

96
201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE MUJER

S S A
S. S. A.
"HOSPITAL DE LA MUJER"
DEPT. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

INDUCCION DEL TRABAJO DE PARTO EN EMBARAZOS
PATOLOGICOS CON PROSTAGLANDINA E 1

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :
DR. CARMELO SEGUNDO MONTES VILLALBA

A S E S O R
DR. ANTONIO CHAVARRIA BARAJAS



MEXICO, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAGS.
INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION.....	4
MARCO HISTORICO.....	5
BIOSINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS.....	7
EFFECTOS SOBRE APARATOS Y SISTEMAS.....	9
USO TERAPEUTICO.....	21
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	24
MATERIAL Y METODO.....	25
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	26
CALIDAD DE LA INDUCCION.....	28
RESULTADOS.....	29
CONCLUSIONES.....	31
GRAFICAS.....	33
DISCUSION Y COMENTARIOS.....	43
RESUMEN.....	45
RECONOCIMIENTO.....	46
BIBLIOGRAFIA.....	47

INTRODUCCION

El terminar una gestación no viable antes de las 12 semanas, no suele plantear problema significativo, ya que la mayoría de los casos se resuelve con dilatación del cérvix y posteriormente curetaje o aspiración. Cuando ésta situación se presenta en el segundo trimestre del embarazo, la resolución es más compleja; aunque puede suceder que se expulse espontáneamente el producto entre dos y tres semanas de haberse producido la muerte del feto, y que los problemas de coagulación no suelen manifestarse hasta cuatro semanas de ocurrida aquella.

Tanto en los productos óbitos, como en los embarazos patológicos; la sola utilización de oxitocina, inyección de suero salino hipertónico, e incluso la realización de histerotomía, pueden ser actualmente sustituidos por las prostaglandinas, ya que favorecen la maduración cervical en forma significativa (1,2,4).

Muchas condiciones materno-fetales existen en las cuales es necesario la inducción de trabajo de parto, y la oxitocina es amenudo inefectiva; teniendo como resultado gran número de fracasos y alta incidencia de cesáreas (2).

Numerosos estudios en la década pasada, fueron realizados con prostaglandina E2 como método de preparación e inducción en embarazos con cérvix desfavorable y además se hizo comparación con placebos; lográndose reducción en la frustración

y desánimo de las pacientes así como del personal médico. La aplicación local en el cérvix de prostaglandina E₂, tiene la ventaja de ser simple y a la vez más fisiológico el inicio del trabajo de parto, igualmente habra menor necesidad de realizar amiotomía temprana o de que la paciente permanezca acostada (2).

La aplicación local de prostaglandinas E₂, es un método efectivo para la maduración cervical en mujeres en quienes la inducción de trabajo de parto es necesaria antes de que el proceso fisiológico de maduración se lleve a cabo. Esto reduce significativamente la incidencia de cesáreas, comparada con la inducción de trabajo de parto con oxitocina en infusión (2). La oxitocina puede ser evitada un 66% en las nulíparas y un 82% de las múltiparas, cuando se utiliza prostaglandina E, como método de maduración cervical (2).

Con dosis elevadas de prostaglandinas se presentan complicaciones de leves a severas, entre las que se mencionan: náuseas y vómitos (2,5,7,10), diarrea (7), hiperestimulación uterina (2,3,5), fiebre (2), hipotensión arterial y desprendimiento de placenta normoinsera (2,7). Estos efectos fueron vistos en pocos minutos de la aplicación y por pocas horas. Es importante tener presente, que a veces es difícil diferenciarlos de los efectos coexistentes de otros medicamentos (antibióticos, narcóticos, etc.).

En el presente trabajo se expresa los resultados obtenidos de inducción en embarazos patológicos en el segundo y tercer

trimestre, aplicando misoprostol que es un análogo sintético de prostaglandinas endógenas del tipo E1, la combinación - con oxitocina en algunas pacientes, período de latencia, duración de trabajo de parto, días de estancia hospitalaria, a sí como complicaciones por el uso del mismo medicamento.

JUSTIFICACION

Existen en la práctica obstétrica varios métodos para inducir trabajo de parto (19) tanto en embarazos con alguna patología como en productos óbitos sin lograr muchas veces el objetivo y teniendo como resultados, trabajo de parto prolongado, pre disposición a infecciones, alta incidencia de cesárea y en ocasiones muerte materna. Con el manejo clínico de prosta glandina E1, facilitará familiarizarnos con su uso, así como descubrir o corroborar las ventajas y desventajas que podie ran presentarse en nuestras pacientes; debido a sus caracteri sticas farmacológicas, hara posible disminuir el uso de oxi tocina, menor tiempo en trabajo de parto, menor morbimortali dad y menor cantidad de días intrahospitalarios. Además con las prostaglandinas E1 se podra brindar a nuestras pacientes mayor eficacia y seguridad.

MARCO HISTORICO

Pocas sustancias provocan actualmente mayor interés que las prostaglandinas y los productos relacionados del ácido araquidónico en los círculos biológicos. Aunque su historia comienza a principios de la década de 1930, lo que dió lugar a éste interés tan intenso fue el aislamiento, la caracterización y la síntesis de los compuestos representativos a comienzos de la década de 1960 (14).

Fué precursora de este notable desarrollo la observación formulada por dos ginecólogos norteamericanos, Kurzrok y Lieb (1930), de que tiras de útero humano se relajan o se contraen expuestas al semen humano. Algunos años después, Goldblatt en Inglaterra y Euler en Suecia observaron, en forma independiente, contracciones del músculo liso y actividad vasodepresora - en líquido seminal y las glándulas reproductoras accesorias, y Euler identificó el compuesto activo como un ácido liposoluble al que denominó "prostaglandinas" (14,19). Debían pasar más de 20 años antes de que los progresos técnicos permitieran demostrar que las prostaglandinas eran en realidad una familia de compuestos de estructura exclusiva, permitieran aislar en forma cristalina dos prostaglandinas, la prostaglandina E₁ y la prostaglandina E₁ alfa, y llevaran a la elucidación de sus estructuras en 1962. Pronto se caracterizaron más prostaglandinas que como las otras resultaron ser ácidos carboxílicos no saturados de 20 carbonos con un anillo de ciclopentano(14).

Cuando la estructura general de las prostaglandinas se hizo evidente, su afinidad con los ácidos grasos esenciales también se reconoció, y en 1964 Bergstrom y col., y Van Dorp y col., concretaron en forma independiente la síntesis de la prostaglandina E2 a partir del ácido araquidónico usando homogeneizados de vesícula seminal de carnero (14).

