



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad en Ginecología y Obstetricia

**"MISOPROSTOL VS OXITOCINA EN LA INDUCCION DEL TRABAJO DE PARTO EN MUJERES
CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y EMBARAZOS A TERMINO"**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma en la
Especialidad de Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Med. Gral. Alberto Vázquez Salazar

Dirigido por:

M. en C. Genaro Vega Malagón

SINODALES

M. en C. Genaro Vega Malagón
Presidente

Med. Esp. Carlos Arturo Rebolledo Fernández
Secretario

Med. Esp. Minerva Escartín Chávez
Vocal

Med. Esp. Tomás Guzmán Lemus
Suplente

Med. Esp. Ana Cecilia Ayala Tejada
Suplente

Med. Esp. Benjamín Moreno Pérez
Director de la Facultad

Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Febrero 2008
México

RESUMEN

Objetivo. El propósito de este estudio fue comparar la administración de misoprostol oral con la infusión de oxitocina intravenosa en la inducción del trabajo de parto en mujeres con ruptura de membranas y embarazos a término. **Material y métodos.** 76 mujeres con indicación de inducción del parto por ruptura prematura de membrana fueron asignadas aleatoriamente a recibir 100 microgramos de misoprostol oral cada 6 horas por 2 dosis ó régimen de dosis bajas de oxitocina intravenosa. **Resultados.** 40 mujeres recibieron misoprostol y 36 oxitocina. Ambos grupos fueron homogéneos y no presentaron diferencias significativas en cuanto a la edad, paridad, edad gestacional, valoración de bishop, horas transcurridas entre la ruptura de membranas y presentación del trabajo de parto al inicio de la inducción. El tiempo promedio transcurrido entre la inducción y el parto fue de 10.75 horas para el grupo de misoprostol y de 11.80 horas para el grupo de la oxitocina. La incidencia de cesarea en el grupo 1 fue del 40% y del 30.6 % en el grupo de la oxitocina. Fue más frecuente la indicación de cesárea por sufrimiento fetal en el grupo de misoprostol (n=4) que en el de la oxitocina (n=1). El síndrome de hiperestimulación uterina se presentó en el 10% (n=4) en el grupo del misoprostol. No se reporto ningún caso en el grupo de la oxitocina (p<0.05). la corioamnionitis se presento en el 7.5% (n=3) de las mujeres que recibieron misoprostol y en el 5.5% (n=2) en las que recibieron oxitocina (p>0.05). la valoración apgar a los 5 minutos fue mayor a 7 puntos en todos los recién nacidos de ambos grupos. El porcentaje de recién nacidos que ingresaron a cunero fue del 22% (n=9) en grupo de misoprostol y del 16% (n=6) en el grupo de la oxitocina (p>0.05). **Conclusión.** El misoprostol oral es una alternativa eficaz para la inducción del parto en mujeres con ruptura prematura de membranas y embarazos a término. El misoprostol se asocio a mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación uterina y de cesáreas por sufrimiento fetal agudo. No existieron diferencias en los resultados perinatales.

(Palabras clave: misoprostol oral, inducción del parto, ruptura prematura de membranas)

SUMMARY

Objective: The purpose of this study was to compare orally administered misoprostol with intravenous oxytocin infusion for labor induction in women with premature rupture of membranes at term. **Study design:** seventy six women with indications for labor induction with premature rupture of membranes were randomly assigned to receive 100 micrograms of oral misoprostol administered every 6 hours up to 2 doses, or low doses of intravenous oxytocin. **Results:** Forty women received misoprostol; 36 received intravenous oxytocin. Both groups were homogeneous. There were no statistically significant differences in age, parity, gestational age, bishop's score, average interval from rupture of membranes to start of induction. The average interval from start of induction to vaginal delivery was 10.75 hours in the misoprostol group and 11.80 hours in the oxytocin group. The cesarean delivery incidence in the misoprostol group was of 40 % and 30.6% in the oxytocin group. The indication of cesarean delivery for fetal distress was more common in the misoprostol group (n=4) than in the oxytocin group (n=1). The hyperstimulation syndrome occurred in 10% (n=4) in the misoprostol group; and none in the oxytocin group ($p > 0.05$). Chorioamnionitis was diagnosed in 7.5% (n=3) misoprostol-treated women and 5.5% (n=2) oxytocin-treated women ($p > 0.05$). The 5 minute apgar score was up to 7 in the entirety child in both groups. The admission to the neonatal intensive care unit was 22% (n=9) in the misoprostol group and 16% (n=6) in the oxytocin group ($p > 0.05$). **Conclusion:** The oral misoprostol is an effective alternative for labor induction in women with premature rupture of the membranes at term. The risk of hyperstimulation syndrome, the cesarean delivery and distress fetal is major with the use of misoprostol. There were no significant differences in the neonatal outcomes.

Keywords: oral misoprostol, induction of labor, premature rupture of membranes.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional durante tantos años

Paola, gracias por tu amor y comprensión

AGRADECIMIENTOS

A los Directores y Coordinadores de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, así como a los investigadores, académicos y personal administrativo de la misma.

En particular, a la Dra. María Teresa Ortiz Ortiz y al M. en C. Genaro Vega Malagón por su gran ayuda en la elaboración de mi tesis.

A todo el personal médico y no médico del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer por la enseñanza brindada y por su incansable trabajo en la formación de nuevos gineco-obstetras

Gracias, Dr. Jorge R. Barón Sevilla por haber sido un parte aguas en la enseñanza y la investigación del HENM y por habernos brindado todo su apoyo para formarnos cada día como mejores especialistas.

INDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Indice	v
Indice de cuadros	vi
Indice de figuras	vii
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LITERATURA	3
III. METODOLOGIA	32
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	34
BIBLIOGRAFIA	56
APENDICE	60

INDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Edad	35
2	Rangos de edad	36
3	Paridad	37
4	Primigestas y multigestas	38
5	Edad gestacional	39
6	Trabajo de parto al ingreso	40
7	Puntuación bishop a su ingreso	41
8	Intervalo de tiempo entre la ruptura y la inducción	42
9	Resolución del embarazo	43
10	Intervalo de tiempo entre la inducción y el parto	44
11	Intervalo de tiempo en rangos entre la inducción y el parto	45
12	Corioamnionitis	46
13	Cesárea	47
14	Síndrome de hiperestimulación uterina	48
15	Sufrimiento fetal	49
16	Apgar al primer minuto	50
17	Apgar a los cinco minutos	51
18	Ingreso a cunero	52

INDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Edad	35
2	Rangos de edad	36
3	Paridad	37
4	Primigestas y multigestas	38
5	Edad gestacional	39
6	Trabajo de parto al ingreso	40
7	Puntuación bishop a su ingreso	41
8	Intervalo de tiempo entre la ruptura y la inducción	42
9	Resolución del embarazo	43
10	Intervalo de tiempo entre la inducción y el parto	44
11	Intervalo de tiempo en rangos entre la inducción y el parto	45
12	Corioamnioitis	46
13	Cesárea	47
14	Síndrome de hiperestimulación uterina	48
15	Sufrimiento fetal	49
16	Apgar al primer minuto	50
17	Apgar a los cinco minutos	51
18	Ingreso a cunero	52

I. INTRODUCCION

La ruptura espontánea de membranas complica el 8 al 10% de los embarazos a término. El manejo de esta condición aún es controversial. Tradicionalmente, la inducción del trabajo de parto se realiza para la prevención de corioamnioitis y sepsis neonatal. La incidencia de estas complicaciones aumenta cuando la ruptura prematura de membranas rebasa las 24 horas antes de ocurrir el parto. Por años; la inducción del trabajo de parto con oxitocina ha demostrado ser un método eficaz en la inducción del parto así como en la reducción del riesgo de infección materna y neonatal, aunque incrementa la incidencia del parto por cesárea.

La administración de misoprostol, un análogo sintético de prostaglandina E1, ha demostrado ser un efectivo madurador cervical e inductor del trabajo de parto. Diversos metaanálisis han comparado el misoprostol con otras modalidades, incluyendo el placebo, la oxitocina y la dinoprostona (prostaglandina E2). Estos estudios sugieren que la inducción del parto con misoprostol puede reducir la incidencia de cesáreas e incrementar la proporción de mujeres que puedan tener un parto en las primeras 24 horas posteriores a la ruptura prematura de membranas. Dichos estudios también sugieren que el misoprostol oral puede ser asociado con menores casos de cesárea que el misoprosol vaginal.

Algunos investigadores han comparado el uso de misoprostol con la oxitocina en lo referente con pacientes con ruptura prematura de membranas y embarazos a término. El misoprostol oral ofrece la ventaja teórica de suprimir la morbilidad infecciosa que puede ser asociada con la colocación de prostaglandinas vaginales posterior a la ruptura de membranas. La mayoría de los estudios han mostrado que el misoprostol posee la misma eficacia que la oxitocina en esta población, pero ninguno ha tenido poder estadístico adecuado para determinar cuando el misoprostol es asociado con una reducción del riesgo de cesárea, así como los resultados perinatales.

Este estudio está diseñado para comparar ambos métodos de inducción del parto con misoprostol en cuanto a su seguridad y eficacia.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la eficacia y seguridad del misoprostol y la oxitocina para la inducción del trabajo de parto en embarazos de término con ruptura prematura de membranas

Objetivos Específicos:

- Determinar cuál es el fármaco que se asocio a menor incidencia de infección materna.
- Determinar puntuación de apgar en ambos grupos
- Determinar el intervalo de tiempo entre el inicio de la inducción y el parto
- Determinar la incidencia de cesáreas en ambos
- Determinar la incidencia de cesáreas en ambos grupos por anomalías de la frecuencia cardíaca fetal
- Determinar el número de ingresos a salas de cuidados postnatales en ambos grupos.

II. REVISION DE LITERATURA

RUPTURA DE MEMBRANAS

La ruptura prematura de membranas complica del 8 al 10% de todos los embarazos a término según ACOG (1999), Crane (2003) y Shetty (2004). El manejo de esta condición es controversial. Tradicionalmente, la inducción del trabajo de parto es utilizada para prevenir la corioamnioitis y la sepsis neonatal. La incidencia de estos problemas se incrementa si la presencia de la ruptura prematura de membranas rebasa las 24 horas antes del parto. Múltiples estudios han comparado el manejo expectante con el manejo activo de la inducción del trabajo de parto para el tratamiento de este problema. El manejo expectante resulta ser benéfico en disminuir la incidencia de partos por cesárea por inducción fallida del trabajo de parto. Sin embargo, el manejo expectante ha aumentado el riesgo de infección materna y neonatal así como aumentan la posibilidad de prolapso de cordón en el tiempo transcurrido hasta el momento del parto.

El manejo de esta situación incluye la estimulación de las contracciones si el trabajo de parto no se inicia de forma espontánea después de 6 a 12 horas. La estimulación de las contracciones en la ruptura prematura de membranas se desarrollo hace unos 40 años a causa de complicaciones maternas y fetales debidas a la corioamnioitis y desde entonces constituyo la práctica habitual aceptada hasta que fue objetada por Kappy y cols. (1979) quienes formaron un exceso de cesáreas en embarazos de término con ruptura de membranas manejados con estimulación del trabajo de parto en comparación con los manejados con observación expectante. Un estudio aleatorizado comunicado por Duff y cols. (1984), estimulo un interés adicional por la observación. En este trabajo 134 mujeres de término con ruptura prematura de membranas fueron tratadas al azar con observación o con oxitocina. La tasa de cesáreas fue significativamente más baja en las mujeres manejadas por observación.

Hannah y cols. (1996) realizaron una investigación aleatorizada internacional de 5,042 embarazos de término con ruptura prematura de membranas. Estos autores midieron los efectos de la inducción versus el manejo expectante y también compararon la inducción con oxitocina intravenosa con el gel de prostaglandina E₂ (Dinoproston). En cada uno de los cuatro grupos en estudio había unos 1200 embarazos. La conclusión fue que la inducción del trabajo de parto con oxitocina intravenosa era la forma de manejo preferida debido a la cantidad significativamente menor de infecciones intraparto y posparto en las mujeres cuyo trabajo de parto había sido inducido. No se registraron diferencias importantes en la tasa de partos por Cesárea.

En las últimas décadas el uso de Prostaglandinas E₁ (Misoprostol), ha demostrado ser un eficaz inductor del trabajo de parto, así como para la maduración cervical. Numerosos estudios publicados por Sánchez, Ludmir, Edwards, Adair, Arias, Witter y Stubbs (2000) en las Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica en forma de un metanálisis donde incluyeron estudios desde 1992 hasta el año 2000, concluyeron que el misoprostol es eficaz en la inducción del trabajo de parto comparado con otros uterotónicos, evaluando su eficacia como la capacidad de obtener un parto vaginal en las primeras 24 horas, intervalo de horas hasta el parto vaginal y disminución de la tasa de cesáreas, comparado con la oxitocina y la dinoproston, así como el de ser seguro en los resultados perinatales, los cuales fueron evaluados con la Valoración de Apgar, el número de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, la taquisistolia y la hiperestimulación uterina.

La Secretaria de Salud (2002) de nuestro país, autorizó el uso de Prostaglandinas en las pacientes con ruptura prematura de membranas con embarazos de término, en presentación cefálica, flexionada, y sin sufrimiento fetal, por medio de su lineamiento técnico de “Cesárea Segura”.

INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO

Parece ser que la inducción del trabajo de parto en pacientes con ruptura de membranas y embarazos a término es el manejo más efectivo para prevenir la infección neonatal y materna.

A principios del decenio de 1950 se generó un mayor entusiasmo por la inducción electiva del trabajo de parto por la disponibilidad de extractos de hipófisis posterior administrados por vía intravenosa para estimular las contracciones. Antes de esa fecha, la inducción del trabajo de parto podía lograrse sólo por amniotomía. Bishop informó de 1000 casos de inducción electiva del trabajo de parto en un solo hospital. Encontró que la dilatación cervicouterina, borramiento y la altura de la presentación se correlacionaba con la duración de la inducción en pacientes que habían dado a luz, pero no en nulíparas. Es más, independientemente de las condiciones del cuello, 40% de las inducciones en nulíparas duraba más de ocho horas. Con base en esos hallazgos, concluyó que la inducción electiva del trabajo de parto con amniotomía y oxitocina endovenosa era un procedimiento aceptable si la paciente cumplía ciertos criterios, a saber, que fuera múltipara, que tuviera un cuello de al menos 3cm y 60% de borramiento y que la presentación estuviera a una altura de -1 o más baja.

