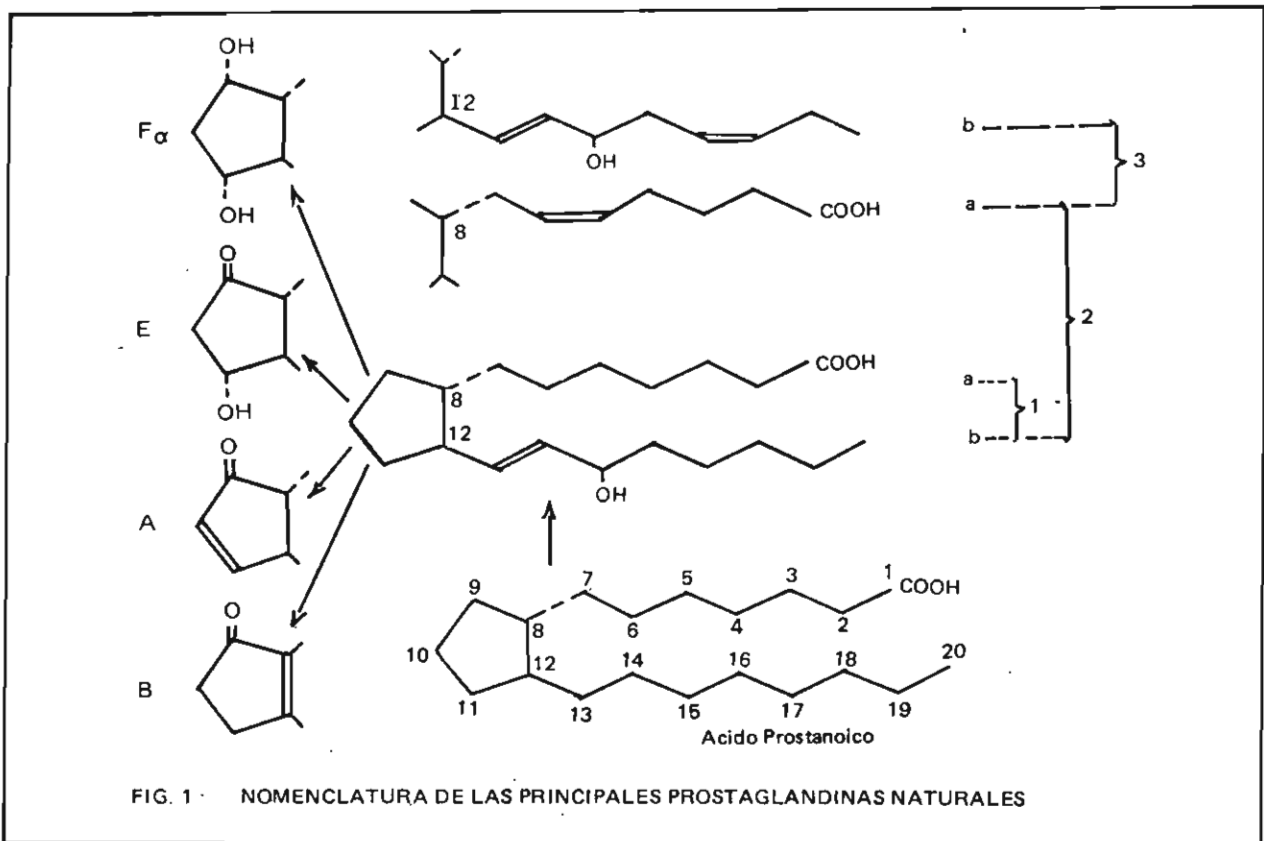
Las prostaglandinas fueron identificadas al inicio de 1930 por los trabajos pioneros de Von Euler (1935-36) (7-8).

En 1964 los científicos del Instituto Karolinska (5) elucidaron la estructura química de las primeras prostaglandinas.