Hasta hace poco tiempo se creía que la prostaglandina E2 y la prostaglandina F2 alfa eran las prostaglandinas más importantes. Sin embargo, desde 1973 varios descubrimientos han causado un cambio radical en el interés de las prostaglandinas E y prostaglandinas F. El primero de ellos fué el aislamiento y la identificación de dos endoperóxidos cíclicos inestables, la prostaglandina G2 y la prostaglandina H2. Después llegó la dilucidación de la estructura del tromboxano A2 (TXA2) y la de su producto de degradación B2 (TXB2), y luego el descubrimiento de la prostaciclina (PGI2). Estos hallazgos, junto con la dilucidación de una vía enzimática diferente, que convierte el ácido araquidónico en compuestos como el ácido 12-Hidropéroxieicosatetraenóico (HIPETE) y el ácido 12-Hidroxieicosatetraenóico (HETE) permitieron comprender que las prostaglandinas "clásicamente conocidas" constituyen tan sólo una fracción de los productos fisiológicamente activos del metabolismo del ácido araquidónico. Recientemente se han caracterizado los productos de una vía iniciada por la acción de una enzima 5-lipogenasa; se han demostrado leucotrienos (LT) debido a su descubrimiento inicial en leucocitos y su estructura trieno conjugada. Estos in

cluyen el compuesto 5,12-dihidroxi (LTB₄), que tiene potentes propiedades quimiotácticas, y un derivado 5-hidroxi que se con juga con glutatión (LTC₄). El último es uno de los componentes de la "sustancia de reacción lenta de la anafilaxia" (SRS-A). Se cree que los leucotrienos tienen importantes funciones como mediadores de la inflamación (14).

BIOSINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

El grado de prostaglandinas con la máxima actividad biológica es el que posee dos dobles enlaces, y son derivados del ácido araquidónico. El ácido araquidónico puede obtenerse de dos fuentes, directamente de la dieta (carnes) o por la formación a partir de su precursor, el ácido linoleico, que se halla en los vegetales. En el plasma el 1-2% del contenido total de ácidos-grasos libres es ácido araquidónico libre (14).

La mayor parte del ácido araquidónico está unido de forma covalente y se presenta esterificado en una proporción significativa de los ácidos grasos almacenados en forma de fosfolípidos y ésteres del colesterol. El ácido araquidónico es sólo un ácido graso de importancia secundaria en los triglicéridos con tenidos en el tejido adiposo (14).

La fase limitante de la velocidad de formación de la familia de las prostaglandinas es la liberación del ácido araquidónico libre. En la liberación del ácido araquidónico puede intervenir numerosas hidrolasas, pero, a causa de la abundancia de araquidonato en la posición 2 de los fosfolípidos, la activación de la fosfolipasa A2 es un importante iniciador de la síntesis de prostaglandinas. Los diversos estímulos que activan estas lipasas comprenden: quemaduras, infusiones de soluciones hipertónicas, trombos y pequeñas partículas, endotoxinas, veneno de serpiente, estiramientos mecánicos, catecolaminas, angiotensina y esteroides sexuales (15).

Después de la liberación del ácido araquidónico, la vía de síntesis puede tomar dos direcciones diferentes: La vía de la lipooxigenasa o la vía de la ciclo-oxigenasa. La vía de la 5-lipo-oxigenasa da lugar a varios productos denominados leucotrienos (LT), conocidos en la actualidad como LTA4, LTB4, LTD4 y LTE4. Los leucotrienos son componentes de la sustancia de reacción lenta. Son sintetizados como resultado de una reacción anafiláctica y se consideran los principales agonistas en la producción del broncoespasmo durante el ataque asmático.

Los leucotrienos son 100 a 1000 veces más potentes que la histamina o las prostaglandinas sobre la vía aérea pulmonar. El futuro desarrollo de inhibidores específicos tiene un gran potencial de aplicación para el tratamiento del asma y de las respuestas inmunes e inflamatorias. La vía de la ciclo-oxigenasa conduce a las prostaglandinas (15).

Los primeros compuestos verdaderos de prostaglandina formados son la prostaglandina G2 y la H2, que son progenitoras de todas las demás prostaglandinas. Los números subíndices se refieren a la cantidad de dobles enlaces. Este número depende de cual de los tres ácidos grasos precursores se ha utilizado. Junto al ácido araquidónico, los otros dos ácidos grasos precursores son el ácido linoléico, que da lugar a la serie de prostaglandinas G1 y el ácido pentanóico, que es el origen de la serie de prostaglandinas G3. Estas dos últimas series son de menor importancia en fisiología, y de ahí la importancia significativa de la familia del ácido araquidónico. Las prostaglandinas A, B y C poseen escasa actividad biológica o no alcanzan concentraciones significativas en los tejidos biológicos (15).

EFFECTOS SOBRE APARATOS Y SISTEMAS

SISTEMA CARDIOVASCULAR.- En casi todas las especies y en casi todos los lechos vasculares las prostaglandinas E y A son potentes vasodilatadores; experimentalmente se ha demostrado que su potencia supera a la de la acetilcolina o histamina, aunque es menor que la de la bradiquinina (14). Las respuestas a la prostaglandina F2 alfa muestran variaciones de especies, pero se ha observado vasodilatación después de la inyección en la arteria braquial humana de prostaglandina F2 alfa y prostaglandinas A1, B1, E1 y E2 (14). La dilatación en

respuesta a las prostaglandinas incluye al parecer arteriolas, precapilares; esfínteres y vénulas poscapilares. Las prostaglandinas E no son universalmente vasodilatadoras; se han notado efectos constrictores en sitios seleccionados. Las venas superficiales de la mano se contraen con la prostaglandina F₂ alfa, pero no con las prostaglandinas E. El comportamiento de otras venas de gran capacitancia en diversos animales es similar (14).

El volumen minuto aumenta generalmente con las prostaglandinas E, F y A. Se ha observado efectos inotrópicos directos débiles en diversas preparaciones aisladas. En el animal intacto, no obstante, la mayor fuerza de contracción y la mayor frecuencia cardíaca son en gran medida consecuencias reflejas del descenso de la resistencia periférica total. La presión arterial sistémica disminuye generalmente en respuesta a las prostaglandinas E y A, y aumentan la irrigación sanguínea de casi todos los órganos, incluso el corazón y el riñón. Estos efectos son particularmente llamativos en algunos pacientes con enfermedad hipertensiva (14).

SANGRE.- Las prostaglandinas y los productos afines ejercen poderosas acciones sobre las plaquetas. Algunas de ellas, como las prostaglandinas E₁ y D₂, son inhibitoras de la agregación plaquetaria humana in vitro en concentraciones aproximadas a 0,1 μ M. La prostaglandina I₂ es 30 a 50 veces más potente, inhibiendo la agregación en concentraciones de 1 a 10 nM. Esto, más la observación de que la prostaglandina I₂ es generada

por la pared vascular (particularmente por el endotelio vascular) ha llevado a sugerir que la sustancia controla la agregación de plaquetas in vitro. La prostaglandina E2 ejerce efectos variables sobre las plaquetas; es de algunas formas de agregación en bajas concentraciones (menor de 1 μ M) e inhibidora - de la misma en concentraciones mayores (14).

Uno de los productos del metabolismo del ácido araquidónico en las plaquetas, el tromboxano (TXA2), es un inductor muy poderoso de las plaquetas y de su reacción de liberación. Los endoperoxidos, aunque activos, lo son mucho menos que el tromboxano.

Las prostaglandinas A2, E1 y E2 inducen la eritropoyesis por estimulación de la liberación de eritropoyetina de la corteza renal. Las prostaglandinas E1 y E2 en concentraciones muy bajas disminuyen la fragilidad de los glóbulos rojos (10 a 100 pM) - y en concentraciones mayores de 1 nM la aumentan (14).

