



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

EFICACIA DEL MISOPROSTOL VIA VAGINAL VS INTRACERVICAL EN LA INDUCCION DEL TRABAJO DE PARTO EN EMBARAZOS DE 20 SEMANAS O MAS COMPLICADOS CON MUERTE INTRAUTERINA. INMADUROS O NO VIABLES EN EL INPER. ENSAYO CLINICO

Castro
DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

sk
DR. SAMUEL KARCHMER,
PROFESOR TITULAR

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DRA. GABRIELA RAQUEL DELGADO GUTIERREZ
PROF. TITULAR: DR. SAMUEL KARCHMER KRIVITSKY
TUTOR: DR. CARLOS NERI MENDEZ



INPer

MEXICO, D. F.

1998

268391

TESIS CON 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 esta 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.

A mis Padres:

**Por su amor y apoyo que siempre
me han brindado en la vida.**

Los quiero mucho.

A mis Hermanos Lety y Pépe:

Mi respeto y cariño a los dos.

A mi esposo Miguel:

**Por estar siempre a mi lado en los momentos
dulces y amargos,**

Juntos iniciamos la aventura y juntos continuaremos.

Te amo.

A mi futuro Bebé:

**Deseo ya conocerte y abrazarte,
esperando con la máxima ilusión que**

**Dios nos permita ser los mejores
padres del mundo.**

**A mi amigo Rafael:
Por tu amistad y ayuda,
gracias mil.**

**A los Drs. Samuel Karchmer y Carlos Neri:
Por sus enseñanzas y consejos
durante toda la especialidad.**

**A Irma y Marcela:
Por su invaluable ayuda en la
elaboración de mi tesis.**

CONTENIDO

Introducción	1
Marco Teórico	2
Aspectos Farmacológicos de las Prostaglandinas	9
Objetivos	12
Hipótesis	13
Tipo de Estudio	13
Aspectos Eticos	13
Población	14
Criterios de Inclusión	14
Criterios de Exclusión	14
Metodología	15
Recolección de Datos	16
VARIABLES EN ESTUDIO	18
Plan de Análisis	19
Recursos Humanos	20
Recursos Materiales	20
Análisis	21
Conclusión	29
Bibliografía	31

INTRODUCCION.

La inducción de la madurez cervical en embarazos complicados con muerte fetal, productos inmaduros o no viables, ha de ser eficaz, rápida y con mínimos efectos secundarios, aunados a un procedimiento traumático (pérdida del producto) que puede afectar a la madre tanto física como psicológicamente; así mismo el obstetra debe buscar la resolución del embarazo complicado por vía vaginal siempre que sea posible.

A través de la historia se han intentado diferentes métodos para la inducción de la madurez cervical desde catéteres, dilatadores osmóticos, hormonas y en nuestros días prostaglandinas (PG), principalmente la dinoprostona (PGE_2). En la actualidad hay suficientes estudios que apoyan el uso de misoprostol (análogo de PGE_1), cuyo nombre comercial es Cytotec de los laboratorios Searle, usado como protector gástrico por vía oral; a través del tiempo se observó que provocaba aborto y/o amenaza del mismo, por lo que se empleó por vía vaginal para lograr este último objetivo con éxito, reduciendo tiempo, costo y efectos colaterales desde su colocación hasta la resolución del embarazo.

Múltiples estudios en el ámbito mundial establecieron la aplicación de la tableta de misoprostol por vía vaginal en fondo de saco, a dosis promedio de inicio de 50-100 μg cada 4 a 6 horas; el fármaco es difícil de disolver en el medio vaginal sin embargo alcanza niveles plasmáticos adecuados que se mantienen por más tiempo a comparación de la administración oral.

MARCO TEORICO.

La complicación de un embarazo que culmine en la muerte fetal, in útero o fuera de este por un producto inmaduro con ruptura prematura de membranas (RPM) o que no es viable, continúa siendo un evento trágico de la obstetricia.

Es importante por tal motivo hacer un diagnóstico oportuno para establecer un tratamiento eficaz y rápido por las implicaciones físicas y psicológicas sobre la madre y la familia. Cuando el único tratamiento posible es la resolución del embarazo, debe procurarse que sea por vía vaginal. Sin embargo esta es una tarea difícil en los estadios gestacionales tempranos por la poca o nula maduración del cuello cervical.