Las prostaglandinas fueron reconocidas primero por sus efectos sobre la contractibilidad de la fibra muscular uterina y otros músculos lisos. Pero no fueron aislados en forma pura, pese a los grandes esfuerzos desplegados, hasta fines del 50 e inicio de los años

60 (12). Se conoce ahora que comprenden un grupo de ácidos grasos hidroxilados químicamente conectados en una larga cadena. Cada uno es derivado del ácido prostanoico, consistiendo de un anillo de 5 carbonos (ciclopentano) con 2 cadenas hidrocarbonadas anexos al carbono vecino.

Dependiendo de su configuración del anillo de 5 carbonos, cada uno pertenece a uno de los siguientes 4 grupos: F α - E - A ó B. Mientras que cada numeral sufijo (1 - 2 - ó 3) describe el grado de insaturación de la cadena lateral. Ver fórmula en la Fig. No. 1).

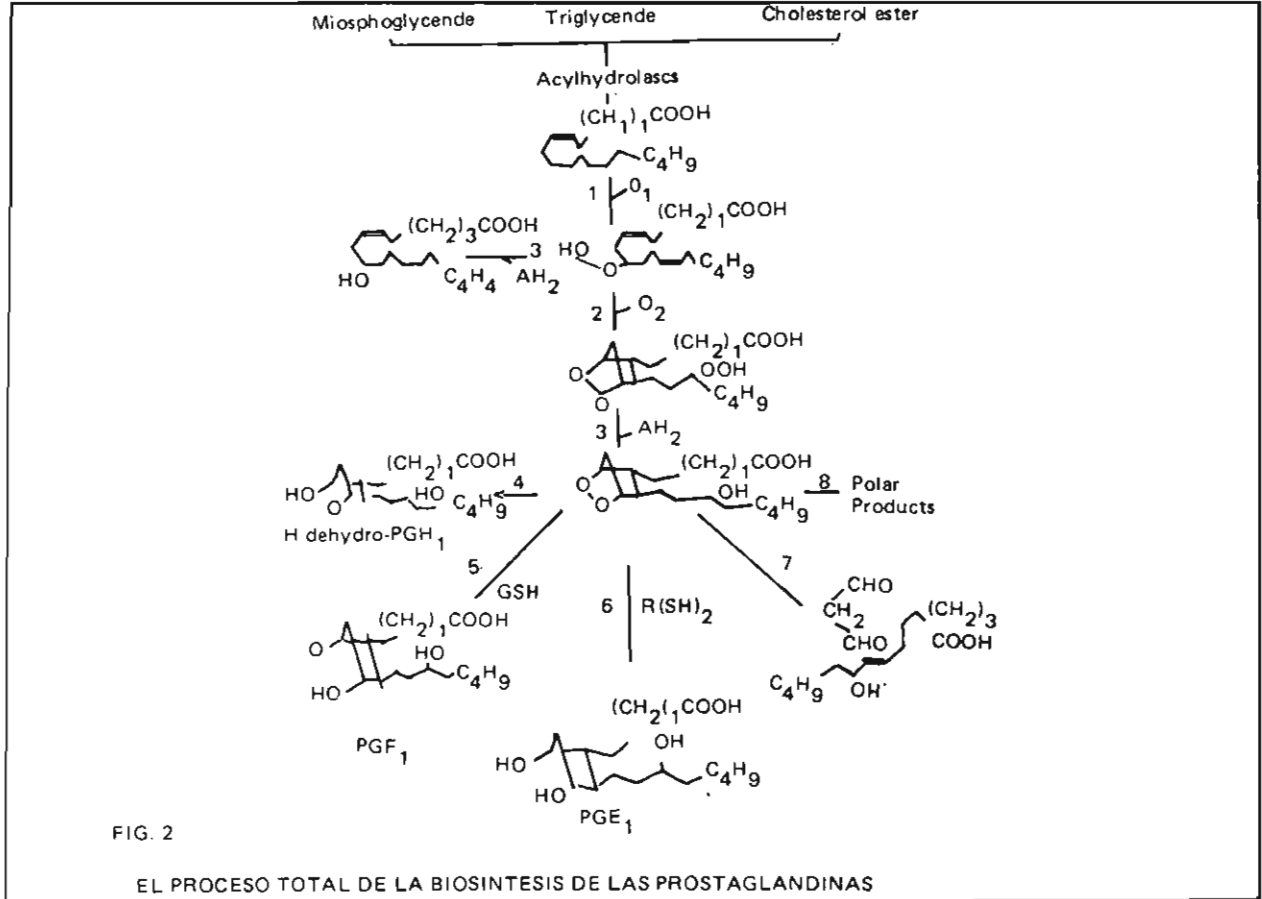


Las prostaglandinas están ampliamente en los tejidos de los mamíferos y se cree que son responsables de un extenso rango de actividades biológicas. En base a la investigación (2) hasta el momento ha sido posible encontrar prostaglandinas en el miometrio no gestante y se cree que las PG's de la serie F estimulan, mientras que la serie E inhiben el miometrio (4).

Pero ahora se ha demostrado que en el útero humano gestante, las PG's E poseen propiedades estimulantes más notables que las de las series F α . El

efecto uterotónico observado in vitro (8) fue rápidamente corroborado en un estudio preliminar del útero gestante in situ (9).

Las prostaglandinas (PG's) son producidas por muchos tejidos, a partir de los ácidos grasos esenciales. La conversión de los precursores lípidos a PG es un proceso de múltiples etapas enzimo-catalizadas. Este sistema ha sido denominado PG-sintetasa. Las distintas etapas involucradas de este proceso, han sido ilustradas y comprenden las siguientes etapas (1-4-5-7) Fig. No. 2.