El efecto predominante de las prostaglandinas sobre el sistema cardiovascular fetal y materno es mantener en estado de relajación o dilatación el conducto arterioso y las arterias renales, mesentéricas, uterinas, placentarias y probablemente, cerebrales y coronarias. La importancia del conducto arterioso puede comprenderse si se considera que el 50% del flujo cardíaco fluye a través de esta conexión entre la arteria pulmonar y la aorta descendente (14).

El control de la permeabilidad y oclusión del conducto arterioso se realiza por las prostaglandinas. La concentración del oxígeno arterial es la clave para el calibre del conducto arterioso. A medida que avanza la gestación, el conducto arterioso llega a responder en forma progresiva al aumento de oxígeno. En esta región, además la atención se decanta por las prostaglandinas I₂ y el tromboxano (14).

Si bien la prostaglandina E₂ es menos abundante que la prostaglandina I₂ en el conducto arterioso, es un vasodilatador muy potente del conducto arterioso y responde más al oxígeno. Por consiguiente, la prostaglandina E₂ parece ser la prostaglandina más importante en el conducto arterioso desde el punto de vista funcional, mientras que la prostaglandina I₂, el producto más importante en el tronco de la arteria pulmonar, parece ser un factor esencial en el mantenimiento de la vasodilatación en el lecho pulmonar. El conducto arterioso se dilata al máximo in útero por la producción de prostaglandinas, y se requiere un proceso vasoconstrictor positivo para ocluirlo. La fuente de vasoconstrictor es probablemente el pulmón. Al aumentar la maduración, el pulmón comienza la formación de tromboxano. Esto concuerda con la asociación de permeabilidad del conducto arterioso con prematuros (15).

La administración de prostaglandinas vasodilatadoras pueden mantener la permeabilidad del conducto arterioso después del nacimiento, mientras se prepara al niño para la corrección

quirúrgica de una lesión congénita que causa una perfusión excesiva del pulmón. Los niños con persistencia del conducto arterioso pueden sanar con tratamiento usando inhibidores de las prostaglandinas (15).

Este aspecto de uso de los inhibidores de las prostaglandinas debe tenerse en cuenta al considerar el empleo de agentes para inhibir el parto prematuro (15).

MUSCULO LISO.- Los eicosanoides contraen o relajan muchos músculos lisos además de los vasculares. Los leucotrienos (p. ej., LTD4) contraen muchos músculos lisos. Aquí también las respuestas pueden variar según la especie, el tipo de prostaglandina, la actividad endocrina del tejido y las condiciones experimentales (14).

MUSCULO BRONQUIAL Y TRAQUEAL.- En general, las prostaglandinas-F contraen y las prostaglandinas E relajan el músculo bronquial y traqueal de diversas especies y del hombre.

Los individuos asmáticos son especialmente sensibles y la prostaglandina E₂ ha causado intenso broncoespasmo. A la inversa, la prostaglandina E₁ y la prostaglandina E₂ son potentes broncodilatadores cuando se administran a estos pacientes en aerosol (14).

UTERO.- Las tiras del útero humano no embarazado se contraen con las prostaglandinas F y se relajan con las prostaglandinas E, A y B. La respuesta contráctil es más prominente antes de la menstruación, y la relajación es mayor en la mitad del ciclo. Las tiras uterinas de mujeres embarazadas se contraen uniformemente con las prostaglandinas F y bajas concentraciones de prostaglandina E₂; La prostaglandina I₂ y altas concentraciones de prostaglandinas E₂ producen relajación. La infusión intravenosa de prostaglandina E₂ o de prostaglandina F₂ alfa a mujeres embarazadas produce un aumento dependiente de la dosis de la frecuencia e intensidad de contracciones uterinas. La respuesta uterina a las prostaglandinas aumenta a medida que avanza el embarazo, pero mucho menos que a la oxitocina (14).

Tanto la oxitocina como las prostaglandinas tienen efectos semejantes sobre el miometrio, y la observación de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas bloquean el efecto de la oxitocina, ha llevado a suponer que la síntesis de prostaglandinas endógenas es el mediador de la acción de oxitocina (20).

Según otra hipótesis, las prostaglandinas son ionóforos (sustancias que facilitan el transporte a través de la membrana) obligatorios, y la oxitocina sólo favorece la entrada de calcio y la consiguiente contracción del útero.

En el útero, durante el parto o cerca de él, ambas sustancias aumentan la frecuencia y la sincronía de los potenciales de acción, y ambas incrementan la acción en respuesta a una estimulación eléctrica subóptima. Las prostaglandinas parecen facilitar la entrada de calcio, favoreciendo el acoplamiento electrónico (20).

La cantidad de prostaglandinas tisulares es mucho mayor que la de las prostaglandinas ligadas a receptores en el sarcolema; y el útero a término, que es extremadamente sensible a las prostaglandinas, responde a las prostaglandinas exógenas en concentraciones 100 veces menores que las de las prostaglandinas tisulares (15)

CERVIX.- El cérvix no es una estructura pasiva, es el sitio considerado de actividad metabólica. La aplicación local de prostaglandina E en pequeñas dosis se ha podido comprobar que ocasiona en muy pocas horas, una maduración cervical aún en ausencia de contracciones uterinas.

Este proceso conlleva la mayoría de las veces a una enorme actividad proteolítica, degradándose el colágeno y demás componentes del tejido conectivo; El tipo de célula responsable que hay detrás de la actividad enzimática de la prostaglandina E2 no se ha identificado. Su efecto relativamente rápido hace pensar que se trata de una liberación de colagenasa/elastasa almacenadas en los leucocitos lo que está de acuerdo con las obser

vaciones de Junqueira y col.; El examen con microscopio electrónico, sin embargo, indica la posible intervención de los fibroblastos. Después del tratamiento con prostaglandina E2, estas células se llenan de vesículas localizadas cerca de la membrana plasmática (20).

OVULACION.- El hecho de que antiinflamatorios no esteroideos bloqueen la ovulación en diversas especies sugirió que las prostaglandinas intervenían en el proceso de rotura del folículo ovárico. Los investigadores se han concentrado en acontecimientos que desencadenan la maduración folicular y su rotura; está comprobado que la formación de prostaglandinas durante el proceso de maduración folicular, y que la ovulación depende de la hormona luteinizante que estimula la producción de prostaglandina en el folículo en desarrollo. La inducción de ovulación por LH está mediada por prostaglandinas y nucleótidos cíclicos, y las prostaglandinas también pueden mediar los efectos estimulantes de LH sobre enzimas ovulatorias como proteasas o colagenasas. Las prostaglandinas en realidad pueden ser la causa iniciadora de la respuesta contráctil de la pared folicular que hoy sabemos contiene elementos contráctiles como miosina y actina. El activador de plasminógeno u otra proteasa parece intervenir intrínsecamente en la rotura folicular, y es evidente que la secreción de esta proteína está relacionada con el incremento producido por LH en la biosíntesis folicular de prostaglandina, aunque los dos acontecimientos pueden no ser interdependiente (21).