El cuello está constituido en su mayoría por colágeno y una sustancia fundamental rica en glucosaminoglucanos. Los días previos al inicio del trabajo de parto, la consistencia del cuello uterino suele cambiar, de manera que se hace más blando y fácil de distender. Coincidentemente, el cuello uterino empieza a acortarse (borramiento) y el conducto endocervical se amplía (dilatación). Este proceso de maduración cervical parece ser la culminación de una serie de sucesos bioquímicos dirigidos por hormonas que modifican la composición de la colágena y la sustancia fundamental. La colágena, con enlaces cruzados en la matriz extracelular, se fragmenta y solubiliza, en tanto que su contenido disminuye. De manera concomitante, la sustancia fundamental aumenta y la distribución de glucosaminoglucanos cambia de dermatán y condroitín sulfato al ácido hialurónico. Durante la mayor parte del embarazo, la progesterona inhibe o retrasa la maduración cervical; los estrógenos y posiblemente la relaxina promuevan la maduración cervical, tal vez por su acción proteolítica. También parecen contribuir a la inducción local de PGE₂ capaz de promover la maduración cervical por vías aún no definidas. (1)

Se han usado varios métodos, mecánicos o médicos, para estimular la madurez cervical, sin la cual seguramente la resolución del embarazo no sería vaginal. Dentro de las formas mecánicas están la dilatación manual y la inserción de cuerpos extraños en el endocervix y por arriba del orificio cervical interno, son los métodos más antiguos descritos por

Hipócrates. El despegamiento de membranas, aunque muy usado, tiene resultados inconstantes. Cuando se logra el éxito, la maduración cervical resultante puede deberse a secreción local de PG ya sea $\text{PGF}_2\alpha$ de las membranas corioamnióticas y la decidua adyacente, o PGE_2 del mismo cuello uterino. Cuando el cuello uterino se halla extremadamente desfavorable es poco práctico el despegamiento de membranas. En estas condiciones, la introducción de una sonda con globo arriba del orificio cervical interno, o uno de los varios tipos disponibles de dilatadores higroscópicos en el endocervix son recursos más razonables para iniciar la maduración cervical. Los fragmentos desecados de algas de agua fría (*laminaria digitata* o *laminaria japonica*) se han utilizado como dilatador higroscópico para promover la maduración cervical durante más de un siglo. Se encuentran en varios tamaños y cuando se coloca en el endocervix durante 6 a 12 horas aumenta de diámetro 3 a 4 veces, sin modificar su longitud. Parecen actuar sobre todo por la extracción de agua de los tejidos cervicales que les hace hincharse gradualmente y, por lo tanto, aplicar una fuerza expansiva al conducto cervical. Si se dejan los tallos de *laminaria* en el cuello uterino los cambios cervicales continúan, incluso después de que aquéllos alcanzan su diámetro máximo. (1)

Dentro de las formas médicas para la maduración cervical se encuentra la relaxina que es una hormona polipeptídica similar a la insulina, que se produce en el cuerpo luteo, la decidua y el corion humanos. Durante el embarazo, la relaxina parece tener participación en el remodelado del tejido conectivo en diversos sitios anatómicos, y pudiera ser mediador clave de la maduración cervical.

Las prostaglandinas, son otras formas médicas de madurar el cuello uterino, en 1968 se demostró su efectividad con la administración endovenosa de $\text{PGF}_2\alpha$. Desde entonces, muchos estudios (utilizando fórmulas sistémicas, orales y locales diversas) han demostrado la eficacia de PGE_2 conocida con dinoprostona (prepidil de los laboratorios UpJohn) es la única autorizada por la Administración Federal de Drogas (FDA por sus siglas en inglés) en Estados Unidos y la que más estudios tiene sobre su eficacia en la madurez cervical.

En la actualidad, diversos estudios han utilizado otra prostaglandina el misoprostol (PGE_1) la cual resulta ser más barata y eficaz y con menos efectos colaterales que la PGE_2 .