Estudios extensos han fracasado en establecer algún antagonismo entre estos dos grupos de PG's (7 - 8 - 19) ya sea a nivel del AMP cíclico o en otro eslabón sobre la cadena metabólica. Sobre la base de lo antes expuesto, los autores asumen que las PG's E y F probablemente actúan en receptores separados y vía diferentes mediadores.

Ha sido establecido (10 - 11 - 8) que la vía Adenil Ciclasa 3,5 AMP Adenosin 3,5 monofosfato de las hormonas no esteroideas, tales como las aminas, los polipéptidos, las hormonas proteicas, actúan sobre las células tarjet, y preguntan. . . también las PG's? Para clarificar este punto, Kuehl investigó los efectos de varias PG's sobre la formación del AMP cíclico y encontró que las potencias de varias PG's en estimular la formación del AMP cíclico y la biosíntesis de la

Los estudios sugieren que el proceso inicial de oxigenación por la dioxigenasa (paso 1 y 2), está sujeto a una variedad de sistemas de control fisiológicos y bioquímicos. Ha sido aquí señalado que la oxigenación inicial es la más importante de las etapas, en la cual los inhibidores de varias estructuras químicas de las PG's, p. ej.: las drogas anti-inflamatorias interfieren por depresión de la actividad de la dioxigenasa, entre ellas la indometacina.

La degradación de las PG's involucra un gran número de enzimas. La 15-Hidroxy-Prostaglandin-Dehidrogenasa es de particular importancia. Esta enzima que está ampliamente distribuida en los tejidos y fluidos del cuerpo donde se encuentran las PG's es la responsable de la dehidrogenación del grupo hidroxil en C15 de las PG's.

progesterona en el ovario de la rata, iban paralelamente con la estimulación de la formación del AMP cíclico en un número de otros tejidos examinados. Estos y otros hallazgos han permitido suponer la idea que el AMP cíclico es un intermediario esencial en la acción de las PG's, Fig. No. 3.