DISMENORREA.- Es lógico que habiéndose encontrado prostaglandina en la sangre menstrual, se haya investigado también en el endometrio. El hallazgo ha sido positivo; sin embargo, la concentración es mucho menor, aproximadamente, la décima parte; llama la atención sin embargo, el que a lo largo del ciclo la cantidad vaya aumentando y que en los ciclos bifásicos, en la fase de secreción, la cantidad sea mayor. Esto sugiere que de algún modo las hormonas sexuales, y sobre todo la progesterona, aumentan la producción de prostaglandina. Se cree, asimismo que un exceso de prostaglandinas determina de algún modo la dismenorrea esencial, y esto coincide con el hecho generalmente reconocido de que esta dismenorrea nunca aparece en ciclos anovulatorios (22).

REPRODUCCION Y PARTO.- Existe un gran interés por la posible participación en la fisiología de la reproducción. Su muy alta concentración en el semen humano, junto a la sustancial absorción de prostaglandinas por la vagina, han alentado conjeturas de que las prostaglandinas depositadas durante el coito pueden facilitar la concepción por acciones sobre el cérvix, el cuerpo uterino, las trompas de Falopio y el transporte del semen; Aun que parece existir una correlación entre las cantidades de prostaglandinas en el semen y algunos casos de infertilidad masculina, el papel de los autacoides en el semen no está aclarado.

Durante el embarazo en la mujer, la capacidad de las membranas fetales para elaborar prostaglandinas aumenta progresivamente:-

La concentración de prostaglandinas en sangre y líquido amniótico está elevada durante el parto, pero no se sabe con certeza si éste es un determinante mayor del comienzo del trabajo de parto o sólo sirve para mantener las contracciones uterinas iniciadas por la oxitocina. En cualquier caso, los inhibidores de la ciclo-oxigenasa pueden prolongar la duración de la gestación y del trabajo de parto espontáneo e interrumpir un trabajo de parto pretérmino. Este último efecto ha llevado a la investigación clínica de estos agentes en la prevención del parto prematuro. Aunque efectivos, su potencial impacto sobre el desarrollo fetal (p.ej. cierre prematuro del conducto arterioso) junto con la disponibilidad de otros agentes tocolíticos ha limitado el uso de inhibidores de la ciclo-oxigenasa con este propósito (14).

MUSCULO GASTROINTESTINAL.- Las respuestas in vitro varían mucho de acuerdo a la especie, el segmento, el tipo de músculo e eicosanoide en cuestión. En general, el músculo longitudinal - desde el estómago al colon se contrae con las prostaglandinas E y F, y el músculo circular se relaja generalmente con las prostaglandinas E y se contrae con las prostaglandinas F; - Las prostaglandinas de la serie A y D tienen poca actividad. - Los efectos in vitro también son variables en el hombre. Se han observado tiempos de tránsito más breves en el intestino delgado y colon. Diarrea, calambres y reflujo de bilis han aparecido en respuesta a la prostaglandina E oral; son efectos secundarios comunes (junto con náuseas y vómitos) en las pa

cientes que reciben prostaglandinas para el aborto. Los endoperoxidos de prostaglandina, tromboxano y prostaglandina I₂ son - menos activos que las prostaglandinas E y/o las F (14).

SECRECIÓN GÁSTRICA E INTESTINAL.- Las prostaglandinas E, A y la I₂ inhiben la secreción de ácido gástrico estimulada por la alimentación, la histamina o la gastrina. El volumen de secreción, su acidez y contenido de pepsina se reducen, probablemente - por la acción ejercida directamente sobre las células secretoras. Además, estas prostaglandinas son vasodilatadoras de la mucosa gástrica y la prostaglandina I₂ puede intervenir en la - regulación local del flujo sanguíneo. La secreción de mucosa en el estómago y en el intestino delgado aumenta con las prostaglandinas, y hay movimiento sustancial de agua y electrólitos - hacia la luz intestinal. Estos efectos pueden ser subyacentes a la diarrea acuosa observada en los animales y en el hombre - después de la administración por vía oral o parenteral de prostaglandinas. Al contrario de la prostaglandina E₂ y la F₂ alfa, la prostaglandina I₂ no induce diarrea en animales ni en el hombre y hasta impide la provocada por otras prostaglandinas e inhibe la acumulación inducida por toxinas del líquido intestinal en los modelos experimentales (14).

RIFÓN Y FORMACIÓN DE URINA.- Las prostaglandinas E y la prostaglandina I, infundidas directamente en las arterias renales del perro, aumentan el flujo renal y provocan diuresis y kaliuresis; hay poco cambio en la filtración glomerular, a menos que

haya vasoconstricción renal. El tromboxano reduce el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. Las prostaglandinas E inhiben la reabsorción de agua inducida por la hormona antidiurética. También inhibe la reabsorción de cloro en la porción ascendente del asa de Henle en el conejo (14).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.- Se han hecho un gran número de observaciones sobre los efectos de las prostaglandinas en el sistema nervioso central. Sin embargo, todavía no han surgido evidencias convincentes de un papel fisiológico en particular.

Efectos como sedación, el estupor, catatonia y otros cambios de la conducta son consecutivos a la inyección de las prostaglandinas E, pero no de las prostaglandinas F, en los ventrículos cerebrales del gato (14).

NERVIOS AFERENTES Y DOLOR.- En el hombre, las prostaglandinas E causan dolor cuando se inyectan por vía intradérmica, e irritan las mucosas de los ojos y las vías respiratorias. Estos efectos no son generalmente tan inmediatos e intensos como los causados por la bradiquinina o la histamina, pero más duraderos que los causados por los otros autacoides y se acompañan de hipersensibilidad e hiperalgesia. Las prostaglandinas E y las prostaglandinas I₂ sensibilizan a las terminaciones nerviosas aferentes a los efectos de los estímulos químicos o mecánicos; la liberación de estas prostaglandinas durante el proceso inflamatorio sirve así de sistema de amplificación para el mecanismo del dolor (14).

SISTEMA ENDOCRINO.- Diversos tejidos endocrinos responden a prostaglandinas . En ciertas especies la administración sistémica de prostaglandina E2 aumenta la concentración circulante de ACTH, hormona del crecimiento, prolactina y gonadotropinas; el último efecto parece involucrar un sitio de acción hipotalámico. Otros efectos incluyen la estimulación de la producción de esteroides y efectos tipo LH sobre el tejido ovárico aislado, causando mayor secreción de progesterona del cuerpo lúteo (14).

USO TERAPEUTICO

Existe gran interés en los efectos de las prostaglandinas sobre el aparato reproductor femenino.

Sus acciones como abortifacientes ya están claramente establecidas; pero en ocasiones en las primeras semanas del embarazo la acción abortifaciente de las prostaglandinas es inconstante e incompleta. Sin embargo, las prostaglandinas parecen tener valor en feto muerto y retenido y la gestación molar, y se las ha considerado como los agentes de elección para inducir el aborto en el segundo trimestre. Aunque la prostaglandina E2 y prostaglandina E2 alfa pueden inducir el trabajo de parto en término, pueden tener más valor cuando se usan para facilitar el trabajo de parto promoviendo la maduración y la dilatación del cuello (14).