El misoprostol, con fórmula [metil (11, α 13 E)-11, 16-dihidroxi-16-metil-9-oxprosteno-1-oato], es una prostaglandina sintética estructuralmente relacionada con la prostaglandina E_1 . Usada principalmente para prevenir la enfermedad ácido péptica inducida por la ingestión de agentes antiinflamatorios no esteroideos.

La presentación de la PGE_1 es en tabletas para uso por vía oral y fue a través de la observación de una de sus complicaciones que se vio su utilidad como inductor de madurez cervical al provocar aborto y/o amenaza del mismo.

Con este preámbulo sobre los análogos de PE_1 haré referencia a algunas publicaciones en donde se ha utilizado.

En 1987, Mariani-Neto en Brasil fueron los primeros en reportar su uso para la inducción del trabajo de parto (2) en 20 pacientes con embarazos de 19 a 41 semanas complicados con muerte fetal y cérvix desfavorable. El misoprostol se administró vía oral 400 μ g cada 4 horas hasta que ocurría el nacimiento. Se resolvieron exitosamente los embarazos en todos los casos con un intervalo desde la inducción hasta el nacimiento de 9 horas y 12 minutos. Con pocos efectos colaterales como vómito y diarrea.

Posteriormente Campos (3) y Marquelles (4) en Argentina reportaron sus resultados con el misoprostol en 1991, esta vez fue usado vía vaginal a dosis de 50 μ g cada 2 horas. Sus datos sugerían que la respuesta al medicamento dependía de la edad gestacional; 36% de las pacientes con embarazos iguales o menores de 36 semanas se resolvieron a las 8 horas después de aplicada la dosis comparados con el 73% de las pacientes con embarazos mayores de 36 semanas, que lo hicieron antes.

Fletcher (6) en 1993, en Jamaica comparó una dosis única de 100 μ g vaginal de misoprostol con placebo en una serie con otras series donde se aplicó 3 mg vaginal de dinoprostona. El misoprostol demostró ser más efectivo que el placebo e igualmente eficaz y seguro que la dinoprostona. Hubo un 9.4% de riesgo de hiperestimulación con el uso de misoprostol pero se estableció monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca fetal. Este riesgo no difirió del mostrado con la dinoprostona de un 13%.

El Dr. Luis Sánchez Ramos publicó en marzo de 1993 su estudio comparando 2 grupos de pacientes con embarazos de término y con alguna indicación para su interrupción, en uno

se aplicó misoprostol vaginal 50 µg cada 4 horas contra otro grupo a las que se le colocó dinoprostona más oxitocina, encontrando que la administración de misoprostol es tan segura y efectiva como el uso de oxitocina y dinoprostona. La incidencia de taquisistolia asociada al misoprostol no aumenta el riesgo de adversidades intraparto y resultados perinatales. (5)

En otro estudio Fletcher comparó el uso de PE₂ y PE₁ en la maduración cervical y la inducción de trabajo de parto en productos de término. Aplicó 100 µg de misoprostol y 3 mg de dinoprostona en tabletas vaginales, no encontró diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos, en un promedio de 12 horas postcolocación se logró un índice de Bishop de 9. (7).

Jian en 1994 realizó un estudio comparativo entre el misoprostol y dinoprostona en la terminación de embarazos de 2^{da} trimestre (entre 12 y 22 semanas), se aplicaron 200 µg vía vaginal cada 12 horas de misoprostol y en el otro grupo 20 mg de dinoprostona vía vaginal cada 3 horas. Se obtuvo resolución del embarazo en el grupo con misoprostol en las primeras 24 horas en el 81% de las pacientes y en 38 horas en el 100%, hubo menos efectos colaterales con el misoprostol, y tan efectivo y seguro como la dinoprostona y más rápido y menos costoso (8).