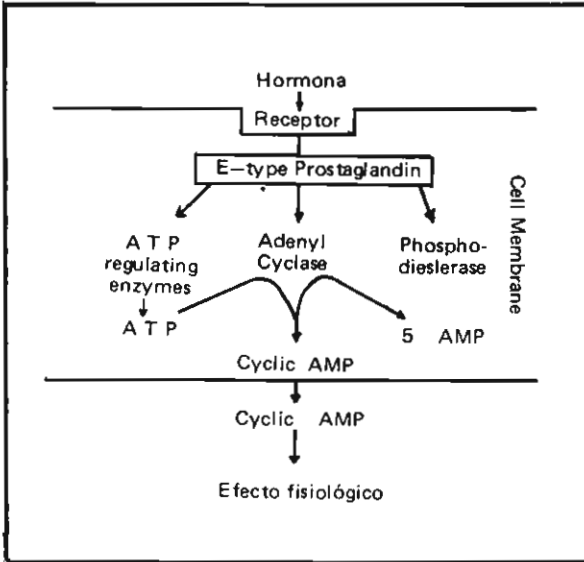


Fig. No. 3
Posible mecanismo de acción de las Prostaglandinas en el control de los niveles del AMP cíclico.

El rol fisiológico de la PGF₂ sobre el cuerpo lúteo, ha sido ampliamente estudiado por Mc Cracken (24), que usó como modelo la oveja y encontró una sustancia luteolítica en la vena uterina y simultáneamente una regresión luteal. Este efecto luteolítico ha sido identificado como PGF₂.

Con la administración exógena de la PGF₂ en la vena uterina del carnero, se puede observar que se produce la regresión luteal prematura; por este motivo se estableció el efecto luteolítico de la PGF₂ en este animal.

Karim SMM (17 - 18) dió 50 Ug. de 15 (S) 15 Methyl-E2 Methyl éster a 5 pacientes en el primer trimestre del embarazo. Tomó muestras de sangre con intervalo de 8 horas post-inyección. Todas mostraron una caída de los niveles de progesterona en plasma, de los estrógenos y la HCG.

Al respecto se han interpretado varios mecanismos, así Kirton cree que en la primera etapa del embarazo el CL depende de las hormonas producidas por el blastocito y las propiedades oclíticas de las PG's pueden provocar una disrupción del aporte normal de las gonadotropinas y causar una caída de los niveles de la progesterona. Otros autores dicen que las PG's pueden inducir luteolisis por una reducción selectiva del flujo sanguíneo a través del CL y/o alterar la secreción de la LH hipofisaria.

Los compuestos como las catecolaminas, serotoninas y estrógenos estimulan fuertemente la actividad de la PG sintetasa, por el contrario se observa una marcada inhibición de algunas drogas antiinflamatorias como la indometacina, agentes psicotróficos como la fenazina y algunos antiarrítmicos como la quinidina. La aspirina y drogas afines de diversa estructura química pueden añadirse a este grupo. Estos inhiben la deshidrogenasa-ácido graso que inicia la conversión de los ácidos saturados a PG's. Estas drogas se llaman inhibidores PG sintetasa (ver Fig. No. 2).

La eliminación urinaria de las PG's es rápida (25). 5 horas después de la inyección i.v. del PGF₂ marcado en el hombre, se recuperó más del 90% en orina (26), sin embargo, el PG natural causa alta frecuencia de disturbios gastrointestinales cuando se usa a altas dosis.

Para usos terapéuticos como en la inducción de la labor y terminación del embarazo, se requieren compuestos con acción prolongada pero con baja frecuencia de efectos colaterales. La PG natural está lejos del ideal. Se han hecho esfuerzos para sintetizar PG derivados o análogos con gran efecto y más favorable disociación entre acción terapéutica sobre el útero y los efectos colaterales sobre otros órganos como: sistema respiratorio, gastrointestinal, renal, circulatorio, nervioso, etc. (2-3).

Uno de los requerimientos para la utilización del uso terapéutico de las PG's, es la selectividad de acción y la estabilidad metabólica (17 - 13 - 10).