La capacidad de varias prostaglandinas para suprimir la ulceración gástrica en los animales experimentales es una propiedad de importancia terapéutica potencial. Algunas inhiben - marcadamente la secreción gástrica cuando se toman por via- oral y tienen actividad antiulcerosa en el hombre. Sin embar- go, los análogos de la prostaglandina E han causado efectos se- cundarios indeseables, especialmente diarrea. Los análogos, - de prostaglandina I₂, que parecen causar menos efectos se- cundarios, se están desarrollando para este uso (14).

La prostaglandina E₁ se ha administrado por infusión intra- venosa o intraarterial a pacientes con enfermedad vascular - periférica severa, observándose una mejoría notable de larga duración después de una infusión a corto plazo en ausencia de una obstrucción arterial completa. Resultados similares se - han obtenido con la prostaglandina I₂ (14).

Aunque el uso de drogas que inhiben la agregación plaquetaria - en el tratamiento del infarto agudo del miocardio es controver- tido, hay evidencias de que la prostaglandina I₂ puede reducir- la lesión isquémica que ocurre luego de la ligadura de una ra- ma de la arteria coronaria en gatos, por mecanismos diferentes- a los relacionados con la vasodilatación coronaria o la inhibi- ción de la agregación plaquetaria (14).

Tanto la prostaglandina E1 como la prostaglandina I2 han sido valiosas en la recolección de plaquetas de la sangre para transfusiones terapéuticas. Experiencias clínicas recientes en bypass cardiopulmonar, hemotransfusión y con diálisis renal indican que la prostaglandina I2 también es útil en la prevención de la agregación plaquetaria en sistemas de circulación extracorpórea. Además se ha usado heparina durante diálisis de pacientes con enfermedad renal y puede tener ventajas en aquellos pacientes en quienes está contraindicada la heparina (14).

Los vasos sanguíneos pulmonares y particularmente el conducto arterioso en neonatos son especialmente sensibles al efecto vasodilatador de la prostaglandina E1 y prostaglandina I2;- Estas prostaglandinas se han usado para aumentar el flujo sanguíneo pulmonar y la oxigenación de la sangre en lactantes con cardiopatías pulmonares que limitan el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico. En estas circunstancias la dilatación del conducto arterioso mejora el flujo sanguíneo y la oxigenación hística (14).

EVALUAR LA CALIDAD Y DOSIS OPTIMA DE
INDUCCION CON PROSTAGLANDINA E1.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiaron 50 pacientes embarazadas con productos anencéfalos, óbito fetal y huevo muerto retenido, que ingresaron al Hospital de la Mujer de la S.S.A., a través de los servicios de Admisión y Urgencias, Consulta Externa para su estudio y tratamiento adecuados.

Se investigaron antecedentes: edad, gestaciones, paridad, abortos, fecha de la última menstruación, semanas de gestación. En la exploración física: signos vitales: Tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura, altura del fondo uterino, ausencia de contractibilidad uterina antes de la aplicación de la prostaglandina E₁ y determinación del tiempo de latencia (desde la aplicación de la dosis hasta el inicio de la actividad uterina) así como la duración del trabajo de parto o aborto desde el inicio del tratamiento.

Se valoró la aparición de efectos colaterales que se presentan con las prostaglandinas como son: náuseas, vómitos y diarrea, además de observar si existían alteraciones ostensibles en los signos vitales de las pacientes atribuibles al medicamento. Se hizo además el cómputo de días-estancia para determinar si existe acortamiento de los mismos.

Previo uso del medicamento, se estudiaron las pacientes por un consejo médico del hospital incluyendo en éste la participación de un genetista.

C R I T E R I O S D E I N C L U S I O N

- 1) Mujeres embarazadas con diagnóstico de huevo muerto y retenido, óbito fetal o producto anencéfalo, comprobado clínicamente, por laboratorio y gabinete. Todas las pacientes deberán tener como mínimo los siguientes análisis: biometría Hemática completa, pruebas de tendencia hemorrágica y ultrasonografía pélvica.
- 2) Embarazadas que no presenten trabajo de parto espontáneo ni con la administración de oxitocina.
- 3) Aquellas en las que haya fracasado los métodos de inducción manifestada por ausencia de modificaciones cervicales y falta de actividad uterina.

C R I T E R I O S D E E X C L U S I O N

- 1) Pacientes en quien no se haya confirmado totalmente los diagnósticos enumerados en el punto número uno de los criterios de inclusión.
- 2) Pacientes que hayan recibido previamente oxitocina, con - respuesta parcial.

M E T O D O

- 1) Se utilizaron tabletas de prostaglandina E1 (misoprostol de 200 microgramos) depositadas en el fondo de saco vaginal posterior.
- 2) Se aplicaron con un intervalo mínimo de cuatro horas.
- 3) El número de dosis dependió de la respuesta (maduración cervical, borramiento y dilatación) y de la contractilidad uterina.
- 4) En los casos en que se consideró necesario y cuando - las tabletas de prostaglandina E1 (misoprostol) hayan modificado el cérvix con un mínimo de 3 centímetros de dilatación y 80% de borramiento, se combinó el uso de oxitocina a dosis respuesta por infusión endovenosa.
- 5) En caso de presentarse hipercontractilidad uterina se - suspendió de inmediato la aplicación de prostaglandina E1 y se procedió a practicar lavado vaginal con solución salina. Pudiéndose reinstalar sólo después de dos horas de haber desaparecido dicho efecto.
- 6) Se vigiló estrechamente la aparición de efectos colaterales como: náuseas, vómito, diarrea atribuibles a la prostaglandina E1.

C A L I D A D D E L A I N D U C C I O N

El criterio para evaluar la calidad de la inducción fue:

INDUCCION BUENA: No requiere complemento en la inducción.

INDUCCION REGULAR: Requiere algún complemento adicional en la inducción; siendo este otra dosis de - prostaglandina E1 u oxitocina en infu - sión.

INDUCCION MALA: Ausencia de respuesta favorable en la ma duración cervial e inicio de actividad ute rina.

R E S U L T A D O S

La mayor parte de los diagnósticos fué la de óbito fetal, con un global de 46% y en seguida la de huevo muerto retenido, esto es explicable porque son los padecimientos a los cuales estaba encaminado el estudio (cuadro 1).

El mayor porcentaje correspondió a las pacientes primigestas y secundigestas con un 55% (cuadro 2).

La mayor incidencia la encontramos en la segunda mitad del embarazo con 46 casos: 86% (cuadro 3)

El tiempo de latencia en el mayor número de los casos fué an tes de las 4 horas, 45 casps (90%). Es ocasional que el tiempo de latencia se prolongue por más de 24 horas, lo que sucedió en tres pacientes 6% (cuadro 4).

La dosis que se necesitó en el mayor número de los casos fué 200 microgramos de misoprostol y en pchp casps (16%) la dosis fué de 100 microgramos de misoprostol. (cuadro 5).

Los días-estancia (hospitalaria) se acortaron en forma considerable, siendo la mayoría de dos a tres días en 40 pacientes (80%), y salvo en tres casos, uno de ellos una paciente de 40 años con diagnóstico de óbito fetal y miomatosis uterina en el cual se presentó desprendimiento prematuro de placenta normal inserta. Siendo necesario practicar cesárea para

extracción del producto, dándose de alta a los cinco días sin ninguna otra complicación, y dos casos (4%) de endometritis por ruptura prematura de membranas (cuadro 6).