Varaklis publicó en 1995 un estudio comparando 25 µg de misoprostol cada 2 horas por vía vaginal contra 0.5 mg de dinoprostona cada 6 horas intracervical, en pacientes con un índice de Bishop menor de 5 encontrando que el grupo con misoprostol logró más rápido regularizar 3 contracciones en 10 minutos (6.7 + - 5.8 horas vs 12.4 + - 9.6 horas), así como tres pacientes que hicieron hipertensión uterina que no se relaciono con la morbilidad fetal. Concluyó que el misoprostol es más efectivo que la PGE₂ intracervical. (9)

En 1995, Wing aplicó dos estudios comparativos de misoprostol y dinoprostona en la preinducción de la madurez cervical y la inducción del parto. En su primer estudio lo aplicó a pacientes con embarazos de término con cervix desfavorable y alguna indicación para su inducción, colocó 50 µg de misoprostol en el fondo de saco cada 3 horas y en otro 0.5 mg de dinoprostona intracervical cada 6 horas concluyendo que el misoprostol era más efectivo y rápido que la dinoprostona, sin embargo se asociaba con mayor incidencia de taquisistolia y meconio. (10) Por lo que en su otro estudio lo aplicó a una población con las mismas

características que el anterior, pero en menor dosis 25 µg cada 3 horas de misoprostol y dinoprostona 0.5 mg cada 6 horas intracervical, observando igual incidencia de taquisistolia y meconio de ambos grupos; y sí más rapidez en la maduración cervical y menor uso de oxitocina con el misoprostol. (11)

Chuck encontró que era igual la eficacia y seguridad del misoprostol vaginal contra PE₂ intracervical en la inducción del trabajo de parto observando, a dosis de 50 µg de misoprostol y de 0.5 mg de dinoprostona, es más efectiva y menos costosa la PE₁. (12)

Bugalho, 1994, aplicó misoprostol en embarazos con muerte fetal de 18 a 40 semanas, usando 100 µg de misoprostol cada 12 horas, resolviendo el embarazo en las primeras 12.6 horas de la mayoría de las pacientes y sólo 6 pacientes (8%) en 24 a 48 horas. (13)

Echeverría indujo el trabajo de parto en embarazos prolongados entre 41 y 42 semanas aplicando 100 µg de misoprostol vía vaginal a 50 mujeres y otras 50 pacientes sólo con oxitocina IV entre 2 a 32 mU/min. Se observó que 88% del grupo de pacientes con misoprostol tuvieron sus nacimientos en el transcurso de 24 horas y sólo 72% en el grupo de oxitocina. No hubo diferencias en los resultados perinatales y sólo se encontró polisistolia en el grupo de misoprostol en un 11.4% sin consecuencias neonatales (15)

Srisomboon usó misoprostol vía vaginal a dosis de 100 µg contra un placebo en embarazos del tercer trimestre que requerían interrupción por alguna indicación y que tenían Bishop desfavorable menor de 4, con resultados estadísticamente significativos para el grupo con misoprostol que logró el nacimiento vaginal en 12 horas vs 25 horas contra el otro grupo P= 0.001; como efecto colateral se observó taquisistolia en el grupo de misoprostol (38%) que cedió con fármacos tocolíticos, sin complicaciones (16).

En Canadá, Williams Mundle y David Young evaluaron la inducción del trabajo de parto en productos de término por diversas indicaciones colocando 50 µg de misoprostol vaginal cada 4 horas y a otras el protocolo estándar de su hospital que incluye dinoprostona más oxitocina, con resultados favorables al misoprostol, con nacimiento del producto en 753 +/- 588 minutos vs 941 +/- 506 minutos con el protocolo de rutina hospitalario, sin diferencias significativas en el índice de cesáreas o morbilidad materna, ni en los resultados perinatales. (17).

Kramer, en Nuevo México, comparó la aplicación de 100 µg vía vaginal de misoprostol cada 4 horas contra oxitocina IV en embarazos de término. Resultando que el tiempo hasta el nacimiento fue de 585 min vs 885 min $P < .001$ a favor del misoprostol, sin diferencias significativas en el número de cesáreas; y sólo taquisistolia como efecto colateral del misoprostol 70 vs 11% (18).