De la amplia variedad de efectos farmacológicos de las PG's sólo su acción estimulante sobre la fibra muscular uterina, ha sido utilizada en la práctica clínica, sin embargo, la aplicación de la PGE₂ y PGF₂ naturales para la terminación del embarazo, ha sido limitada, por su inestabilidad metabólica, su acción no específica y el gran número de (17-13-6) efectos colaterales indeseables en los cuales principalmente se involucran los órganos con musculatura lisa. La investigación de los derivados de las PG's con más alta selectividad para el tejido uterino que las PG's E₂ y F₂ (10) pero con mayor potencia oclítica ha permitido el desarrollo de la 16-Phenoxytetra nor PEG₂ metil-sulfonamida cuyo nombre internacional es el SULPROSTONE, Fig. No. 4, con el que hemos iniciado una investigación local en la terminación de la gestación en 49 casos de aborto frustrado, que a la vez abre perspectivas de su empleo en un amplio campo de indicaciones tales como:

- Inducción por muerte fetal intrauterino
- Inducción de la gestación molar
- Inducción del parto a término
- Inducción de la gestación en el primer trimestre por causa eugenésica.

La necesidad de la utilización de este medio terapéutico, se hace cada día más exigente, pues se trata de evitar las injurias frente a los que producen los métodos tradicionales como: el curetaje y la succión que están sujetos a varias complicaciones como la perforación del útero, laceración del cervix, especialmente si

PGE₂-Derivado

Designación química : (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadien-säure-methylsulfonylamid (Jupac)

16. FENOXI - PROSTAGLANDIN E 2
METIL SULFONAMIDA

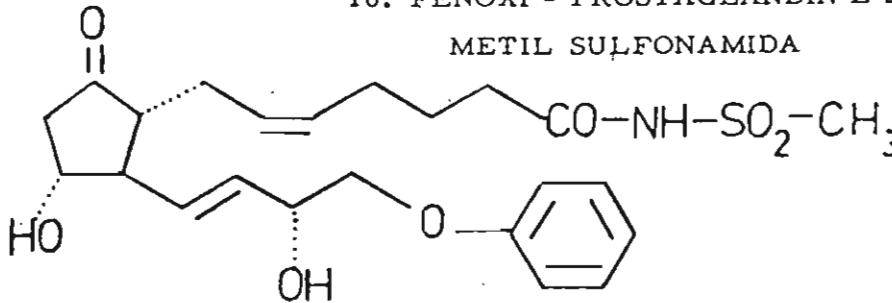


Fig. No. 4

El Sulprostone es la 16-Phenoxy-17-18-19-20 Tetranor PGE2 Metil Sulfonilamida, conocida con las siglas SHB 286, desarrollada en colaboración conjunta entre Schering AG Berlin y Pfizer U.S.A.

la dilatación mecánica es necesaria, dando lugar a complicaciones tardías como la insuficiencia del orificio interno del cuello del útero, entidad que constituye un alto porcentaje como causa de la infertilidad matrimonial.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio fue llevado a cabo con el Sulprostone, desarrollado en colaboración conjunta entre Schering AG Berlin y Pfizer, gentilmente cedido por la Dra. Ulbrich del Depto. de Investigación Clínica, Sección Prostaglandinas de Schering AG Berlin Bergkamen.

El estudio fue llevado a cabo en 49 pacientes gestantes sanos y voluntarios que ingresaron al Hospital Docente Asistencial de San Bartolomé de Lima y cuyo diagnóstico clínico y de laboratorio fue aborto frustrado. La investigación se llevó a cabo desde el mes de Mayo 1978 a Agosto 1979.