Benrubi (2000) comenta que Bishop en 1964, describió un sistema de puntuación para determinar lo adecuado de una paciente para la inducción electiva del trabajo de parto. Esa puntuación pélvica, que se conoce ahora como esquema de Bishop, se basaba en aquellos factores que había encontrado antes que tenían correlación con la madurez cervicouterina. Bishop, halló que la inducción electiva era segura y uniformemente exitosa con una puntuación de 9 o mayor. Insistió en que la inducción electiva del trabajo de parto y, por lo tanto, el uso del sistema de puntuación, eran adecuados solos en pacientes que ya habían dado a luz, a término, con embarazo sin complicaciones y feto en presentación cefálica. En años posteriores, la puntuación de Bishop se utilizó para la valoración cervicouterina siempre que se contemplaba una inducción y no se restringía al uso

original, es decir, identificación de pacientes multíparas candidatas de inducción electiva.

Edwards (2000) describe que este tipo de valoración estandarizada, realizada para la inducción electiva del trabajo de parto asigna puntuaciones de 0,1, 2 o 3 para la dilatación el borramiento, consistencia, posición del cuello uterino y la altura de la presentación de vértice. Encontró cuando la puntuación era de 8 o más el trabajo de parto podía inducirse de manera exitosa y la posibilidad de parto vaginal era similar a la del trabajo de parto espontáneo. Un cuello maduro o favorable es aquel de consistencia blanda, con borramiento del 50% y dilatación de 2 cm o más, en posición anterior y con el vértice encajado en la pelvis.

A diferencia del cuello favorable, una mala puntuación se ha vinculado con fracaso de la inducción, trabajo de parto prolongado, aumento de las tasas de cesárea y de la morbilidad materno-fetal.

Aunque se ha criticado el sistema de puntuación de Bishop por asignar un valor equivalente a sus cinco diferentes elementos, sigue siendo el más fácil de determinar, el más universal de las valoraciones y el más predecible del resultado del trabajo de parto a la fecha. Inicialmente, el sistema de puntuación de Bishop se uso en multíparas, pero se ha ampliado a las nulípara con un grado equivalente de confiabilidad.

Valoración de Bishop

Factor	Puntuación			
	0	1	2	3
Dilatación (cm)	0	1 a 2	3 a 4	5 a 6
Borramiento (%)	0 a 30	40 a 50	60 a 70	80
Altura presentación	-3	-2	-1 o 0	+1 o +2
Consistencia	Firme	Intermedia	Blanda	-
Posición	Posterior	Intermedia	Anterior	-

FARMACOLOGÍA DE LA OXITOCINA Y LAS PROSTAGLANDINAS

Arias (2000) describe que la estimulación farmacológica de las contracciones uterinas y el uso de agentes para promover la maduración cervicouterina son procedimientos frecuentes en la práctica obstétrica. La oxitocina y las prostaglandinas son los medicamentos más usados con esos fines y el conocimiento de sus propiedades farmacológicas es importante para obstetras, comadronas y enfermeras obstétricas.

Un conocimiento adecuado del mecanismo de acción de la oxitocina y las prostaglandinas como agentes uterotónicos requieren una comprensión básica de los mecanismos bioquímicos que llevan a la producción de las contracciones uterinas. Las prostaglandinas se usan frecuentemente para maduración cervicouterina y también es necesaria una breve revisión de los cambios bioquímicos vinculados con este complejo proceso.

BIOQUÍMICA DE LAS CONTRACCIONES UTERINAS

Las células de músculo liso del útero contienen haces de filamentos de actina y miosina. La miosina está constituida por dos cadenas polipeptídicas pesadas y cuatro ligeras. Las primeras forman la cabeza de la proteína, que es el sitio de interacción con la actina, en tanto las ligeras proveen sitios de fosforilación y unión de calcio. Cuando ocurre una contracción, actina y miosina sufren cambios conformacionales que les permiten deslizarse una sobre la otra, lo que acorta la célula muscular. Esos cambios conformacionales requieren energía en la forma de adenosintrifosfato (ATP), que se genera en las cadenas de miosina pesada. La producción de ATP es regulada por fosforilación de las cadenas ligeras de miosina por la enzima cinasa de cadenas ligeras de miosina (MLCK). La actividad de esta enzima es medular para el proceso de la contracción muscular y casi todos los

efectos estimulantes o inhibidores de los fármacos sobre la contracción uterina ocurren por vías que conducen a ella. La actividad de la cinasa de las cadenas ligeras de miosina es regulada por el calcio intracelular, AMP y GMP cíclicos (cAMP y cGMP). Los agentes uterotónicos actúan por aumento de la concentración de calcio intracelular e inhibición de adenilciclase y guanilato ciclase, en tanto que los tocolíticos actúan disminuyendo el calcio intracelular y aumentando la producción de cAMP y cGMP.

El calcio tiene un efecto estimulante de la actividad de MLCK. Se une a la calmodulina y la activa, y el complejo calcio-calmodulina se une a MLCK, lo que permite a la enzima fosforilar las cadenas cortas de miosina, producir ATP y la contracción muscular. Por el contrario, Chez (1995) dice que el cAMP tienen un efecto inhibitorio de la actividad de MLCK, compuesto que activa a la enzima proteincinasa A, que fosforila y en un momento dado inactiva a MLCK, lo que también inhibe la contracción muscular. Todas las contracciones miométricas son inhibidas por la activación del sistema de cAMP, independientemente de la vía usada para lograr concentraciones intracelulares altas de calcio.

La concentración intracelular de calcio aumenta como resultado de su entrada a través de los conductos específicos del ion o por liberación de cúmulos intracelulares en el retículo endoplásmico. Los conductos del calcio son estructuras proteínicas que pueden ser reguladas por el voltaje o un agonista. Son inhibidos por el magnesio y bloqueadores de los conductos del calcio, como la nifedipina. Los conductos regulados por el voltaje se activan por despolarización del potencial de membrana. Los que dependen de agonistas no están bien definidos y requieren mayor aislamiento y caracterización.

Fletcher (1993) reporta que un aumento de la concentración intracelular de cAMP o cGMP inhibe la liberación de calcio del retículo endoplásmico, aminora la actividad de MLCK y causa el cese de las contracciones miométricas. La concentración de cAMP se modifica a través de los receptores de membrana específicos para agentes B-adrenérgicos, relaxina y prostaciclina, en tanto que el principal estímulo para la producción de cGMP es el óxido nítrico.

MADURACIÓN CERVICOUTERINA

El cuello uterino está constituido por fibras musculares lisas y tejido conectivo fibroso. El componente celular del tejido conectivo es el fibroblasto y la matriz extracelular o sustancia fundamental es formada por productos secretados por éste, a saber, colágena, glucosaminoglucanos y glucoproteínas.

Sin embargo, la colágena se dispone en microfibrillas, fibrillas y fibras estrechamente agregadas.

Los glucosaminoglucanos son unidades repetitivas de hexosaminas o ácido urónico unidas. Sulfato de condroitina, dermatansulfato y queratansulfato contienen azufre en tanto que hialuronato y condroitina son glucosaminoglucanos no sulfatados. El hialuronato tiene alto peso molecular y da una calidad laxa al tejido conectivo. Los glucosaminoglucanos se unen a las glucoproteínas para formar grandes moléculas conocidas como proteoglucanos.

Fuentes (1995) Durante el embarazo, y particularmente en el trabajo de parto, el cuello uterino sufre cambios notorios en su aspecto físico, características histológicas y composición bioquímica. Esos cambios son un componente indispensable del proceso del parto y se conocen como maduración cervicouterina. El viejo concepto de que ésta es producida por las contracciones uterinas es incorrecto. Se sabe hoy que el mecanismo de maduración cervicouterina implica una serie de sucesos bioquímicos diferentes de los encargados de la activación miometrial y similares a los observados en la inflamación tisular.

En etapas avanzadas del embarazo, Hadi (2000) reporta que el contenido de agua del cuello uterino aumenta y éste es invadido por neutrófilos, macrófagos, células cebadas y otras, que tienen posibilidad de liberar citocinas inflamatorias, como las interleucinas 1 B y 8. Tales citocinas estimulan la producción de metaloproteinasas, que causan disociación y dispersión de los haces de colágena, fragmentación de ésta y disminución de su contenido. También hay cambios en la

actividad de los fibroblastos, con mayor producción de glucosaminoglucanos, en particular ácido hialurónico, y menor secreción de colágena.

Arias (2000) reporta que existen pruebas sólidas que indican que las hormonas esteroideas sexuales son importantes en la regulación de la maduración cervicouterina. Una de las pruebas más notorias es que la administración de antagonistas del receptor de progesterona induce la maduración cervicouterina en todas las especies estudiadas hasta ahora, incluyendo la humana. El efecto de antagonistas del receptor de progesterona para inducir maduración cervicouterina no es impedido por inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Por el contrario, los estrógenos estimulan la fragmentación de colágena in vitro, un efecto que es bloqueado por la progesterona, y las mujeres con deficiencia de sulfatasa placentaria tienen cifras bajas de estrógenos circulantes y no sufren maduración del cuello uterino a término.

No se ha determinado el desencadenante del inicio de los sucesos bioquímicos que conducen a la maduración cervicouterina, que estimularía la actividad de fibroblastos con aumento de la secreción de glucosaminoglucanos, atracción quimiotáctica de leucocitos y macrófagos y aceleración de la producción de metaloproteinasas por éstos y los fibroblastos. El óxido nítrico (NO) pudiera participar en el proceso de maduración cervicouterina y ser el mediador de la serie de sucesos de inflamatorios que induce vasodilatación local, aumenta la permeabilidad vascular y estimula la infiltración leucocítica. Sehdey (2000) reporta que el óxido nítrico también puede regular la actividad de las metaloproteinasas encargadas de la fragmentación de colágena e inducir producción de prostaglandinas por estimulación de la actividad de la ciclooxigenasa. Son pruebas sólidas que apoyan esta aseveración, el que la producción de NO aumente en el cuello uterino de ratas a término y pretérmino con trabajo de parto y que los donadores de NO aplicados al cuello uterino humano son capaces de inducir su maduración.

FARMACOCINÉTICA DE LA OXITOCINA

Arias (2000) describe que la concentración plasmática de oxitocina es similar durante el embarazo y las fases latente y activa del trabajo de parto; sin embargo, ocurre un incremento significativo durante la última parte del segundo periodo del trabajo de parto. La concentración máxima de oxitocina durante el trabajo de parto se encuentra en sangre del cordón umbilical, lo que indica que hay una producción considerable por el feto. La oxitocina endógena se secreta de manera pulsátil durante el trabajo de parto espontáneo, hecho que se refleja en la notoria variabilidad observada en las mediciones de la concentración de oxitocina plasmática materna minuto a minuto. La administración pulsátil de oxitocina para simular el tipo fisiológico de estimulación uterina ha causado un uso mucho menor del fármaco para lograr el parto vaginal en comparación con el método de inyección continua.

Se puede administrar oxitocina por cualquier vía parenteral y también se absorbe de las mucosas nasal o bucal. Cuando se administra por vía oral, la oxitocina es rápidamente inactivada por la tripsina, según Gemund (2004). Se usa casi de modo exclusivo la vía intravenosa para estimular al útero de la embarazada, debido a que permite una medición precisa de la cantidad aplicada y su interrupción relativamente rápida cuando ocurren efectos secundarios.

Una vez absorbida, la oxitocina se distribuye en el líquido extracelular y no se une a proteínas. Se requieren 20 a 30 minutos para que la oxitocina alcance una concentración estable en plasma. Por tanto, es innecesario y potencialmente lesivo adoptar intervalos menores de 30 minutos para aumentar la cantidad del medicamento durante la inducción o conducción del trabajo de parto. Los intervalos más breves pueden disminuir la duración de la inducción del trabajo de parto, pero tienen más probabilidad de vincularse con hiperestimulación uterina y sufrimiento fetal.

Una administración intravenosa continua de oxitocina produce aumento lineal en la concentración plasmática, que llega al máximo en casi 40 minutos. El tiempo necesario para lograr una respuesta uterina depende de la dosis y varía de

14 a 60 minutos cuando la utilizada es de 1 a 16 mU/minuto. Casi 45% de los pacientes requiere 2.5mU/minuto; 45% de 2.5 a 5 mU/minuto. Y 10%, más de 5.

La vida media de la oxitocina es de 10 a 12 minutos. Su tasa de depuración metabólica es similar en varones y mujeres con o sin embarazo: 20 a 27 ml/kg/minuto. La similitud de la tasa de depuración metabólica entre varones y mujeres embarazadas es sorprendente, en vista del gran incremento que ocurre durante la gestación de la concentración plasmática de aminopeptidasa de leucina, una enzima capaz de hidrolizar la oxitocina, lo que sugiere que factores diferentes a esa enzima se encargan de la fragmentación de la hormona, según How (2000).

FARMACODINAMICA DE LA OXITOCINA

El mejor mecanismo conocido del efecto estimulante de la oxitocina sobre la contractilidad miometrial es por aumento de la concentración intracelular de calcio, que se logra por liberación del depositado en el retículo endoplásmico y mayor ingreso de calcio extracelular. La actividad de la oxitocina es mediada por receptores específicos de membranas que se acoplan a proteínas transductoras y efectoras, que llevan la información al interior de la célula. El transductor de la oxitocina es la proteína G. El complejo receptor de oxitocina es la proteína de unión al guanositri-fosfato (GTP) o proteína G. El complejo receptor de oxitocina-proteína G estimula a la fosfolipasa C (PLC), que hidroliza selectivamente el fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP₂) para generar inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y 1,2-diacilglicerol. El IP₃ produce liberación de calcio del retículo endoplásmico que aumenta la concentración citoplásmica del ion. O'brien (1995) reporta que el aumento de la concentración de calcio intracelular producto de la liberación del ion del retículo endoplásmico no es suficiente para una activación completa del mecanismo contráctil miometrial y se requiere calcio extracelular para una acción adecuada de la oxitocina. Según Leppert (1995) en ausencia del calcio intracelular,, la respuesta de las células miometriales a la oxitocina disminuye y se pierde su patrón rítmico. Por tanto, además de promover la liberación de calcio del

retículo endoplásmico, el complejo oxitocina proteína G causa cambios conformacionales en los conductos (canales) del calcio regulados por el voltaje, sea de manera directa o por un efecto mediado por IP₃, que permite el ingreso de calcio intracelular. El efecto de la oxitocina sobre el ingreso del calcio extracelular a la célula miometrial es insensible a la nifedipina.

EL 1,2-diacilglicerol producido después de la hidrólisis de PIP₂ contiene predominantemente ácido araquidónico en la posición del segundo carbono. Puede reciclarse a PIP₂ o fragmentarse a través de las lipasas de diacilglicerol y liberar ácido araquidónico, que estará a la disposición para su metabolismo en eicosonoides. El diacilglicerol también puede ejercer una retroalimentación negativa en ese proceso, por activación de la proteincinasa C (PCK), que fosforila y aumenta la actividad de la 5-fosfatasa, que inactiva a IP₃.