Las malformaciones congénitas comprendieron el 12% del total de los casos (cuadro 7).

El producto de menos peso fué de 200 gramos y el de mayor fué de 2.700 gramos; con una media de 1.800 gramos (cuadro 8).

El que menor tiempo tuvo para su expulsión fué de 4:30 horas y el mayor fué de 48 horas; con una media de 10:30 horas (cuadro 9)

Las complicaciones que existieron con este método fueron - dos (4%). Una paciente ya referida con óbito fetal y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, la cual se le practicó cesárea y otra paciente con anencefalia y polihidramnios la cual presentó polisistolia, practicándosele lavado vaginal con solución fisiológica, cediendo la polisistolia, no presentándose consecuencias posteriores (cuadro 10).

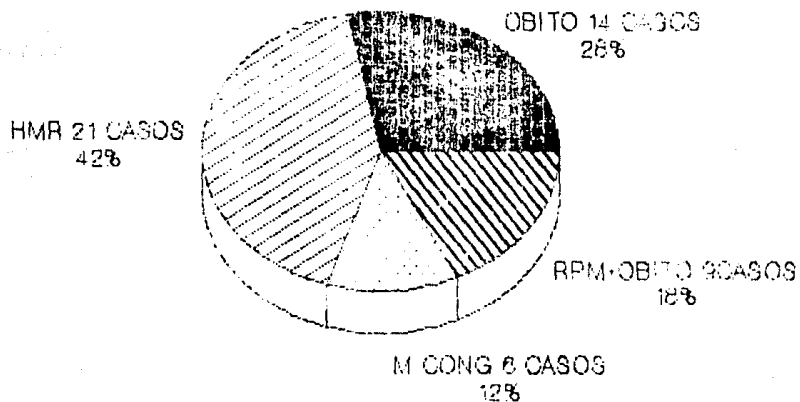
CONCLUSIONES

- 1) Se comprobó la eficacia de prostaglandina E1 (misoprostol) como inductor de la actividad uterina en embarazos patológicos, administrado por vía vaginal en dosis de 100 a 200 microgramos.
- 2) El tiempo de latencia fué menor de 4 horas en el 96 % de los casos, lo cual da idea de su actividad, iniciándose la actividad uterina en forma irregular pero continua, lo que no sucede fácilmente con los oxitócicos o el método de Aburel.
- 3) La mayor parte de las malformaciones congénitas que se manejaron en este método fueron las de falta de cierre del tubo neural.
- 4) Esta vía no produjo efectos colaterales de ningún tipo.
- 5) No se reportaron reacciones secundarias locales atribuibles a la administración del medicamento.
- 6) Destaca de manera ostensible el número de horas transcurridas entre la aplicación del medicamento y la expulsión del producto que en 44 casos (88%) se realizó dentro de las primeras 24 horas.
- 7) La problemática que representa la inducción en embarazos de poca edad gestacional, con este método, se resolvió satisfactoriamente; ya que el éxito fue total en 39 embarazos con productos que pesaron entre 200 y 2.700 gramos.

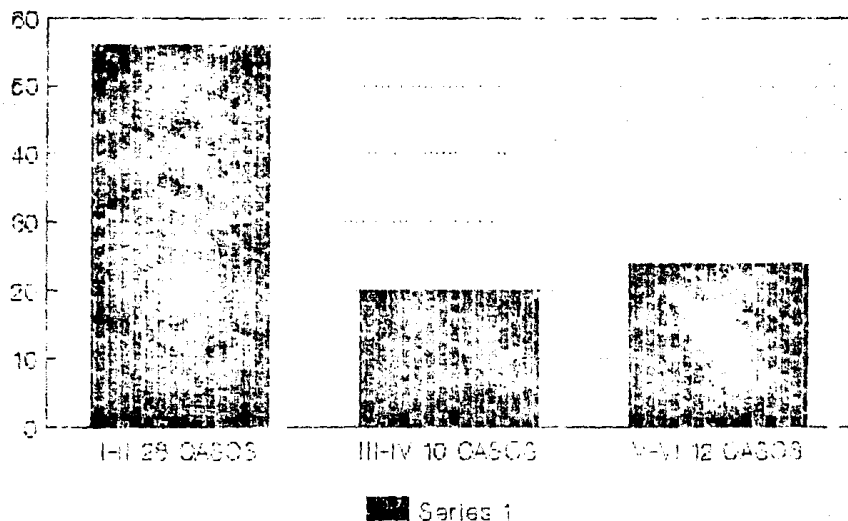
- 8) Las complicaciones observadas con este método fueron mí
mas correspondiendo a desprendimiento prematuro de pl
centa normoinsera en pacientes con miomatosis uterina
y polisistolia en otro caso de anencefalia y poli
hidramnios; lo que sugiere la necesidad de una mejor -
selección de los casos.
- 9) No se observó ninguna muerte materna.
- 10) La estancia hospitalaria se abatió notablemente lo que
repercutió necesariamente en el aspecto económico día-ca
ma.

CUADRO 1

EMBARAZOS PATOLOGICOS



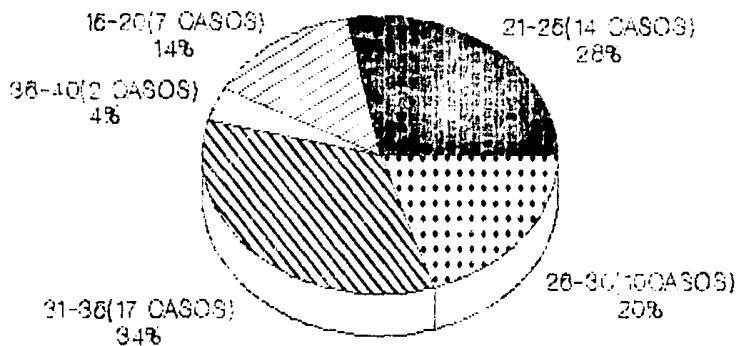
CUADRO 2 NUMERO DE GESTACIONES



HOSPITAL DE LA MUJER SSA

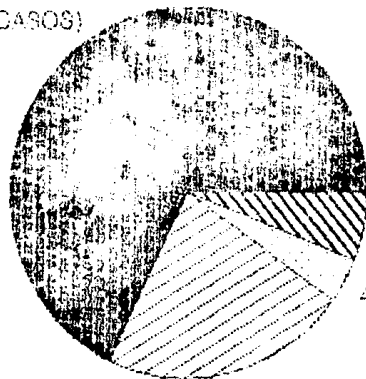
CUADRO 3

SEMANAS DE GESTACION



CUADRO 4 TIEMPO DE LATENCIA

0-2HRS (34 CASOS)



+24HRS (3 CASOS)

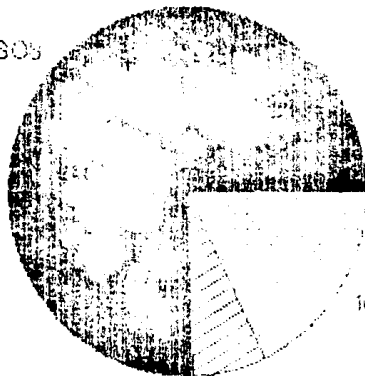
4-24HRS (20 CASOS)

2-4HRS (11 CASOS)

HOSPITAL DE LA MUJER SSA.