La edad promedio de los pacientes fue 29.4 con un rango de 19 a 41 años, distribuidos en las siguientes edades de acuerdo a la vía abordada:

Vía E.A. : de 19 a 39 años : Promedio 29 años
Vía I.V. : de 20 a 40 años : Promedio 32 años
Vía I.M. : de 19 a 41 años : Promedio 30 años

El 91.84o/o de los 49 pacientes fueron multiparas y el 66o/o de todas las pacientes tenían entre 4 y 5 embarazos. No ha habido ningún caso de pacientes primigestas.

Las edades gestacionales y las vías utilizadas, se distribuyen en las siguientes escalas:

Vía E.A.	10.3 ± 1.2	7 a 15	15
Vía I.V.	13.0 ± 2.1	8 a 19	15
Vía I.M.	14.4 ± 2.9	8 a 24	19

El diagnóstico de aborto frustrado fue confirmado por la evaluación clínica y 2 test de pregnosticon negativos repetidos.

Se han utilizado las 3 siguientes vías de administración:

La vía extraamniótica (E.A.) en 15 pacientes.
La vía endovenosa a goteo continuo (I.V.) en 15 pacientes.
La vía intramuscular (I.M.) en 19 pacientes.
Total de casos estudiados: 49

La evaluación de los resultados obtenidos se hizo de acuerdo con el puntaje Csapo internacionalmente admitido para este tipo de investigación (3 - 27).

RESULTADOS

Se produjo el aborto completo (Csapo V) en 74o/o de los casos utilizando la vía I.M., en el 47o/o de los casos utilizando la vía I.V., y en el 40o/o de los casos utilizando la vía E.A. Solamente en casos excepcionales y debido al mal manejo del Sulprostone, no se produjo cambio alguno en el cuello uterino, en todos los demás casos en los que no se produjo el aborto completo, la permeabilidad cervical era evidente

no siendo necesaria la dilatación instrumental para la evacuación del contenido.

No se han reportado efectos colaterales severos y los 23 casos reportados fueron muy discretos: náuseas, escalofríos, dolor suprapúbico, no habiendo sido necesario dar tratamiento médico.

Se han presentado la mayoría de estos efectos cuando se utilizó la vía extraamniótica como vía de inducción. La vía que menos efectos colaterales presentó fue la vía intramuscular.

La administración de PG es una atractiva alternativa frente a otros métodos actualmente empleados para terminar una gestación patológica.

Desde que el procedimiento es simple, elimina los posibles peligros de perforación uterina, laceración del cuello del útero y la consiguiente secuela de insuficiencia del orificio cervical interno del útero.

El SULPROSTONE indujo el aborto completo en el 74o/o de los casos usando la vía I.M. de los casos dentro de un rango de 10 a 19 hrs. promedio o intervalo de inducción del aborto (IAI) de 12 hrs.

En el 47o/o cuando se usó la vía I.V. en un promedio de tiempo de 4 a 6 hrs. y en el 40o/o de los casos cuando se usó la vía E.A. en un promedio de 6 a 7 hrs.

Los bajos promedios de éxito en ese estudio cuando se usó la vía E.A. serían parcialmente atribuidos a hemorragia prematura que puede haber afectado la eficacia de la droga.

La vía que produjo más efectos colaterales (náuseas-vómitos de poca intensidad, pero que debemos consignarla por haber estado presente), ha sido la vía extraamniótica sobre todo es necesario referir que el dolor tipo cólico-uterino ha sido en 3 casos más intenso que el observado en los otros casos donde se usó la vía I.M. o la vía I.V.

La vía I.M. es la que mejores resultados ha demostrado tanto desde el punto de vista terapéutico

como desde el punto de vista de efectos colaterales donde ha sido mínimos.

Si agregamos la comodidad de la inyección sobre los otros métodos, concluimos que ésta vía, pudiera considerarse de elección, conclusión no definitiva por lo corto de la casuística.

En todos los demás casos, que no se produjo éxito terapéutico, el Sulprostone indujo la dilatación cervical facilitando enormemente el curetaje subsiguiente.