Shetty reporta que la oxitocina puede estimular contracciones uterinas por mecanismo independientes de la concentración del calcio intracelular. Se ha observado que la concentración plasmática de las prostaglandinas E (PGE) y F (PGF) aumenta durante la administración de oxitocina, que también estimula la producción de PGE y PGF en la decidua humana, hallazgos que sugieren la existencia de una interacción positiva entre la oxitocina y las prostaglandinas, además de su acción uterotónica independiente, y es posible que sea necesaria la liberación prostaglandinas por la oxitocina para que las contracciones uterinas se tornen totalmente eficaces durante el trabajo de parto. Estudios recientes han demostrado que la oxitocina induce la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX-II) para producir la misma liberación sostenida de prostaglandinas hacia las células miometriales. Aunque no se ha aclarado por completo el mecanismo de esta interacción, tal vez incluya la activación de una vía de proteincinasa activada por un mitógeno (MAPK) .

RECEPTORES DE OXITOCINA

La concentración del receptor miometrial de oxitocina (OTR) es el paso limitante de la actividad de la hormona. El OTR está constituido por 388

aminoácidos y pertenece a la clase más grande de receptores y diversa desde el punto de vista funcional, los que median sus efectos por unión a las proteínas de unión al nucleótido guanosina o proteínas G. Característicamente, los receptores que actúan a través de proteínas G tienen siete regiones transmembrana y asas extra e intracelulares, que son determinantes críticos de su función. La región N terminal del receptor es extracelular y tienen varios sitios de glucosilación. El extremo carboxílico es intracelular y tiene varios sitios de fosforilación. Hay receptores oxitocina en tejidos diferentes al útero, como hígado, páncreas, glándulas mamarias y endometrio.

La mayor parte de los estudios ha indicado, no obstante, que hay sólo un tipo de OTR, ausente del miometrio fuera del embarazo. Aparece en células miometriales cerca de las 13 semanas de gestación y aumenta en concentración hasta el término, cuando hay una quintuplicación de ésta en comparación con la del útero no grávido. No hay aumento en el número de OTR durante el trabajo de parto, cuya distribución en el útero humano muestra un gradiente descendente pronunciado, en el que su concentración en el segmento uterino inferior, el istmo y el cuello uterino es mucho menor que en el fondo. La concentración de OTR es regulada por vía hormonal. El tratamiento con estradiol aumenta la concentración miometrial de OTR en tanto que la progesterona tiene el efecto opuesto.

PROTEINA G TRANSDUCTORA

Las proteínas G están vinculadas con la membrana y constituida por tres subunidades denominadas alfa, beta y gama. Hay múltiples subunidades alfa G que se agrupan en subfamilias (G1, Gq, G12) con base en su composición de aminoácidos. Cuando el receptor interactúa con la proteína G, se libera el GDP unido a ella y es sustituido por una molécula de GTP. La proteína G unida al GTP constituye la forma activada, capaz de estimular un sistema efector. Hay varios sistemas efectores que pueden activarse por las proteínas G e incluyen adenilciclase, guanilciclase (GC), fosfodiesterasas y conductos de calcio y

potasio. El papel mejor conocido de la proteína G en el mecanismo de acción de la oxitocina es el acoplamiento del complejo receptor oxitocina a la enzima efectora PLC. Hay vías para la activación de PLC por la proteína G transductora que se han identificado por su sensibilidad in vitro a la toxina de *Bordetella pertussis*.

FOSFOLIPASA C

Hay varias isoformas de PLC unidas a membrana e intracelulares. La isoenzima B1 (PLCB) vinculada con la membrana celular es específica para la actividad de hidrólisis de PIP₂. La activación de PLCB depende de la concentración del complejo receptor-oxitocina-proteína G. La activación de la fosfolipasa C no es similar desde el punto de vista cuantitativo para todos los agonistas de la contracción miométrial, lo que sugiere que cada sistema de proteína G receptor controla una cierta fracción de la actividad celular total de PLC. La estimulación de PLC por el complejo oxitocina-proteína G es inhibida por c AMP. Esta inhibición tal vez es causada por interferencia del acoplamiento entre proteína G y PLC.

BIOSÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas son moléculas encargadas de múltiples reacciones subcelulares fisiológicas que actúan como intermediarias en varios procesos patológicos y son de importancia fundamental en muchos aspectos de la reproducción humana. Su biosíntesis es limitada por la actividad de la enzima ciclooxigenasa del ácido araquidónico (COX) que cataliza la transformación de dicho ácido en prostaglandina G₂ y la reducción subsiguiente de ésta a prostaglandina H₂.

Hay dos isoformas de COX, COX-I es un producto de un gen que se expresa bajo condiciones fisiológicas normales y no cambia después de la estimulación celular, COX-II es una enzima inducible que aparece después de la

llegada de señales extracelulares a las células. Datos recientes han sugerido que las prostaglandinas generadas por tejidos intrauterinos durante el trabajo de parto son producto de un aumento de la expresión de la isoforma COX-II.

También se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de COX-II retrasa el inicio del trabajo de parto en animales tratados con endotoxinas. Esto sugiere que los inhibidores específicos de COX-II pueden ser eficaces como agentes tocolíticos, sin efectos secundarios fetales o maternos.

FARMACOCINÉTICA DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas E y F pueden administrarse y son absorbidas por cualquier vía. Su administración intravenosa produce efectos secundarios significativos y tiene un estrecho margen terapéutico.

La aplicación oral de PGF también se acompaña de efectos secundarios significativos. La prostaglandina E se absorbe rápidamente cuando se deglute o administra de modo sublingual, pero también tiene efectos secundarios significativos. Se prefiere la vía vaginal o intracervical de administración de PGE por su baja incidencia de efectos secundarios.

Las prostaglandinas en solución intravenosa se unen de manera rápida y extensa a proteínas. Las prostaglandinas E y F son fragmentadas de modo extenso en el hígado y los pulmones. La vida media plasmática de PGF_{2a} y PGE₂ es menor de un minuto y de dos a cinco minutos, respectivamente. Son convertidas en derivados 15-ceto por actividad de la enzima 15-hidroxi deshidrogenasa de prostaglandinas. Los derivados 15-ceto se convierten en compuestos 13,14-dihidro-15ceto, que sufren β y ω -oxidación para transformarse en una amplia variedad de productos que se excreta en la orina, según Sánchez (2000).

La concentración plasmática de 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina F_{2a} (PGFM), un compuesto más estable que el principal metabolito circulatorio de PGF, se ha usado para estudiar variaciones normales y experimentales de PGF

durante el embarazo, trabajo de parto y el parto. Esos estudios han demostrado que la concentración plasmática de PGF cambia poco durante el embarazo, pero aumenta significativamente en el trabajo de parto, tanto a término como pretérmino.

En años recientes, el misoprostol, un derivado de PGE, se ha usado ampliamente en embarazadas para maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto. Originalmente fue diseñado para tratamiento de úlceras gástricas secundarias a la administración de antiinflamatorios no esteroides.

Cuando se administra por vía oral, el misoprostol se absorbe con rapidez y se une de manera extensa a proteínas plasmáticas. Cuando se aplica por vía vaginal, se alcanzan cifras plasmáticas máximas más lentamente (80 ± 27 min) que por vía oral (34 ± 17 min) y se sostienen durante hasta cuatro horas.

Las diferencias de biodisponibilidad y actividad máxima entre la administración oral y vaginal del misoprostol tal vez se deban al paso hepático obligatorio con la administración oral, pero no con la vaginal. Estas diferencias también se reflejan en el efecto de contractilidad uterina logrado con la aplicación oral y vaginal, Sánchez (2000). El misoprostol es desesterificado a ácido misoprostólico, el compuesto biológicamente activo. El ácido sufre B y gama-oxidación y, en un momento dado, se transforma en metabolitos que se eliminan en la orina y las heces.

FARMACODINAMICA DE LAS PROSTAGLANDINAS

Prostaglandina F, PGE y misoprostol tienen actividad uterotónica. La prostaglandina E es un agente uterotónico más específico que PGF, y también tienen efecto sobre el cuello uterino. El misoprostol parece tener más efecto sobre el cuello uterino que PGE. A semejanza de la oxitocina, PGE, PGF y misoprostol interactúan con receptores específicos de membrana; sin embargo, el mecanismo de acción de oxitocina y prostaglandinas es diferente a nivel posreceptor. Las

prostaglandinas tienen también efectos en el miometrio y el cuello uterino, en tanto que la actividad de la oxitocina se limita al primero.

RECEPTORES DE PROSTAGLANDINAS E Y F

A diferencia de la oxitocina, se encuentran receptores de PGE y PGF en úteros con o sin embarazo. Hay ocho tipos y subtipos de receptores de PG, que incluyen a los de tromboxano A₂, prostaciclina, PGF y PGD, y cuatro subtipos de PGE (EP1, EP2, EP3, EP4). Dichos receptores son codificados por diferentes genes y se han expresado en células en cultivo; se han caracterizado sus propiedades de unión y vías de transducción. Se acoplan a las proteínas G y los complejos receptor-proteína G a su vez lo hacen con diferentes sistemas efectores. Los receptores son específicos de la estructura anular del pentano, pero no distinguen cambios en la cadena de ácidos grasos de la molécula.

Originalmente se pensó que la concentración de receptores miometriales de PG no aumentaba durante etapas avanzadas de la gestación. Sánchez (2000) demostró que tanto los receptores de PGE, como los PGF aumentan en el miometrio al inicio del trabajo de parto. Este aumento de la concentración de receptores no es evidente, a menos que se inhiba su producción endógena por indometacina.

El receptor de PGF se expresa principalmente en células luteínicas. Tiene 362 aminoácidos dispuestos en siete segmentos helicoidales transmembrana hidrofóbicos, característicos de los receptores unidos a la proteína G. Tienen un solo sitio de unión. El receptor de PGF tiene un alto grado de homología en diferentes especies de animales, que es más evidente en las regiones transmembrana, en particular el asa VII.

Hay cuatro subtipos de receptores de PGE que se acoplan a las dos vías efectoras principales que llevan a un aumento del calcio intracelular y a la contracción muscular (EP1), a la estimulación del sistema de la adenilciclase que lleva a la relajación muscular (EP2 y EP4) y a su inhibición, que lleva a la contracción muscular (EP3). Por ese motivo, la PGE puede ser estimulante a las dosis menores e inhibidora a grandes dosis en experimentos in Vitro.

La distribución de receptores de PGE es diferente entre tejidos diversos: EP2 se expresa principalmente en bazo, pulmón y testículo, EP3 en hígado y riñón, EP1 en tejido muscular y EP4 es el de expresión más ubicua. Hay receptores de PGE en el cuello uterino, pero su concentración es menor que en el miometrio. Las citocinas inflamatorias estimulan la expresión del receptor del EP1 por las membranas amnióticas. El ácido misoprostol, forma activa del misoprostol, se une a los receptores EP3 y EP4.

Los receptores de prostaglandinas E y F varían en la afinidad por sus sustratos. En el miometrio humano, los receptores de prostaglandinas tienen 10 veces más afinidad por PGE que por PGF y tanto PGE1 como PGE2 tienen mayor afinidad por el receptor de PGF2a que la PGF2a misma. Parece que los receptores de alta afinidad son conductos del calcio que permiten la entrada del ion a concentraciones relativamente bajas de PE y PF, sin datos de activación de PCL, en tanto que los receptores de baja afinidad actúan a través de la vía del inositol PIP2-IP3 y se activan a concentraciones altas de PE y PF. La existencia de diferentes receptores de PGE con afinidades, sistemas efectores y distribución en órganos diversos, explica la variación y a veces los efectos de autooposición de PGF, sobre el músculo liso y otros tejidos.

PROTEINAS G Y PROSTAGLANDINAS E Y F

Sánchez (2000) reporta que las prostaglandinas F y E se acoplan con proteínas G específicas. A dosis bajas de PGE y en presencia de concentraciones normales de calcio extracelular, el calcio intracelular aumenta sin datos de activación de PLC. Este efecto es resistente a la toxina de *Bordetella pertussis*, lo que indica que es mediado por una proteína Gq. A dosis alta, PGE, activa MLCK y también la producción de cAMP, efectos sensibles a *Bordetella pertussis*, que indican mediación por la proteína G.

SISTEMAS EFECTORES DE PROSTAGLANDINAS E Y F

El conocimiento del mecanismo de acción posreceptor de las prostaglandinas como agentes uterotónicos es aún incompleto. A semejanza de la oxitocina, aumenta la concentración del calcio intracelular, pero el mecanismo es incierto. En células miometriales humanas, PGE y PGF a concentraciones fisiológicas no tienen efecto sobre PLC. Tal vez estos compuestos producen un ingreso del calcio extracelular por efecto directo sobre conductos de calcio regulados por el voltaje. En concentraciones suprafisiológicas y en presencia del calcio extracelular, las prostaglandinas activan PLC. La estimulación de la actividad de PLC simplemente puede ser producto de una alta concentración de calcio intracelular, más bien que un efecto directo sobre PLC del complejo receptor de prostaglandina-proteína G.

DIFERENCIAS ENTRE EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA OXITOCINA Y LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA CONTRACTILIDAD UTERINA

Las prostaglandinas y la oxitocina tienen en común una potente actividad uterotónica producto de su efecto de aumento del calcio intracelular y activación de MLCK. El ingreso de calcio producido por las prostaglandinas es tal vez causado por interacción con conductos del calcio, diferente al mecanismo de la oxitocina que aumenta la concentración del calcio principalmente por activación de la vía de PLC-inositol. Otra diferencia entre oxitocina y prostaglandinas es que se requiere calcio extracelular para la inducción de contracciones musculares uterinas por PE Y PF, pero no por oxitocina. También la concentración máxima de calcio intracelular producida por oxitocina es mayor que la ocasionada por prostaglandinas. En cultivos de células miometriales humanas, la estimulación por prostaglandinas aumenta el calcio de 100 a 350 nmol/L, en tanto que la oxitocina

fácilmente lo hace hasta 800 nmol/L. Sin embargo, el aumento de calcio inducido por prostaglandinas está dentro de los límites requeridos para la fosforilación máxima de MLCK.