CUADRO 5 DOSIS DE MISOPROSTOL

200 MCG 39 CASOS

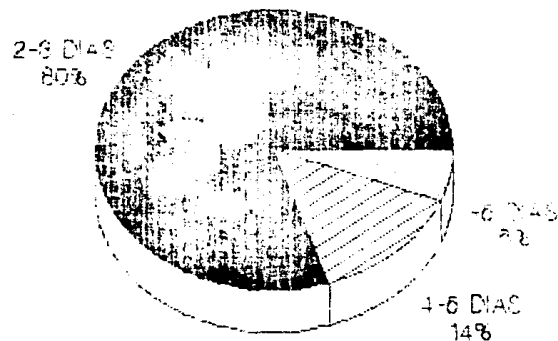


100 MCG 6 CASOS

400 MCG 9 CASOS

HOSPITAL DE LA MUJER SSA

CUADRO 6 DIAS ESTANCIA HOSPITALARIA

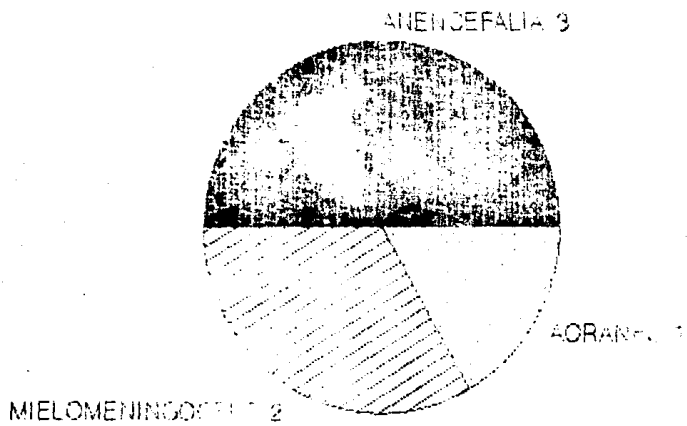


HOSPITAL DE LA MUJER SSA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

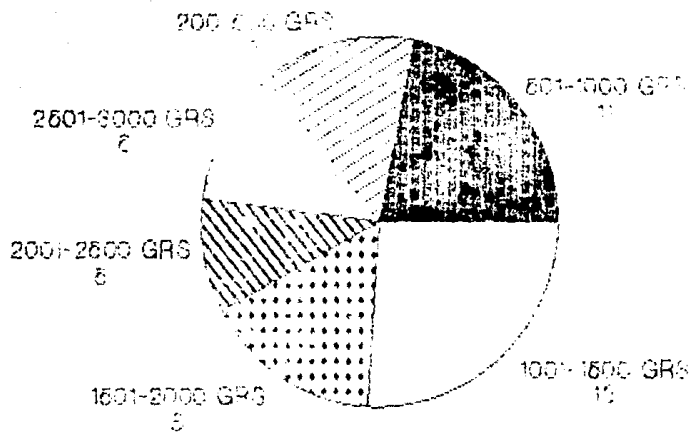
- 39 -

CUADRO 7 MALFORMACIONES CONGENITAS



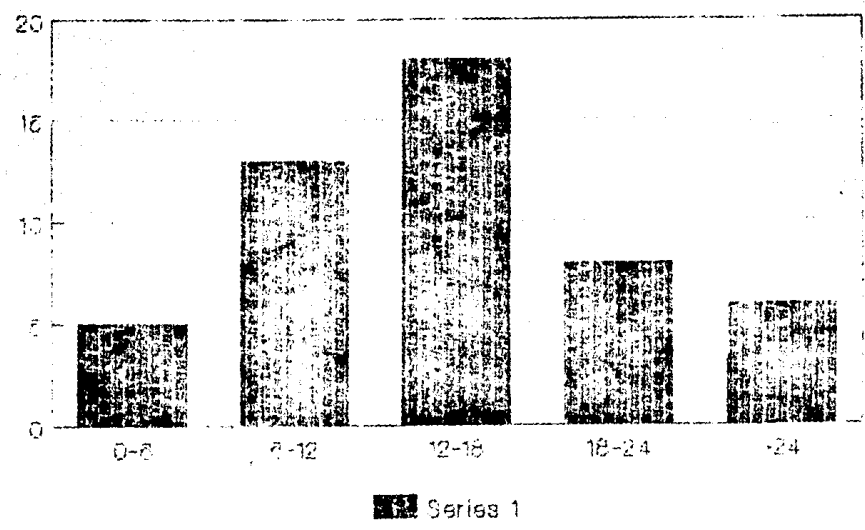
HOSP. CLIN. DE LA MUJER - SEP

CUADRO 8 PESO AL NACER

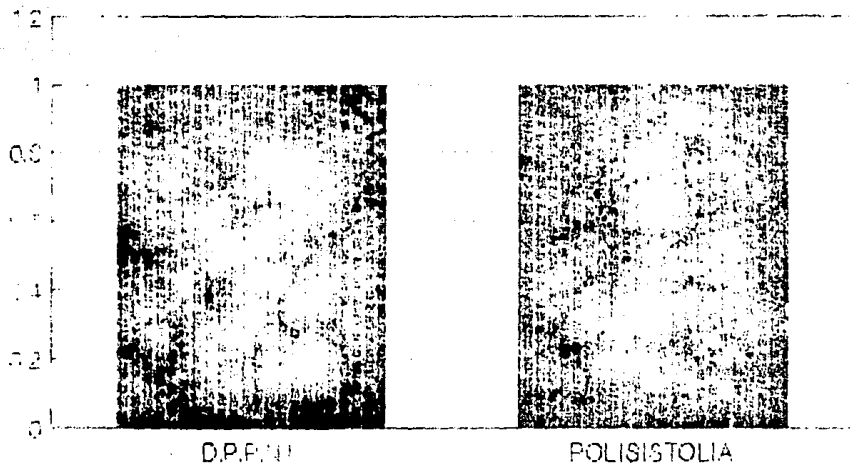


HOSPITAL DE LA MUJER SSA

CUADRO 9 T.P. EN HORAS



CUADRO 10 COMPLICACIONES



Series 1

HOSPITAL DE LA MUJERSSA

DISCUSION Y COMENTARIOS

Llama la atención que el mayor número de pacientes (28.56%) hayan sido primigestas y secundigestas, esto puede deberse en nuestro medio a falta de control prenatal y orientación deficiente en sus primeras gestaciones.

La mayor incidencia la encontramos en la segunda mitad del embarazo (86%), esta edad gestacional es la que con métodos tradicionales no se obtenían buenos resultados, presentándose una serie de complicaciones: ruptura prematura de membranas con su compromiso séptico y el desprendimiento prematuro de placenta normoinserata, lo que ocasionaba cirugías de urgencia, que aumentaba la morbilidad.