El intervalo de inducción del aborto tampoco parece que no está relacionado con la mayor o menor concentración del fármaco, parece que existen otras condiciones como la edad gestacional y/o el tiempo transcurrido desde la ausencia de vida fetal o quizás una especial receptividad de las fibras musculares uterinas.

De la misma manera los efectos colaterales, que en nuestros casos han sido de muy baja intensidad y quizás sugeridas, pues tuvimos mucho cuidado en comunicarles previamente a los pacientes, no han guardado relación con la concentración del preparado.

Comentario aparte merece una observación especial del Sulprostone, que parece que en algunos casos presenta un aparente efecto retardado, por el hecho que en algunos casos, se ha dado por terminada la infusión y se ha pretendido repetir la prueba al día siguiente, no pudiéndolo hacer porque en nuestra ausencia, la paciente ha eliminado en bloque el producto 8 a 10 horas después del aparente fracaso.

El Sulprostone ha demostrado ser un agente terapéutico altamente efectivo para la inducción del aborto frustrado, con la ventaja adicional de poseer una favorable disociación entre la acción terapéutica específica sobre el útero, y los efectos colaterales sobre otros órganos.

Nos parece una buena alternativa frente a los métodos tradicionales, por los mínimos efectos colaterales, altamente eficaz y por evitar las injurias cervicales y sus secuelas, sobre todo, cuando se necesita dilatar mecánicamente el orificio cervical antes de la evacuación del contenido endouterino.

REFERENCIAS

- BASU R. AND AMAR CHATTERJEE: The Possible Mode of Action of Prostaglandins.— *Contraception*, Vol. 18 No. 3, 225—231 Set. 1978.
- BERGSTROM, S. CARLSSON, L.A. AND WEECK, J.R.: The Prostaglandins: A Family of Biologically Active Lipids.— *Pharmacological Review* 20 : 1—48, 1968.
- BRENNER W.E.: Intravenous Prostaglandin F₂ for Therapeutic Abortion: The Efficacy and Tolerance of Three Dosage Schedules: *Obstetric Gynec.* 133: 1037, 1972.
- BYGDEMAN M, BREMME K, et al : A Comparison of two Stable Prostaglandin E₁ Analogues for Termination of Early Pregnancy and for Cervical Dilatation.— *Contraception*, Vol. 22 No. 5, 471, Nov. 1980.
- CSAPO, A.I.: Termination of Prenancy with double prostaglandin Impact.— *Am. J. Obst.— Gynec.* 124 : 1, 1976.
- COREY, E.J.: Studies on the Total Synthesis of Prostaglandins.— *Ann. N.Y. Ac. Science* 180 : 24—37, 1971.
- DORP, D.A, VAN.— BEER THUIS, R.K, et al.— The Biosynthesis of Prostaglandins.— *Biochimica et Biophysica Acta* 90 : 204—207, 1964.

- ELGER W. HASAN S.H. HUMPEL M.S. KUBALAN W. RADUCHEL B. VORBRUGEN H.: The Anti-fertile Effects of Sulprostone and other Prostaglandin and their Mechanism of Action: international Sulprostone Symposium: P. 39-46, Vienna 1978.
- EMBRY, M.P.: "Prostaglandins" Proc. Roy Soc. Med. 64:10, 1018-1020, 1971.
- EULER U.S. VON: Über die Spezifische Blutdrucksenkende Substanz des Menschlichen Prostata and Samenblasen Sekretes.- Klinische Wochenschrift, 14: 1182-1183, 1935
- EULER U.S. VON: On the Specific Vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals Journal of Physiolog.- London, 88:213-234, 1936.
- GRUBER S. WALTHER: Intravenous Sulprostone for Induction of Fetal Death in Utero p. 181-185 International Sulprostone Symposium p. 181-185 Viene, Nov. 1978.
- HAMBERG, M. AND SAMUELSSON B.: Prostaglandins in Human Seminal Plasma J. Biol. Chem. 241-257, 1966.