PROSTAGLANDINAS Y MADURACIÓN CERVICOUTERINA

No se ha definido el mecanismo de acción molecular de las prostaglandinas en el cuello uterino. Se han identificado receptores de prostaglandinas en el cuello uterino, que produce PGE1, PGE2 y PGF, con un aumento cerca del término. El tratamiento del cuello uterino con PGE2 causa disminución de la concentración de colágena, pero este puede ser un efecto indirecto, porque no se ha demostrado claramente la capacidad del compuesto para aumentar la actividad de la colagenasa. Las prostaglandinas pueden ejercer sus efectos sobre el cuello uterino al regular la actividad de fibroblasto y, por tanto, controlar las propiedades biofísicas y bioquímicas de la matriz extracelular. Hay pruebas morfológicas a favor de esa proposición, y los fibroblastos cervicouterinos en mujeres tratadas con prostaglandinas sufren cambios morfológicos similares a los que ocurren en el momento del trabajo de parto. También, las prostaglandinas son capaces de inducir la producción de ácido hialurónico por los fibroblastos cervicouterinos, lo que aumenta la hidratación y modificación de la composición de glucosaminoglucanos/ proteoglucanos. Las prostaglandinas también pueden actuar como agentes quimiotácticos, al promover la infiltración de leucocitos y macrófagos en el estroma cervicouterino, según Dadi (2004).

Esas células inflamatorias son la fuente de enzimas de fragmentación específicas que causan los cambios en la matriz extracelular vinculados con la maduración.

MISOPROSTOL PARA LA INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO

La inducción del trabajo de parto cuando se realiza en una mujer con cuello uterino inmaduro suele dar lugar a uno prolongado y difícil. Las inducciones fallidas que requieren cesárea son frecuentes en ese contexto. La oxitocina y las prostaglandinas (PG) son los agentes farmacológicos más usados para la inducción del trabajo de parto. Aunque se acepta ampliamente la administración de oxitocina en solución como método de inducción eficaz y segura del trabajo de parto, su éxito depende mucho del estado del cuello uterino al inicio del procedimiento. Por tanto, a menudo se aplican agentes de maduración cervicouterina a mujeres con cuellos desfavorables antes de iniciar la administración de oxitocina. Las prostaglandinas de una diversidad de clases, dosis y vías de aplicación han sido ampliamente estudiadas como alternativas de la oxitocina. La inducción del trabajo de parto con PG ofrece la ventaja de promover la maduración cervicouterina y contractilidad miometrial. Una desventaja de las PG es su capacidad de inducir contractilidad uterina excesiva, que aumenta la morbilidad perinatal .

El misoprostol, un análogo sintético de la prostalandina E1(PGE), es un citoprotector gástrico disponible en el mercado en Estados Unidos desde 1988 para la prevención de úlceras pépticas. Los primeros estudios realizados en el extranjero a finales del decenio de 1980 y principios del de 1990 demostraron que la administración oral de misoprostol produce contracciones uterinas en etapas tempranas del embarazo. Estudios subsiguientes efectuados en varios países y en Estados Unidos mostraron que el misoprostol intravaginal puede interrumpir embarazos del primero y segundo trimestres. Diversos estudios con testigos publicados han señalado que el misoprostol es un agente eficaz para la maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto en pacientes a término. Un metaanálisis de los primeros ocho estudios mostró una tasa muy disminuida de cesáreas en pacientes con inducción por misoprostol. Además, su uso se vinculó con un intervalo más breve hasta el parto vaginal y un mayor porcentaje o de

partos en 24 horas. No se encontraron efectos adversos perinatales o maternos; sin embargo, la muestra del metaanálisis no fue suficiente para mostrar cambios significativos en resultados adversos, que son raros.

Desde la publicación del primer metaanálisis de los autores Fletcher (1993), se han publicado varios estudios adicionales como el de Mozurkewich (2003) quienes reportan resultados similares. Un amplio número de publicaciones, que incluyen 44 estudios clínicos aleatorios, señalan ahora a la seguridad y eficacia del misoprostol como agente de maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto. Se publicó un metaanálisis como parte de la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas. El que se hayan publicado más de 40 estudios aleatorios en tan sólo ocho años recalca el reconocimiento clínico de la conveniencia que ofrece la inducción del trabajo de parto con misoprostol. Este conjunto de pruebas permite a los obstetras sacar conclusiones en cuanto a la seguridad y eficacia del misoprostol para la inducción del trabajo de parto. En esta revisión sistemática se analizan los datos publicados acerca del uso de misoprostol para maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto.

ESTUDIOS ALEATORIOS DE MISOPROSTOL

Sanchez (2000) reporta 44 estudios clínicos aleatorios prospectivos, que incluyen un total de 5 735 embarazadas (2 791 tratadas con misoprostol y 2 944 con otros fármacos activos o placebo), constituyen la base la revisión sistemática actual. El número base de la revisión sistemática actual. El número de sujetos asignados al grupo de misoprostol en los diversos estudios varió de 17 a 138, con grupos de comparación de tamaño similar por lo general (19 a 138). Veintiuno de los 44 estudios se hicieron en Estados Unidos y el resto en el Caribe, Sudamérica, Europa y Asia. El porcentaje del nulíparas en cada grupo fue similar (p. Ej. 48.7% y 46.4% para misoprostol y los grupos de comparación, respectivamente). Todas las pacientes incluidas en los grupos de comparación, excepto en cinco estudios con testigo que recibieron placebo, recibieron un agente activo: prostaglandina E2

(PGE: dinoprostona) en diversas formas y dosis en 23, oxitocina en 12, sonda de Foley o solución salina extraamniótica en tres y aceite de ricino en uno. En cuatro estudios se administró misoprostol por vía oral en dosis que variaron 50 a 200mg. En 40 estudios se informó el uso de misoprostol intravaginal a dosis de 25 a 200 mg. Esos estudios muestran heterogeneidad en su diseño con respecto a dosis y esquemas de administración de misoprostol, vigilancia fetal por medios electrónicos, puntos finales valorados y fármacos usados para comparación. No todas las pacientes incluidas para inducción del trabajo de parto tenían un cuello desfavorable y lo maduro del mismo varía de un estudio a otro. Estas variaciones en los esquemas y el pequeño tamaño de la muestra de muchos estudios pueden explicar gran parte de la variabilidad en los resultados individuales.

RESULTADOS MATERNOS Y PERINATALES CON EL USO DE MISOPROSTOL

Ninguno de los estudios individuales de valoración de la seguridad del misoprostol para maduración cervicouterina e inducción de trabajo de parto tuvo suficiente potencia estadística para detectar un incremento significativo en resultados perinatales adversos. La potencia resultante de la combinación de los 44 estudios incluidos en esta revisión sistemática aumenta la confianza en cuanto a la capacidad de valorar la seguridad. El número de sujetos estudiados permite una potencia de por lo menos 90% para detectar diferencias en la tasa de ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales (NICU) de al menos 4 puntos porcentuales. También se encontró suficiente potencia (90%) para la detección de al menos una duplicación en la tasa de bajas puntuaciones Apgar a los cinco minutos (o sea 1.4 a 2.8%) según Lo (2003), Wing (2004) y Mckenna (2004).

A diferencia de los otros grupos, las mujeres que recibieron misoprostol para maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto tuvieron el doble de probabilidades de experimentar taquisistolia e hiperestimulación, con estrecho vínculo entre la incidencia de esos trastornos y la dosis de que se administró, Thomas (2003). Sin importar la mayor actividad uterina en el grupo con

misoprostol, la tasa de cesáreas realizadas por anomalías de la frecuencia cardiaca fetal (FHR) fue similar en ambos grupos de estudio.

El intervalo hasta el parto vaginal en las participantes de estudios de revisión varió de 6.9 a 23.2 horas en quienes recibieron misoprostol hasta 8.4 a 29.9 horas en las del grupo de comparación. Las pacientes que recibieron al menos 50 mg tuvieron un intervalo más breve que aquéllas con dosis menores. Ochenta y cuatro por ciento de las que recibieron misoprostol experimentó trabajo de parto activo y sólo 29.4% requirió conducción con oxitocina, en comparación 42% y 66%, respectivamente, en el grupo de comparación. Un porcentaje mucho mayor de pacientes que recibieron misoprostol tuvo parto vaginal en 12 horas. De manera similar 68.1 % de las que recibieron misoprostol tuvo un parto vaginal en 24 horas, en contraposición con 51.5% en el grupo de comparación. El misoprostol para maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto se vinculó con un disminución de casi cinco horas en el intervalo desde la primera dosis hasta el parto. Después de eliminar a las pacientes con nacimiento por vía abdominal, el intervalo entre el inicio de la inducción y el parto vaginal también fue mucho menor en las que recibieron misoprostol.

IMPACTO EN LA TASA DE CESAREAS CON USO DE MISOPROSTOL

La inducción fallida, característica de pacientes con cuello desfavorable, da lugar a una cesárea. Según ello, un propósito principal de la inducción del trabajo de parto es el parto vaginal seguro. Casi todos los estudios individuales y revisiones sistemáticas de valoración de la seguridad y la eficacia de PGE, para maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto no han mostrado disminución significativa de la tasa global de cesáreas.

En la revisión de Mozurkewich, Wing, Gemund y Shetty (2004) ningún estudio aislado mostró influencia significativa desde el punto de vista estadístico del tratamiento con PGE₂, independientemente de la vía de administración, en la incidencia de cesáreas. De manera similar, Owen y colaboradores hicieron una

revisión sistemática de 18 estudios clínicos aleatorizados de 944 pacientes con una sola aplicación de PGE₂ y 867 que recibieron placebo o ningún tratamiento de maduración cervical e inducción del trabajo de parto. No se encontró decremento en la tasa global de cesáreas. Setenta y nueve pacientes con cuello desfavorable se distribuyeron al azar para recibir gel de PGE₂ u oxitocina, aunque el grupo de dinoprostona tuvo menos inducciones fallidas, la administración de esta prostaglandina no se vinculó con una tasa de cesárea menor que la del grupo con oxitocina. Además, Wilson y colaboradores, realizaron un metaanálisis de 12 estudios concluyendo que no existían pruebas suficientes de que la maduración cervical previa a la inducción con prostaglandinas endocervical en gel disminuya la tasa de cesáreas.

MISOPROSTOL ORAL EN COMPARACIÓN CON EL VAGINAL

En numerosos estudios se ha valorado la seguridad y eficacia del misoprostol por vía vaginal para la inducción del trabajo de parto y maduración cervical. A las últimas fechas se publicaron varios estudios de valoración del misoprostol oral, para inducción del trabajo de parto. La vía oral es particularmente atractiva para clínicos que ejercen en los hospitales, donde las normas dictan que esté presente el médico para la administración del misoprostol vaginal. Un agente de inducción oral seguro, eficaz, barato y bien tolerado sería atractivo para la paciente y proveedores de la atención de la salud.

Witter y cols. (2000) compararon la eficacia de misoprostol oral como agente de maduración cervicouterina en 80 pacientes con ruptura prematura de membranas. Se distribuyeron al azar las pacientes para recibir 200mcgr de misoprostol por vía oral o placebo. En aquellas que no experimentaron actividad uterina regular, se indujo el trabajo de parto con oxitocina intravenosa 12 horas después de recibir el medicamento vía oral. El intervalo desde la administración del medicamento hasta el inicio del trabajo de parto, la duración del trabajo de parto y el intervalo hasta el nacimiento fueron mucho menores en el grupo con

misoprostol. Los autores concluyeron que la aplicación oral de misoprostol es eficaz para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto en pacientes con ruptura de membranas.

La farmacocinética del misoprostol por vía vaginal ha sido comparada con la vía oral. Wing y cols (1999) encontraron una concentración plasmática máxima 34 minutos después de la dosis y 80 minutos luego de la aplicación via vaginal de 400 mcgr del fármaco, así como una concentración serica prolongada después del tratamiento vaginal.

En un estudio más reciente, el efecto de 400 mcgr de misoprostol sobre el tono uterino fue más rápido y el incremento inicial más pronunciado después de su administración oral. Posterior a la aplicación vaginal, el tono se mantuvo a un nivel superior durante un tiempo mayor.

DOSIS DE MISOPROSTOL

Aunque esquemas de dosificación tan altos como de 200 mcgr han sido motivo de informe de publicaciones, casi todos los autores han usado dosis de misoprostol de 25 a 50 mcgr. Debido a la mayor incidencia de efectos uterotónicos, algunos autores han recomendado no usar dosis mayores a 25 mcgr, sin embargo, los datos que constituyen las bases de esa recomendación son limitados. Aunque las pruebas con las que se cuenta sugieren tanto dosis de 25 como la de 50 mcgr de misoprostol son adecuadas, los autores concuerdan en que se requieren más estudios prospectivos grandes para definir un esquema de dosificación óptimo.

INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO CON MISOPROSTOL EN PACIENTES CON CESAREA PREVIA

Según Chez (1995), Arias y Sánchez (2000) en las pacientes con antecedentes de cesara, la incidencia de ruptura uterina es mayor con trabajo de parto inducido que con el espontáneo (0.65% vs 0.4%).

Se han publicado 12 estudios con misoprostol y cesárea previa para maduración cervical e inducción del trabajo de parto. De 355 pacientes incluidas en esos estudios, 16 (4.5%) tuvieron ruptura uterina.

Debido a la escasees de datos, faltan pruebas suficientes a partir de los cuales valorar los riesgos y beneficios del misoprostol y otras prostaglandinas para inducir el parto en mujeres con cicatriz uterina previa. Se requieren de estudios aleatorios con testigos para valorar los resultados, incluyendo tasas de parto vaginal, intervalo hasta el parto y numero de inducciones fallidas.

OXITOCINA PARA INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO

La inducción del trabajo de parto con oxitocina es uno de los procedimientos mas comunes en la obstetricia. Tan solo en 1997 se incluyeron 708 151 trabajos de parto con inducción de los Estados Unidos (18.4% del total)

La dosis de oxitocina controlada de manera precisa ha mejorado mucho la atención médica de muchas mujeres. Los avances modernos de la capacidad de detectar dificultades fetales, junto con avances en la atención neonatal, han aumentado la necesidad de inducir el trabajo de parto eficazmente y con seguridad para la madre e hijo.

ESQUEMAS DE INDUCCIÓN CON OXITOCINA

Según Williams (1995) se han comparado opciones en varios estudios en cuanto a aumentos de la dosis de oxitocina y los intervalos entre dichos aumentos.

Las dosis iniciales han variado de 0.5 a 2.0 mU/min y algunas son de hasta 6 mU. Los incrementos de dosis han variado desde tan poco como 1 a 2mU hasta 6, con ajustes para evitar hiperestimulación uterina. Los intervalos entre aumentos han variado de 15 a 40 minutos. En un metaanálisis realizado por Crane (2003) se encontró que los aumentos mayores e intervalos más breves se vinculaban con trabajo de parto más breves y menos corioamnioitis y cesáreas por distocia, pero también mas hiperestimulación. De los estudios clínicos que se han hecho, no ha surgido técnica alguna como claramente preferible. En el último análisis, se deja al clínico varias opciones legítimas de dosificación de oxitocina, pero con una clara necesidad de vigilancia cuidadosa de madre y feto.