La mayoría de las pacientes correspondió a óbito fetal; y respecto a la edad, no hubo diferencias significativas de respuesta entre los diferentes grupos. En cuanto a la paridad hubo un predominio mayor de primigestas y secundigestas. En virtud de que la mayor dificultad para la inducción del parto lo constituyen las embarazadas de 21 a 35 semanas, en nuestro estudio este grupo fué el más numeroso, habiéndose obtenido una respuesta satisfactoria que evitó la interrupción quirúrgica con menores índices de morbilidad y consecuentemente corta estancia hospitalaria.

Encontramos que la dosis necesaria para obtener la respuesta - deseada fué de 200 microgramos de Misoprostol aplicada en el fondo de saco vaginal. En algunos la dosis fué la mitad, por tratarse de embarazos mayores de 28 semanas, los cuales en general responden más facilmente.

Las malformaciones congénitas que obligaron a la interrupción del embarazo fueron por defectos del cierre del tubo neural. Las complicaciones observadas en nuestro estudio atribuibles a éste método de inducción, fueron un caso de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y otro de polisistolia dando un porcentaje de 4%, lo cual es bajo en comparación con los métodos tradicionales.

R E S U M E N

Se efectuó un estudio prospectivo, experimental longitudinal en el que se incluyeron 50 pacientes de la Clínica de Medicina Perinatal de Alto Riesgo del Hospital de la Mujer de la S.S.A., - con diagnóstico de embarazo complicado con huevo muerto y retenido, óbito fetal o malformaciones congénitas incompatibles con la vida del producto a los cuales se les aplicó de 100 a 400 microgramos de Misoprostol en tabletas vaginales, combinandolo en ocasiones con el uso de oxitocina. El tiempo de latencia en el 90% de los casos fué de 4 horas y en el 78% de los casos se obtuvo respuesta adecuada de inducción con una sola dosis de 200 microgramos; respecto a la duración del trabajo de parto y/o aborto, el menor tiempo fué de 4:30 horas y el mayor de 48 horas, se acorto el día-estancia hospitalaria a 2-3 días en el 80% de los casos. Las complicaciones fueron unicamente en dos pacientes (4%).

Dado el resultado satisfactorio que se obtuvo, consideramos - que este método es una buena opción en el manejo de éste tipo de pacientes.

RECONOCIMIENTOS

Quiero agradecer muy especialmente a los doctores: Joel Rizo Santiago, Antonio Pérez Alvarado, Antonio Chavarria Barajas y Fernando Sedeño Cruz, quienes tuvieron la dedicación en el manejo de las pacientes estudiadas, donación del medicamento utilizado y además la facilitación de los datos estadísticos, así como el asesoramiento en la realización de mi trabajo proporcionandome orientación, basados en sus experiencias en el manejo del Misoprostol.

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

- 1.- Egarter, Ch., Kofler, E., Fitz, H.R.: Is induction of labor indicated in prolonged pregnancy?, *Gynecol Obstet Invest.* 27:6-9; 1989.
- 2.- Rayburn, F.W.MD : Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor : A critical analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 160(3):529-534; March, 1989.
- 3.- Goeschel, K.MD., Fuchs, A.R.MD., Rasmussen, A.B., Rehnstrom, J.V., and Saling, E.MD : Effect of B-mimetic tocolysis on cervical ripening and plasma prostaglandin E2. *Obstetrics & Gynecology*, 65(2):166-171; February, 1985.
- 4.- Legart, J., Guldbaek, E., and Jorgen, S.N. : The efficiency of prostaglandin gel for induction of labor in patients with unfavorable inductibility prospects. *Eur. J. Obstet, Gynecol Reprod. Biol.*, 27:93-98; 1988.
- 5.- Massil, H.Y., Backer, A.C., and Shaughn, B.: A comparison of prostaglandin E2 tablets with intravenous oxytocin for stimulation of labor after premature rupture of membranes at term. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 67:703-708; 1988.
- 6.- Rayburn, W.MD., Gosen, R.MD., Ramadei, C., Woods, R.MD., and Scott, J.MD.: Outpatient cervical ripening with prostaglandin E2 gel in uncomplicated postdate pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 153(6):1417-1423; 1988

- 7.- Neher, J.O.MD. : Prostaglandin E2 induction of labor. Clinical Pharmacology, 38(2):223-226; August, 1988.
- 8.- Kell, J.W., Lewis, M.L., Cohen, G.R., and O'Brien, W.F.MD. : The sequential use of estradiol and prostaglandin E2 topical gels for cervical ripening in high-risk term pregnancies requiring induction of labor. Am J Obstet Gynecol, 138(1): 55-58; January, 1988.
- 9.- Prins, R.F. MD., Duncan, R.N. Jr., Bolton, R.N. MD., Mark III, C., and Watson, P. MD.: Preinduction cervical ripening with sequential use of prostaglandin E2 gel. Am J Obstet Gynecol, 154(6): 1274-1277; 1986.
- 10.- Laube, D.W.MD., Zlanitnik, F.J., and Pitkin, R.M. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 intra-cervical gel. Obstetrics & Gynecology, 68 (1): 54-57; 1985.
- 11.- Ferguson, J.E., Uelan, F.R., Stevenson, D.K., and Ueland, K. MD. Obstetrics & Gynecology, 72(5):739-745; November, 1988.
- 12.- Curet, L.B., Gauger, L.J. Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E2 gel. Int. J. Gynecol Obstet, 28:221- 228; 1989.

- 13.- Osler, O., Lange Moth, A.P., Pedersen, G.T., and Westergaard, J.G. :15-methyl-prostaglandin F2 alfa used for induction of delivery in the case of intra-uterine fetal death. Acta obstet Gynecol Scand, 64:131-132; 1985.
- 14.- Goodman, A., Goodman, L.S. :Las bases farmacológicas de la terapéutica, 7^a Ed., Ed. Panamericana, 627-639; 1989.
- 15.- Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G.: Endocrinología Ginecológica e infertilidad, 3^a Ed., Ed. Toray, 312-332; 1986.
- 16.- Thomas, I.L., Chenoweth, J.N., Tronce, G.N., and Jonson, L.R. - Preparation for induction of labor of the unfavorable cervix with foley catheter compared with vaginal prostaglandin. Aust NZ J Obstet Gynaec, 26: 30-35; 1986.
- 17.- Wiquist, I., Norstrom, A., and Wiquist, A. : Induction of labor - intracervical PGE2 in viscous gel. Acta Obstet Gynecol Scand, 65:485-492; 1986.
- 18.- Villar, A., D'Ocon, M.P., Anselmi, E. : Requerimientos cálcico de la contracción uterina inducida por PGE1: Importancia de las reservas de calcio intracelulares. Prostaglandin, 30: 491-496; sept, 1985.
- 19.- Carrera Marcia, J.M. : Tratado y Atlas de operaciones obstétricas. ED. Salvat, 3:73-81
- 20.- Caldwell, B.V., Behrman. : Prostaglandinas y procesos reproductores. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Ed. Interamericana, 4:417-425; junio, 1977.

21.- Caldwell, B.V., and Behrman, H.R.

Prostaglandinas y procesos reproductores. Prostaglandinas en salud y enfermedad. Clínicas médicas de norteamérica - Ed. Interamericana, 4: 919; 1981.

22.- Botella, L.: Endocrinología de la mujer, 6^a Ed., Ed. científico-médica, 199; 1982.