También hay gran experiencia institucional disponible para el médico, con la ventaja de que el método se ha aplicado a un gran número de pacientes en un contexto en el que los mismos facultativos observan constantemente los resultados.

Satin y cols. (1992) han informado de gran número de pacientes, donde se comparo un esquema estándar de dosis baja (incremento de dosis de 1 mU/min) con uno flexible de dosis alta (aumento de 6 mU/min, disminución a 3 si ocurría hiperestimulación y todavía más, a 1 mU/min si la hiperestimulación recurría). Con el método de dosis alta, cuando se utiliza para conducción, hubo trabajo de parto más breve, menos cesáreas por distocia y casos de sepsis neonatal, así como de fracasos cuando se usaba para inducción. Sin embargo, se requirieron el doble de cesáreas urgentes por sufrimiento fetal (6% en comparación con el 3%) con régimen flexible de dosis alta. Ocurrió hiperestimulación en 55% de las pacientes que recibieron el esquema flexible de dosis alta y el 42% con el de dosis baja. Los fetos evolucionaron bien con ambos esquemas. En años recientes en dicho hospital, la inducción con oxitocina se ha hecho con un esquema flexible de dosis

altas ajustado para estimulación uterina como se señalo, con incrementos de 6mU/min a intervalos de 40 minutos y una dosis máxima de 42 mU/min.

Considerando que en muchos grandes hospitales se dispone de personal de quirófano, anestesia y pediátrico y a menudo pueden hacerse cesáreas con rapidez, el revisor sugiere que en algunos contextos clínicos mas pequeños se pudieran preferir los esquemas de dosis baja que culminan con menos cesáreas de urgencia, para las que se debe hablar al personal externo.

En otros hospitales, se inicia el goteo de 1 mU/min y se aumenta de modo lineal 1mU/min cada 30 minutos hasta un máximo de 22 mU/min, con amniotomía temprana, a menos que haya contraindicación.

Es tentador especular que conforme las técnicas de maduración cervicouterina se tornan cada vez más eficaces, se administrara oxitocina a pacientes con cuellos maduros y la hiperestimulación sera un problema práctico mas frecuente que el tiempo prolongado de uso de la hormona antes de establecer buenas contracciones, según Sehdey (2000). Si esta tendencia continua, la práctica clínica favorecerá al esquema de dosis baja con menos hiperestimulación.

Se ha descrito también la administración de oxitocina de manera pulsatil, método que tiene la ventaja de simular la secreción natural de la hormona y un menor requerimiento de dosis total. La similitud con la secreción hipofisiaria es fascinante, los avances en ciencias básicas han sido clave para mejorar la atención clínica y la experiencia futura pudiera favorecer el uso de esta técnica.

RIESGOS DE LA OXITOCINA

Según Stubbs (2000) reporta que si se hace necesario el nacimiento, el uso de oxitocina o cualquier otro tipo de inducción del parto tiene riesgos que el clínico debe sospechar con cuidado con los de proceder directamente a una cesárea.

Puede ocurrir hiperestimulación uterina con o sin cambios de la frecuencia cardiaca fetal, su duración suele ser limitada, la recuperación es pronta y el

significado a largo plazo es prácticamente nulo. La combinación de administración intravenosa continua, vida media más breve (3 a 6 minutos) y vigilancia fetal continua permite disminuir la tasa y tal vez se administre terbutalina 0.25 mg, antes de que hayan problemas persistentes. La vigilancia continua de la frecuencia cardíaca fetal es importante, al grado de que si no puede hacerse se debe de abandonar el intento de la inducción. A veces, la vigilancia continua fetal electrónica requiere el electrodo de cuero cabelludo fetal, sobre todo en las obesas, en quienes en mejor de los casos la vigilancia fetal electrónica externa es difícil. Los trastornos hipertensivos del embarazo, en particular, pueden crear circunstancias clínicas en las que la tolerancia fetal del trabajo de parto es marginal, incluso en fase latente.

El intento fallido tal vez es el riesgo aislado más importante de la inducción del trabajo de parto con oxitocina. El riesgo de inducción fallida tiene fuerte vínculo con el grado de de maduración cervical.

La máxima desventaja de la oxitocina en la inducción del trabajo de parto es que actúa muy lentamente, pero su ventaja avasalladora es que puede interrumpirse con rapidez.

Thomas (2003) reporta que la ruptura uterina es una de las complicaciones más temidas del embarazo y ocurre ocasionalmente con o sin cicatriz uterina con o sin uso de oxitocina, y con frecuencia no se puede establecer la causa, aunque de importancia clínica, afortunadamente esta complicación en la actualidad es muy rara. Otros de los riesgos que pueden ser evitables es la hipotensión si se administra por vía endovenosa rápida a diferencia si se realiza de forma lenta y diluida.

La hiponatremia puede ocurrir si se administra con grandes cantidades de soluciones pobres en sodio, complicación que puede ser evitable.

Mayor riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal, de frecuencia incierta y en la actualidad tratable.

III. METODOLOGIA

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer de Querétaro, donde se incluyeron 76 mujeres con embarazos a término quienes presentaban ruptura prematura de membranas, la cual fue corroborada por medio de métodos de colorimetría del pH con papel de nitrazina ó cristalografía. Se excluyeron aquellas pacientes con datos de compromiso fetal, dilatación igual o mayor a 3 centímetros, peso estimado mayor a 4000 gramos u otro dato de desproporción cefalopélvica, peso estimado menor a 2000 gramos, ruptura de membranas mayor a 24 horas a su ingreso, placenta previa o sangrado transvaginal inexplicable, cesárea previa u otra cirugía uterina, evidencia de corioamnioitis y complicaciones maternas incluyendo enfermedad cardíaca, disfunción renal y glaucoma. Se asignaron aleatoriamente a 2 grupos para iniciar la inducción del parto con 2 métodos: misoprostol (grupo 1) y oxitocina (grupo 2). En el grupo 1 se administraron 100 mcgr de misoprostol vía oral con intervalo de 6 horas a una dosis máxima de 200 mcgr. En el grupo 2 se administro oxitocina con régimen de dosis bajas, iniciando con 2 mU/min con incrementos de 2 mU/min a intervalos de 30 minutos. En ambos grupos se llevo vigilancia de la actividad uterina, temperatura, presión arterial, frecuencia cardíaca materna, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca fetal mediante cardiotocografía, registro de la dilatación, borramiento, altura de la presentación horaria por medio de un partograma hasta el nacimiento o hasta la resolución por cesárea. En los casos de hiperestimulación uterina se realizo reanimación fetal intrauterina y de presentar distres fetal se interrumpió el embarazo por la vía indicada. Las pacientes incluidas que aceptaron ingresar al estudio firmaron una hoja de consentimiento informado con los criterios bioéticos para los estudios de investigación.

Los datos recopilados por el instrumento de recolección de datos, fueron ingresados al paquete computacional SPSS versión 10 para el análisis estadístico. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva, con medidas de tendencia central (media), porcentaje y medidas de dispersión (desviación

estándar) así como estadística inferencial con chi-cuadrada para variables cualitativas y t-student para variables cuantitativas con nivel de confianza 95%. Los resultados se plasmaron en cuadros y gráficas con paquete estadístico Excel.

IV. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio del 1 de Junio del 2005 al 31 de Mayo del 2006 se incluyeron a 76 mujeres con ruptura prematura de membranas y embarazos a término que ingresaron en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, fueron divididas en 2 grupos de forma aleatoria, 40 de ellas asignadas al grupo 1 de inducción con misoprostol y 36 al grupo 2 de inducción con oxitocina.

Ambos grupos fueron homogéneos y no presentaron diferencias significativas en cuanto a la edad, paridad, edad gestacional, valoración de bishop, horas transcurridas entre la ruptura de membranas y presentación del trabajo de parto al inicio de la inducción.

El 60% de las mujeres del grupo 1 (n=24) presentaron parto vaginal en comparación con el 69% del grupo 2 (n=25). No existió diferencia estadística ($p>0.05$).

El tiempo promedio transcurrido entre la inducción y el parto fue de 10.75 horas (desviación estándar de 5.69) para el grupo 1 y de 11.80 horas (desviación estándar de 3.88) para el grupo 2 ($p>0.05$).

La incidencia de cesárea en el grupo 1 fue del 40% (n=16) y del 30.6% en el grupo 2 (n=11), con valor de $p>0.05$. Fue más frecuente la indicación de cesárea por sufrimiento fetal en el grupo 1 (n=4) que en el grupo 2 (n=1).

El síndrome de hiperestimulación uterina se presentó en el 10% (n=4) de las mujeres del grupo 1. No se reportó ningún caso en el grupo 2 ($p<0.05$).

La corioamnioitis se presentó en el 7.5% (n=3) de las mujeres del grupo 1 y en el 5.5% del grupo 2 ($p>0.05$).

La valoración apgar menor a 7 puntos al primer minuto fue de 12.5% (n=5) en el grupo 1 y de 5.5% (n=2) en el grupo 2; a los 5 minutos fue mayor a 7 puntos en todos los recién nacidos de ambos grupos

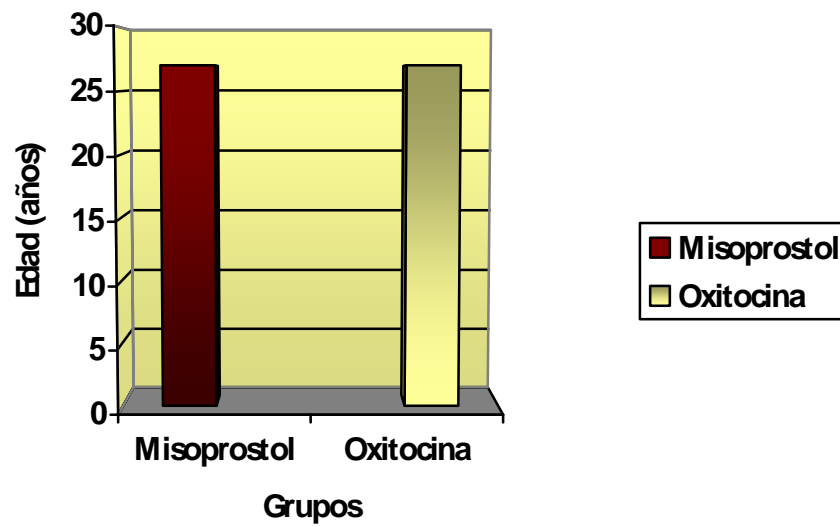
El porcentaje de recién nacidos que ingresaron a unidad de cuidados posnatales (cunero), fue del 22% (n=9) en el grupo 1 y del 16% (n=6) en el grupo 2.

Los resultados antes mencionados se expresan en los siguientes cuadros y gráficas.

Cuadro 1. Edad.

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Valor de p</i>
Edad (años)	27.45	27.13	> 0.05

Gráfica 1. Edad.



$X_1 = 27.45$ DE 6.74

$X_2 = 27.13$ DE 6.75

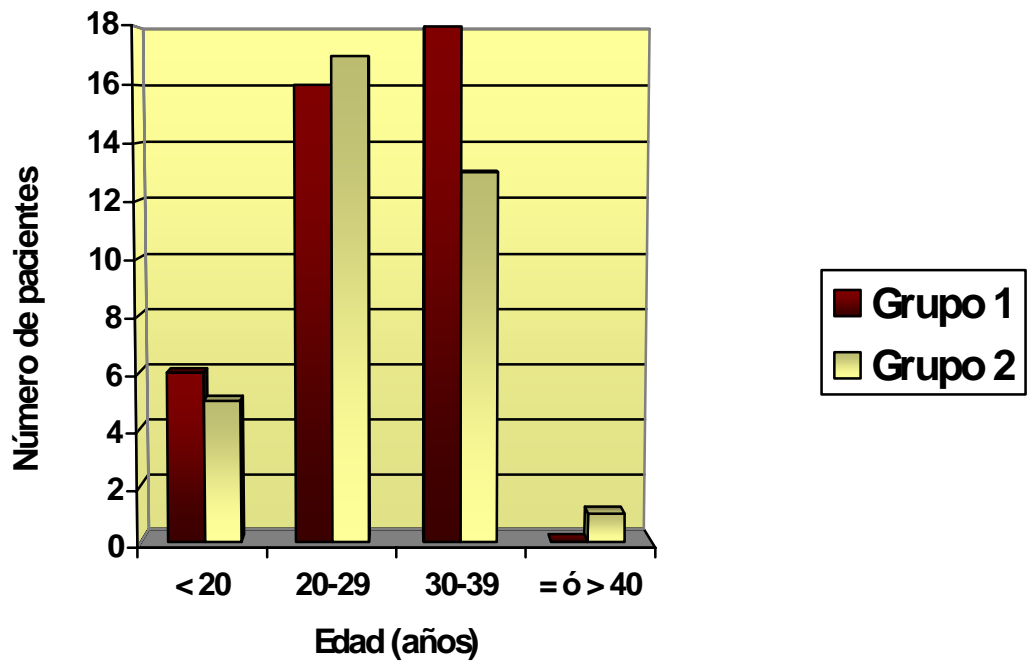
P= 0.05 (t-student)

Fuente: Hoja de datos

Cuadro 2. Rangos de edad.

Edad (años)	< 20	20-29	30-39	40 o más
Grupo 1	6	16	18	0
Grupo 2	5	17	13	1

Gráfica 2. Rangos de edad.

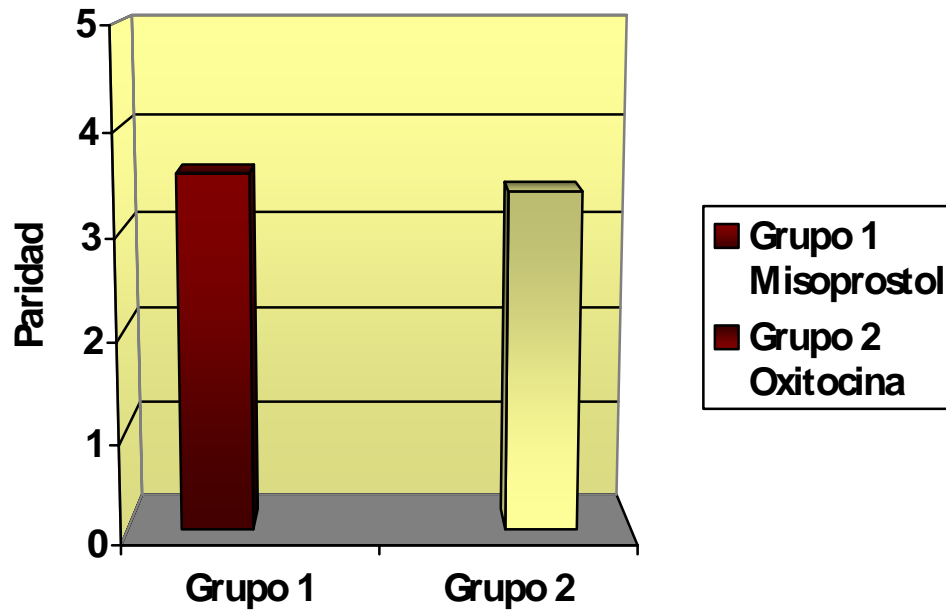


Fuente: Hoja de datos

Cuadro 3. Paridad

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Paridad</i>	3.55	3.38	\gt 0.05

Gráfica 3. Paridad



$X_1 = 3.55$ DE 2.57

$X_2 = 3.38$ DE 2.40

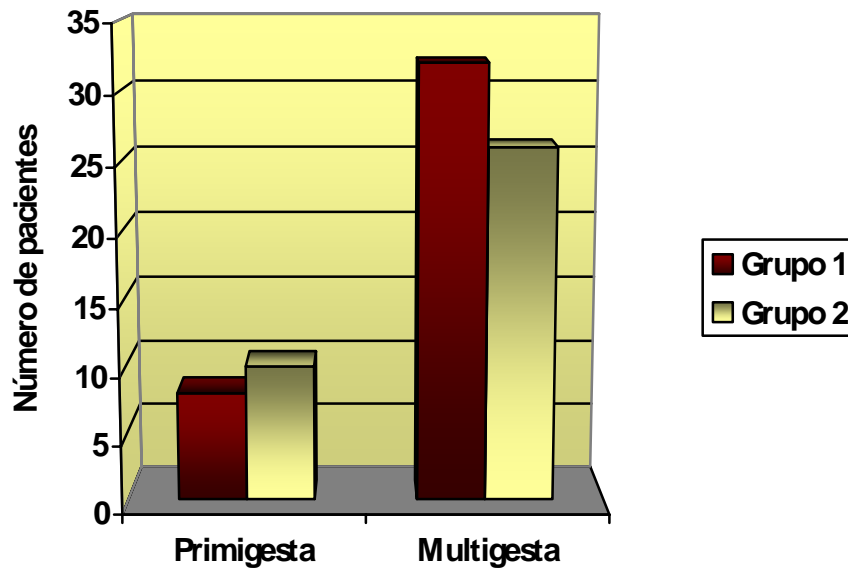
P = 0.05 (t-student)

Fuente: Hoja de datos

Cuadro 4. Primigestas y multigestas

Paridad	Primigesta	Multigesta	Total
Grupo 1	8 (20%)	32 (80%)	40 (100%)
Grupo 2	10 (27.7%)	26 (72.3%)	36 (100%)

Gráfica 4. Primigestas y multigestas

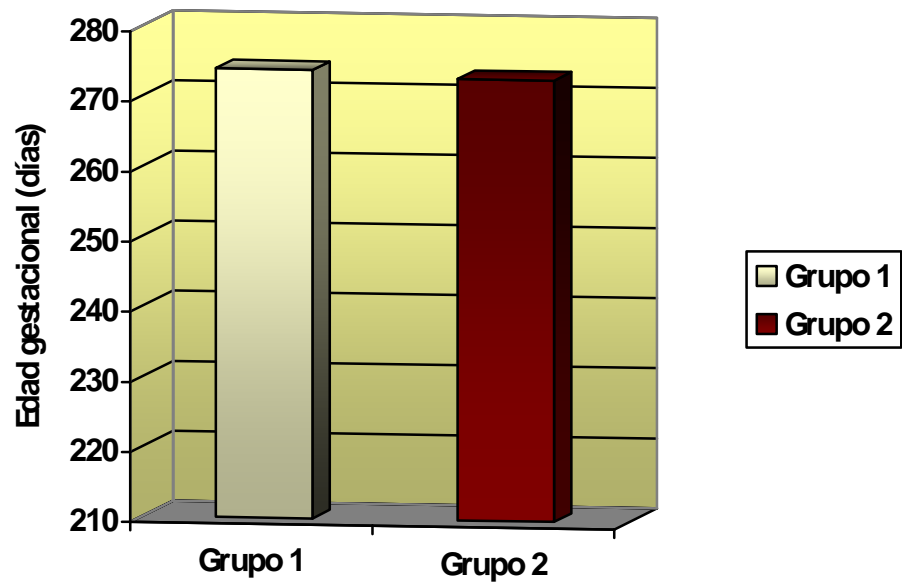


Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 5. Edad gestacional

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Edad gestacional (días)</i>	274	273	>0.05

Gráfica 5. Edad gestacional



$X_1 = 274.15$ DE 7.38

$X_2 = 273.30$ DE 8.41

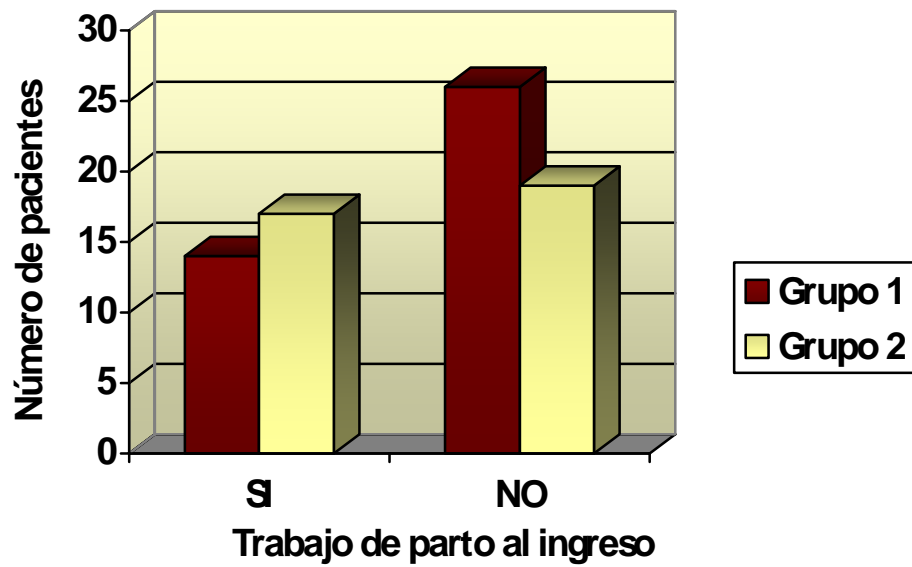
P= 0.05 (t-student)

Fuente: Hoja de datos

Cuadro 6. Trabajo de parto al ingreso

Trabajo de parto	Grupo 1	Grupo 2
SI	14	17
NO	26	19
TOTAL	40	36

Gráfica 6. Trabajo de parto al ingreso



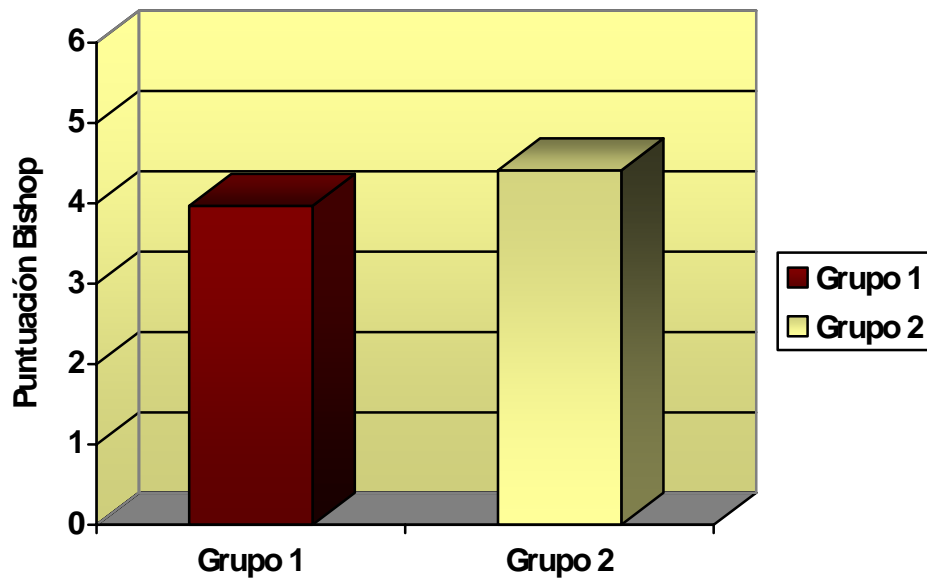
P: > 0.05 (chi cuadrada)

Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 7. Puntuación de Bishop a su ingreso

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Puntuación de Bishop</i>	3.97	4.41	>0.05

Gráfica 7. Puntuación de Bishop a su ingreso



$X_1 = 3.97$ DE 1.49

$X_2 = 4.41$ DE 1.13

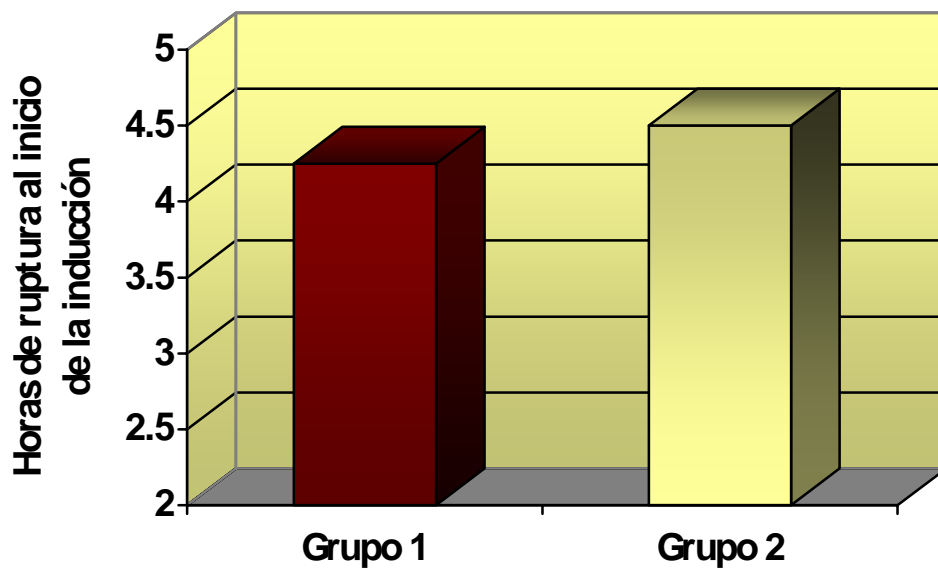
$P = 0.05$ (t-student)

Fuente: Hoja de datos

Cuadro 8. Intervalo de tiempo entre la ruptura y la inducción

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Horas transcurridas entre la ruptura y la inducción</i>	4.25	4.50	> 0.05

Gráfica 8. Intervalo de tiempo entre la ruptura y la inducción



$X_1 = 4.25$ DE 4.44

$X_2 = 4.50$ DE 3.99

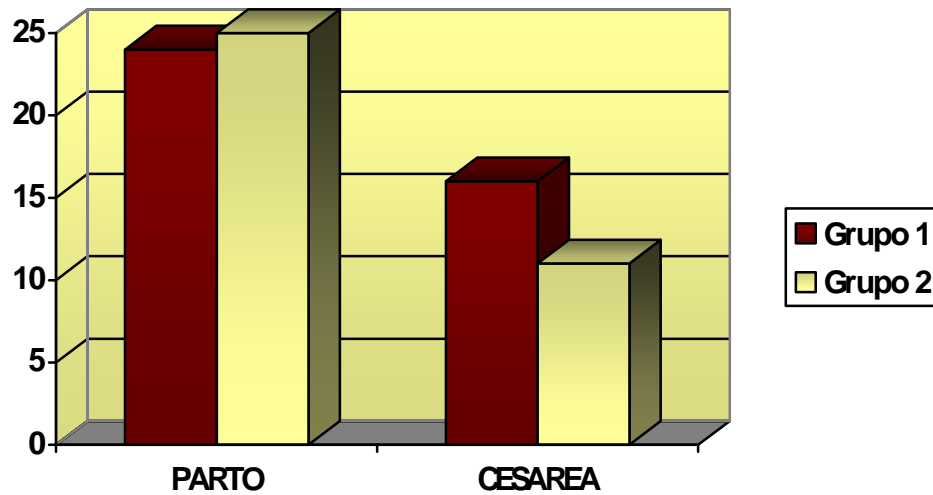
$P = 0.05$ (t-student)

Fuente: Hoja de datos

Cuadro 9. Resolución del embarazo

	<i>Parto vaginal</i>	<i>Cesárea</i>	<i>Total</i>
Grupo 1	24 (60%)	16 (40%)	40 (100%)
Grupo 2	25 (69.4%)	11 (30.6%)	36 (100%)

Gráfica 9. Resolución del embarazo



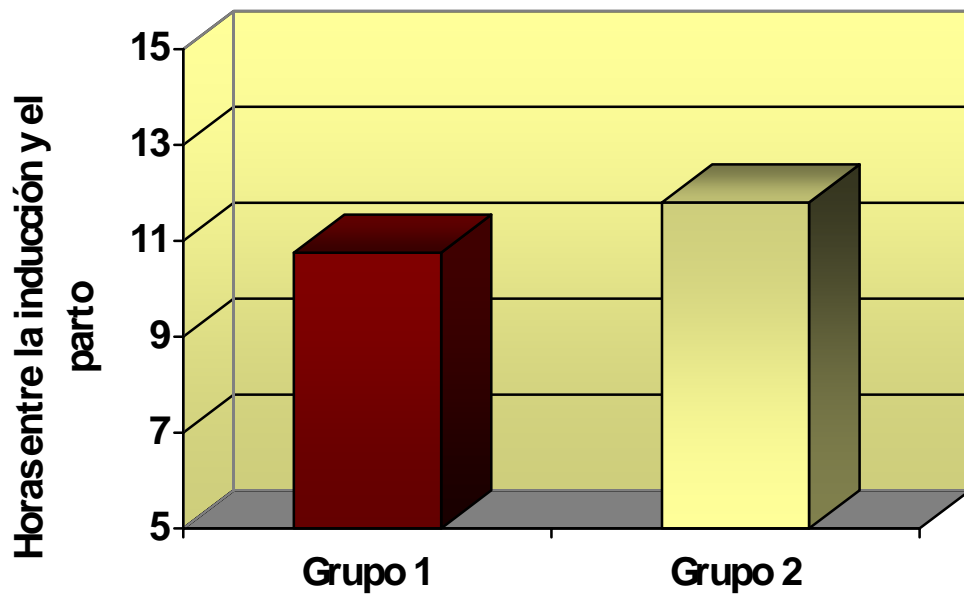
P: > 0.05 (chi cuadrada)

Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 10. Intervalo de tiempo entre la inducción y el parto

	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Horas transcurridas entre la inducción y el parto</i>	10.75	11.80	> 0.05

Gráfica 10. Intervalo de tiempo entre la inducción y el parto



$X_1 = 10.75$ DE 5.69

$X_2 = 11.80$ DE 3.88

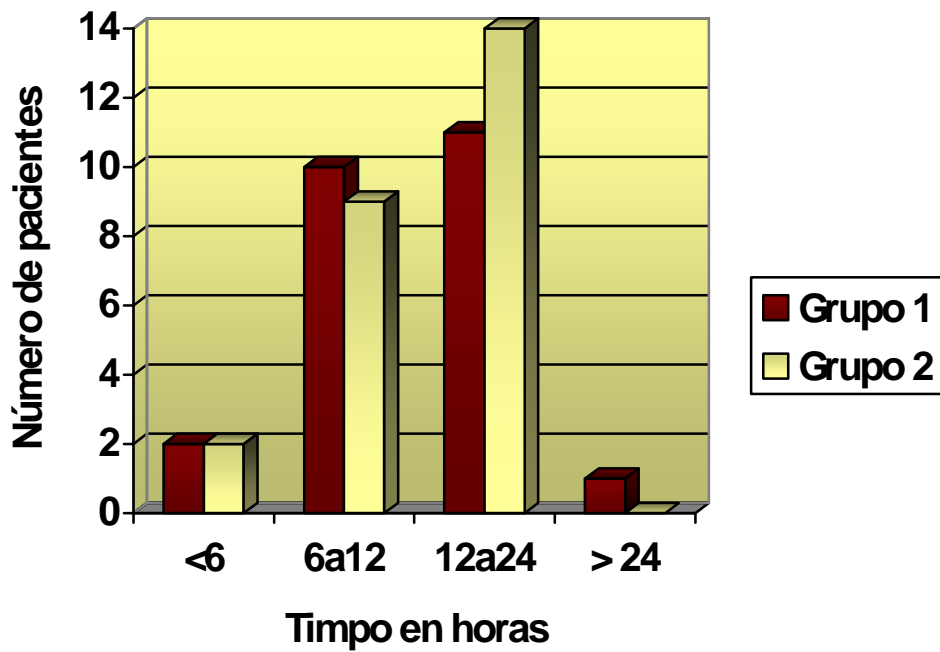
$P = 0.05$ (t-student)

Fuente: Hoja de datos

Cuadro 11. Intervalo de tiempo en rangos entre la inducción y el parto.

Horas	< 6 hrs	6-12 hrs	12-24 hrs	> 24 hrs
Grupo 1	2 (8.3%)	10 (41.7%)	11 (45.8%)	1 (4.2%)
Grupo 2	2 (8%)	9 (36%)	14 (56%)	0 (0%)

Gráfica 11. Intervalo de tiempo en rangos entre la inducción y el parto.

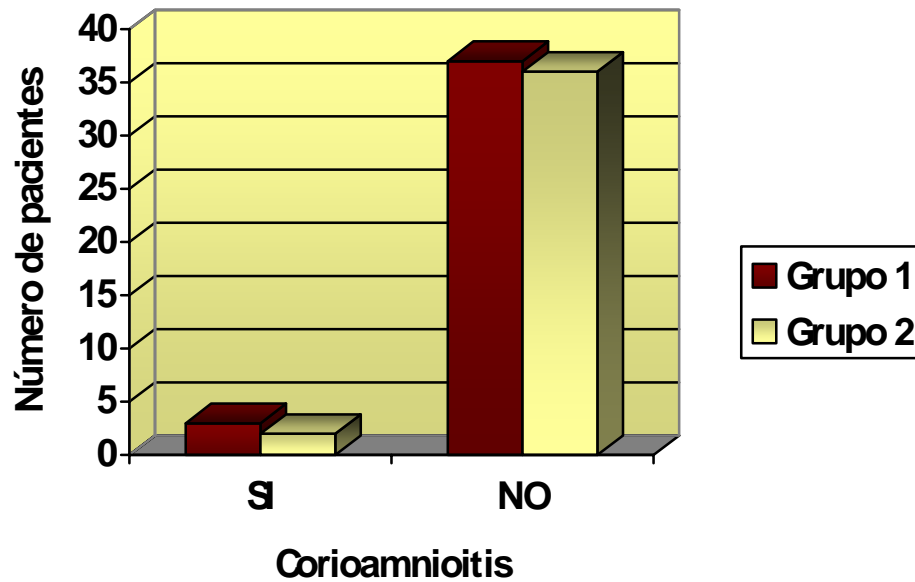


Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 12. Corioamnionitis

Corioamnionitis	Si	No	Total
Grupo 1	3	37	40
Grupo 2	2	34	36

Gráfica 12. Corioamnionitis



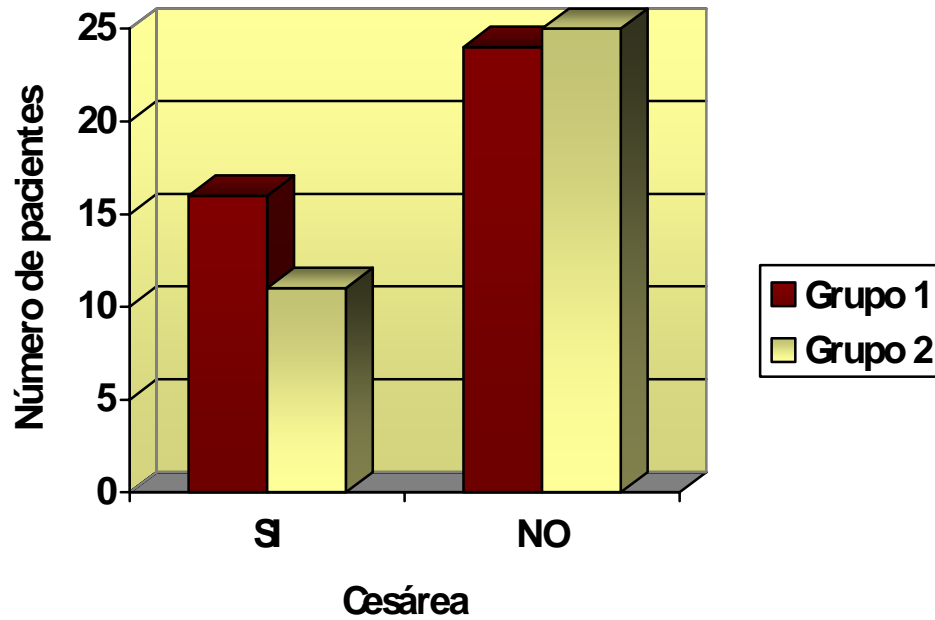
P: > 0.05 (chi cuadrada)

Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 13. Cesárea

Cesárea	Si	No	Total
Grupo 1	16 (40%)	24 (60%)	40 (100%)
Grupo 2	11 (30.6%)	25 (69.4%)	36 (100%)

Gráfica 13. Cesárea



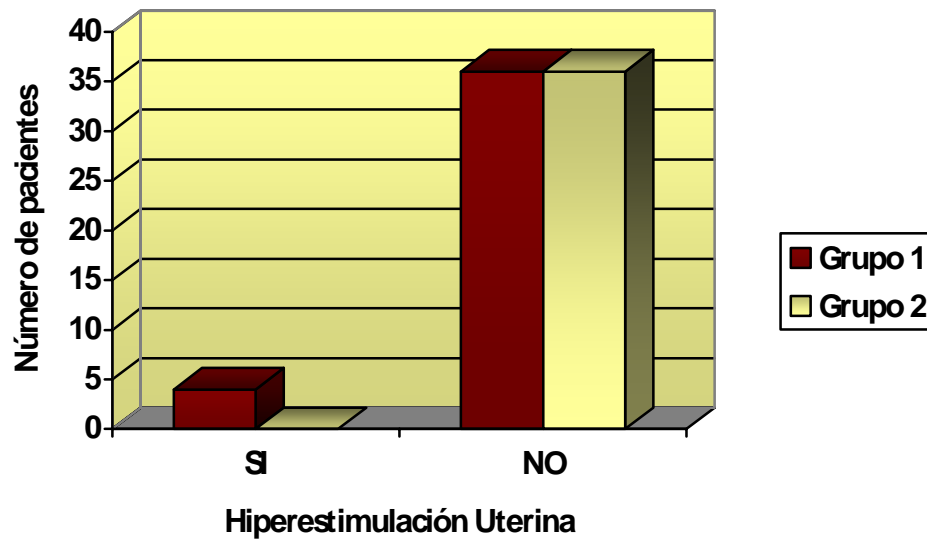
P: > 0.05 (chi cuadrada)

Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 14. Síndrome de Hiperestimulación Uterina

<i>Hiperestimulación Uterina</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>Total</i>
Grupo 1	4 (10%)	36 (90%)	40 (100%)
Grupo 2	0 (0%)	36 (100%)	36 (100%)

Gráfica 14. Síndrome de Hiperestimulación Uterina



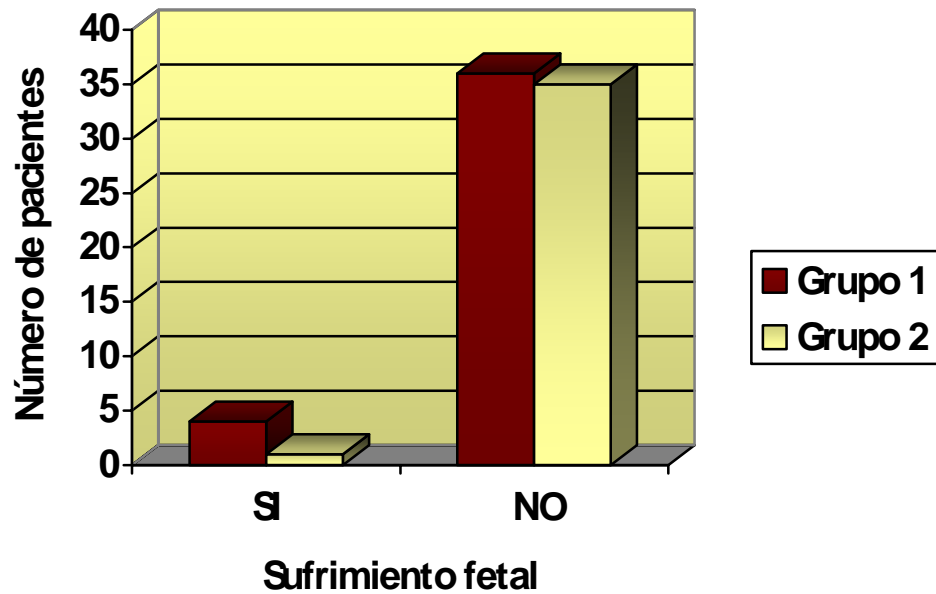
P: < 0.05 (chi cuadrada)

Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 15. Sufrimiento fetal

<i>Sufrimiento fetal</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>Total</i>
Grupo 1	4 (10%)	36 (90%)	40 (100%)
Grupo 2	1 (2.7%)	35 (97.3%)	36 (100%)

Gráfica 15. Sufrimiento fetal



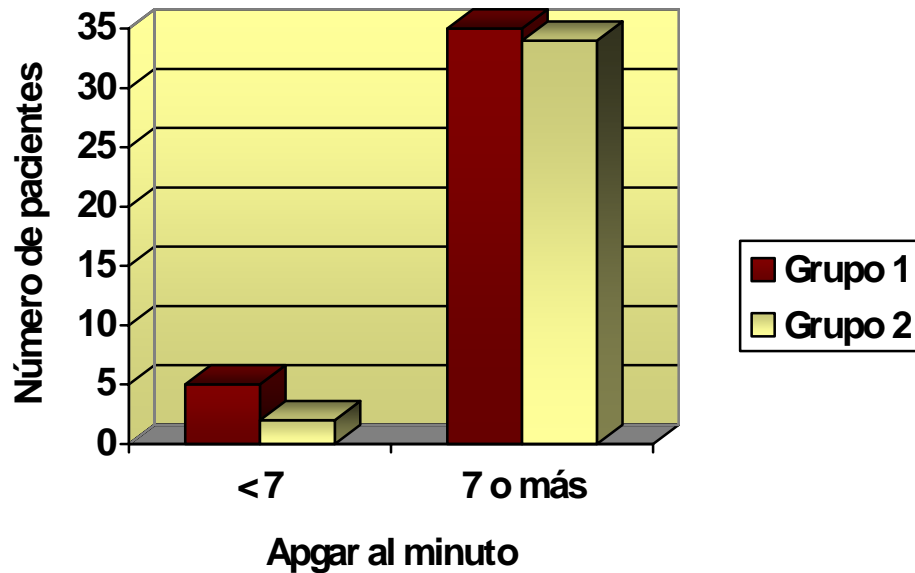
P: > 0.05 (chi cuadrada)

Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 16. Apgar al primer minuto

Apgar 1 min	< 7	7 ó más	Total
Grupo 1	5 (12.5%)	35 (87.5%)	40 (100%)
Grupo 2	2 (5.5%)	34 (94.4%)	36 (100%)

Gráfica 16. Apgar al primer minuto

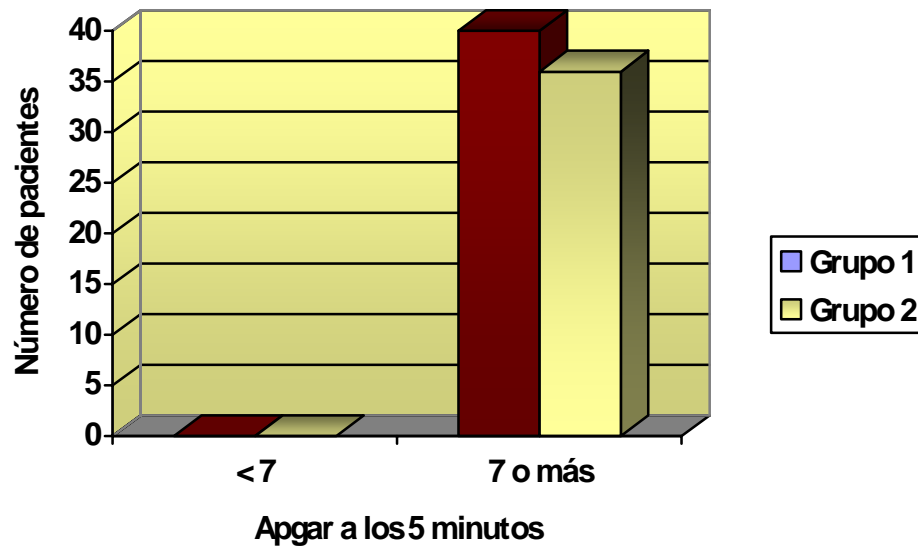


Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 17. Apgar a los cinco minutos

Apgar 5 min	< 7	7 ó más	Total
Grupo 1	0	40 (100%)	40 (100%)
Grupo 2	0	36 (100%)	36 (100%)

Gráfica 17. Apgar a los cinco minutos

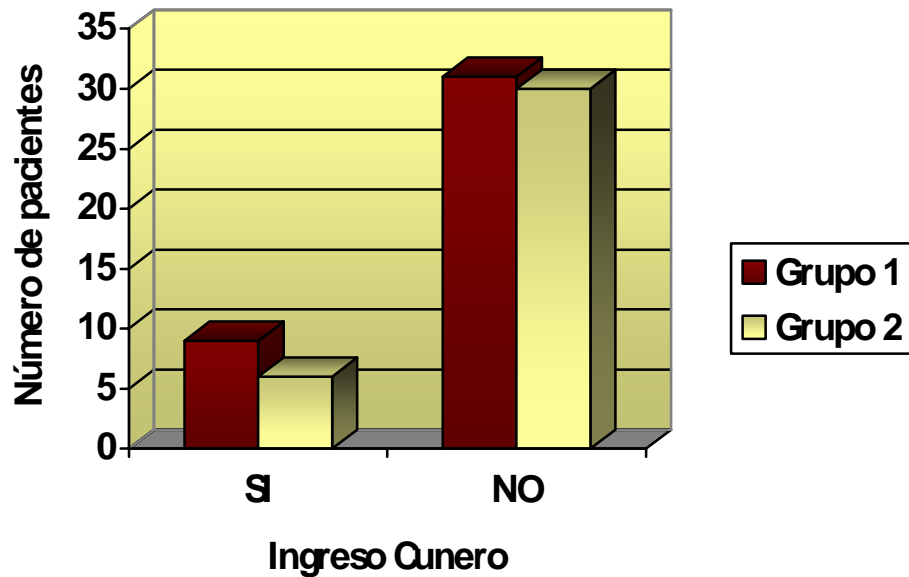


Fuente: Hoja de datos.

Cuadro 18. Ingresos a Cunero

Ingreso Cunero	SI	NO	Total
Grupo 1	9 (22.5%)	31 (77.5%)	40 (100%)
Grupo 2	6 (16.6%)	30 (83.4%)	36 (100%)

Gráfica 18. Ingresos a Cunero



P: > 0.05 (chi cuadrada)

Fuente: Hoja de datos.

V. DISCUSIÓN

No se encontraron datos que apoyen que la inducción del parto con misoprostol sea superior que con el uso de oxitocina intravenosa, al igual que lo publicado por Wing (2004), quien reportó resultados similares de parto vaginal con ambos métodos (89.1% con el uso de misoprostol y de 97.5% con el uso de oxitocina intravenosa).

Los porcentajes publicados por Wing de parto vaginal en las primeras 24 horas, no se correlacionaron con los encontrados en este estudio, que fueron del 60% para el grupo de misoprostol y del 69.4% para el grupo de la oxitocina intravenosa. Cabe señalar que la tasa de cesárea del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en el estado de Querétaro es del 35%.

La incidencia de cesárea por sufrimiento fetal agudo fue del 10% para el grupo de misoprostol y del 2.7% para el grupo de la oxitocina intravenosa. Incidencia mayor a la publicada por el estudio multicentrico MisoPROM por Mozurkewich (2003), quienes reportan 6.9% para el grupo de misoprostol y 2.7% para el grupo de la oxitocina.

Se presentaron 3 casos de corioamnioitis en el grupo del misoprostol y 2 casos en el grupo de la oxitocina intravenosa. No fue posible el análisis estadístico debido a la escases de casos encontrados. El porcentaje publicado de corioamnioitis en estas pacientes oscila entre el 7 y 10% según Mozurkevich (2003), Crane (2003) y Wing (1998, 2004).

Se presentó 4 veces más riesgo de Síndrome de hiperestimulación uterina con el uso de misoprostol que con el uso de oxitocina endovenosa; hallazgo similar a lo publicado por Lo (2003), quien reporta 3 veces mayor riesgo con el uso de misoprostol.

Dentro de los resultados perinatales, no se presentaron casos de apgar menor a 7 puntos a los 5 minutos (incidencia del 0-2% a lo descrito en diversas publicaciones)

No existió diferencia estadísticamente significativa en los ingresos al cuerno, 22.5% para el grupo de misoprostol y del 16.6% para el grupo de la

oxitocina. Esta cifra fue menor a la publicada por Wing (1998) del 25% para el grupo del misoprostol y del 32% para el grupo de la oxitocina.

VI. CONCLUSIONES

- La incidencia de cesárea fue similar en ambas agrupaciones
- No existió diferencia estadísticamente significativa en el tiempo transcurrido entre la inducción al parto
- No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de corioamnioitis en ambos grupos
- Dentro de los resultados perinatales ambos métodos se mostraron seguros ya que no se encontraron puntuaciones de Apgar menores a 7 a los 5 minutos ni existieron diferencias estadísticamente significativas en el ingreso al conero

Por lo anterior, podemos concluir que el misoprostol es una alternativa eficaz y segura en la inducción del parto en mujeres con ruptura prematura de membranas y embarazos a término al igual que la oxitocina.

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Obstetricians and Gynecologists. 1999. Induction of labor. ACOG Practice Bulletin. Number 10. Washinton. DC
- American College of Obstetricians ang Gynecologists. 1999. Induction of labor with misoprostol. Committee Opinion. Number 228. Washinton. DC
- Arias F. 2000. Cervical ripening and induction of labor in patients with previous cesarean section. Clin Obstet Gynecol;3:479
- Arias F. 2000. Pharmacology of the oxitocin and misoprostol. Clin Obstet Gynecol. Volumen 3:425
- Arias F. 2000. Pharmacology of the oxitocin and prostaglandin. Clin Obstet Gynecol:3:425
- Benrubi G.I. Induction of work: historical perspective. Clin Obstet Gynecol; Volumen:3:399
- Chez R.A. 1995. Cervical ripening and induction of labor in patients with previous cesarean section. Clin Obstet Gynecol;Volumen 2:277
- Crane J.M. 2003. Oral misoprostol for premature of membranes at term. Am J Obstet Gynecol;Volumen 189:Number 3
- Dadi H. 2004. Self-induction of labor using misoprostol: an unusual case of uterine hyperstmulation. Br J Obstet Gyneacol. Volumen 111:1018
- Duff P. 1984. Manager of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term pregnancy. Obstet Gynecol. Volumen 63:697
- Edwards R.K. 2000. Cervical previous valuation to the induction of labor. Clin Obstet Gynecol.Volumen 3:411
- Frohn W.E. 2002. Prostaglandin E2 gel versus misopostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. Am J Obstet Gynecol:Volumen 99:Number 2
- Fletcher H.M. 1993. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. Br J Obstet Gyneacol. Volumen 100:641
- Fuentes A. 1995. Cervical valuation. Clin Obstet Gynecol;Volumen 2:217

- Gemund N.V. 2004. A randomized trial comparison low dosis vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. Br J Obstet Gynaecol:111:42
- Hadi H. 2000. Cervical ripening and induction of labor. Clin Obstet Gynecol. Volumen 3:490
- Hannah M. 1996. International term PROM trial: a RCT of induction of labor for prelabor rupure of membranes at term. Am J Obstet Gynecol: Volumen 174:303
- How H.Y. 2000. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. Am J Obstet Gynecol:Volumen 185:Number 4
- Kappy K.A. Premature Rupture of membranes: conservative approach. Am J Obstet Gynecol. Volumen 134:655
- Leppert P.C. 1995. Cervical ripening: Anatomy and physiology. Clinic Obstet Gynecol;Voluen 2:257
- Lo J.Y. 2003. Ruptured Membranes at term: randomized, double blind trial of oral misoprostol for labor induction. Am J Obstet Gynecol;Volumen 101:Number 4:685
- McKenna D.S. 2004. Misoprostol outpatient cervical ripening without subsequent induction of labor: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol. Volumen 104:579
- Mozurkewich E. 2003. The MisoPROM study: A multicenter randomized comparison of oral misoprostol and oxitocin for premature rupture of membranes at term. Am J Obstet Gynecol: Volumen 189:Number 4
- O'brien W.F. 1995. Cervical ripening and induction of labor. Clin Obstet Gynecol;Volumen 2:213
- Rehan U.K. 2004. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. Am J Obstet Gynecol. 103:866
- Sanchez R.L. 2000. Cervical ripening and induction of labor in patients with previous cesarean section. Clin Obstet Gynecol. Volumen 3:480
- Sanchez R.L. 2000. Cervical ripening anf induction of labor. Clin Obstet Gynecol:Volumen 3:397
- Sánchez R.L. 2000. Cervicl ripening and labor induction with misoprostol. Clin Obstet Gynecol:3:443

- Sanchez R.L. 2000. Misoprostol for induction of labor and cervical ripening. Clin Obstet Gynecol. Volumen 3;443
- Satin A.J. 1992. Factors affecting the dosis response to oxitocin for labor stimulation. Am J Obstet Gynecol: Volumen 166:1260
- Secretaria de Salud. 2002. Cesárea segura. Lineamiento técnico
- Sehdev H.M. 2000. Cervix: Anatomy and physiology. Clin Obstet Gynecol.Volumen 3:403
- Shetty A. 2002. Active management of term prelabour rupture of membranes with oral misoprostol. Br J Obstet Gynaecol;109:1354
- Shetty A. 2002. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol; Volumen 109:645
- Shetty A. 2004. A randomized comparison of oral misoprostol and vaginal prostaglandin E2 tablets in labour induction at term. Br J Obstet Gynaecol; Volumen 111:436
- Shyken J.M. 1995. Induction of labor with oxitocin. Clin Obstet Gynecol;Volumen 2:225
- Stubbs T. M. 2000. Oxitocin for induction of labor. Clin Obstet Gynecol. Volumen 3:457
- Stubbs T.M. 2000. Induction of labor with oxitocin. Clin Obstet Gynecol:3:457
- Thomas A. 2003. Uterine rupture in a primigravida with misoprostol used for induction of labor. Br J Obstet Gynecol. Volumen 110:217
- Thomson A.J. 1997. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynecol. 104:1054
- Williams K.J. 1995. Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods. Obstete Gynecol;85:614
- Wing D.A. 1998. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six week's gestation. Am J Obstet Gynecol: Volumen 179: Number 1
- Wing D.A. 1999. Labor induction with misoprostol. Am J Obstet Gynecol: Volumen 181: Number 2

Wing D.A. 2004. A comparison of orally administered misoprostol to intravenous oxytocin for labor induction in women with favorable cervical examinations. Am J Obstet Gynecol: Volumen 190:Number 6

Witter F.R. 2000. Cervical ripening: Prepared of prostaglandin E2. Volumen 3:437

APENDICE

Hoja de Consentimiento Informado

Hospital General de Querétaro

“MISOPROSTOL VS OXITOCINA EN LA INDUCCION DEL TRABAJO DE PARTO EN MUJERES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y EMBARAZOS DE TERMINO”

La que suscribe _____ autorizo mi participación en este estudio del cual se me ha informado, del procedimiento y de los objetivos que con mi información confidencial se llevaran acabo sin que dicha información sea utilizada para otras causas, por lo que acepto participar libremente en la misma, con el conocimiento pleno de los efectos adversos, complicaciones y ventajas de dichos procedimientos.

Fecha: _____

Querétaro, Qro.

Nombre y firma del paciente _____

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Fecha: _____

Edad: _____ Dirección: _____

No. Expediente: _____ AGO: G: _____ P: _____ :A: _____ C: _____

SDG por FUM: _____ SDG por USG: _____

RPM: Fecha y hora: _____ Horas de RPM a su ingreso: _____

Puntuación de Bishop: _____ PSS resultado: _____

Fármaco de inducción: _____

ESCALA DE PUNTUACION DE BISHOP

Factor	Puntuación			
	0	1	2	3
Dilatación (cm)	0	1 a 2	3 a 4	5 a 6
Borramiento (%)	0 a 30	40 a 50	60 a 70	80
Altura presentación	-3	-2	-1 o 0	+1 o +2
Consistencia	Firme	Intermedia	Blanda	-
Posición	Posterior	Intermedia	Anterior	-

Pelvis ósea: Suficiente: _____ Limite: _____ Insuficiente: _____

Método de inducción: con Misoprostol 100 mcgr VO c/6 hrs (2 dosis) Hora de administración 1ra dosis: _____ 2da dosis: _____ Requirió oxitocina posterior a 6 horas de la ultima dosis: SI: _____ NO: _____

Método de inducción con Oxitocina. (1-2 mUI/min incrementos de 2-3 mUI a intervalos de tiempo de 20 a 30 min hasta obtener 3 o mas contracciones en 10 min. Si ocurre polisistolia (6 contracciones o mas en 10 min suspender oxitocina hasta remitir la hiperestimulación y reanudar a la mitad de la dosis que causo la polisistolia) Hora de inicio: _____ Dosis maxima requerida: _____

Horas transcurridas entre la ruptura y el inicio de la inducción: _____ Horas transcurridas entre inducción y el parto: _____ Distocia (indicación) _____

Fiebre durante el TDP mayor a 38°C: SI: _____ NO: _____

Leucocitosis > 16,000 SI: _____ NO: _____ LA fetido: SI _____ NO _____

Cavidad hipertemica: SI: _____ NO _____

Cesárea cual fue la indicación:

DCP: _____ SFA: _____ Cérvix desfavorable: _____ FPTDP: _____ Inducción fallida: _____ DPPNI: _____ Expulsivo prolongado: _____ Variedad posición anormal

Posterior: _____ Transversa: _____ Sd Hiperestimulación Uterina: _____

BRF: _____ Otras: _____

Recién nacido: Peso: _____ Apgar: _____ Meconio: _____ Temp: _____

Alojamiento conjunto: SI _____ NO: _____

Ingreso a cunero: _____ Motivo: _____

Ingreso UCIN: _____ Motivo: _____

Comentario del Medico de acuerdo a la eficacia y seguridad del metodo de inducción: _____

Medico responsable del llenado: _____