Nuevamente en St Louis Missouri, el Dr. David Buser formó dos grupos de pacientes para inducir el trabajo de parto en el embarazo de término. Al primero se le colocó misoprostol 50 µg vía vaginal cada 4 horas hasta 3 dosis y al segundo dinoprostona 0.5 mg cada 6 horas hasta 3 dosis, observando una mayor rapidez en la inducción del trabajo de parto en el grupo del misoprostol, así como disminución en el uso de oxitocina, pero un mayor incremento en el número de cesáreas por cambios en la frecuencia cardíaca fetal debido a la hiperestimulación uterina. (19).

En 1997 se realizó un análisis que incluyó 8 trabajos sobre misoprostol como inductor de la madurez cervical de 1993 a 1995. Esto completó un total de 966 pacientes (488 que recibieron misoprostol y 478 como controles). Con los siguientes resultados: menor incidencia de cesáreas y una mayor incidencia de partos vaginales dentro de las primeras 24 horas de su aplicación. Además se le asoció con mayor incidencia de taquisistolia pero no de hiperestimulación. Y los resultados neonatales fueron semejantes en ambos grupos. Por lo que se concluye que es seguro y eficaz aplicar misoprostol vía vaginal como agente inductor de madurez cervical e iniciador del trabajo de parto (20).

Se han seguido realizando estudios comparativos entre misoprostol y oxitocina como el efectuado en Perú (Mayo de 1997) por Escudero y Contreras, donde se observan los mismos resultados de estudios previos (21).

Nuevamente el Dr. Sánchez Ramos en Florida, prueba la eficacia del misoprostol sobre la oxitocina ahora en pacientes con embarazos de término y RPM encontrando igual que en otros estudios, menor tiempo transcurrido desde la aplicación del misoprostol al nacimiento del producto que en el otro grupo; así como mismos efectos colaterales de taquisistolia y con resultados neonatales similares (22).

Este mismo grupo de investigadores utilizó dos diferentes dosis de PE_1 a 25 µg y 50 µg vaginal, obteniéndose a mayor dosis, mayor rapidez en el nacimiento el producto y mayores

efectos colaterales: como taquisistolia, y mayor número de nacimientos vaginales. La dosis de 25 µg es igual de efectiva y con menores efectos colaterales (23).

Descrita la eficacia y seguridad del misoprostol, el objetivo de este protocolo es encontrar una mejor vía de administración y la dosis optima utilizable para la inducción de la madurez cervical.

En nuestro país es poca la experiencia con el uso de este fármaco y menor aún el número de estudios realizados y publicados, no encontrando ninguno en el Index Medicus, ni en el latinoamericano de publicaciones mexicanas.

ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Se sospecho su existencia desde 1930, aunque fueron identificadas y sintetizadas a principios de 1960.

En el área de la ginecología los estadounidenses Kurzrok y Lieb en 1930 anunciaron que las tiras del útero humano se relajaban o contraían cuando se exponían a semen humano. Más adelante Goldblatt en Inglaterra y Euler en Suecia informaron separadamente la actividad contractora del músculo liso y vaso-depresora en el líquido seminal y glándulas reproductoras accesorias, y Euler identificó el material activo como ácido liposoluble, el cual llamo "Prostaglandina". Pasaron varios años para identificar de que se trataba de un familia de compuestos, y los primeros aislados fueron E_1 y $F_1\alpha$ por Begström y Sjövall en 1957, en 1964 Van Dorp aisló la PE_2 . (26)

Las PG pueden clasificarse en varios grupos: a saber E, F, A, B, C y D que se diferencian por los componentes del anillo ciclopentano. Las prostaglandinas de los grupos E y $F\alpha$ reciben el nombre también de "prostaglandinas primarias". Son las más abundantes (especialmente E_2 y $F_2\alpha$) y las más ampliamente estudiadas. Los grupos A, B y C derivan de las correspondientes al E por deshidratación e isomerización. (26)

En el aparato reproductor de la mujer hay prostaglandinas en el ovario, miometrio y secreción menstrual en concentraciones que varían según el ciclo ovulatorio. Las que se presentan en el útero y en la secreción menstrual y líquido amniótico son de tipo E y F. La investigación clínica para el empleo obstétrico se limita a E_1 , E_2 y $F_2\alpha$.

La PGF estimula de manera uniforme las contracciones del útero grávido o no grávido. Las PGE_1 PGE_2 causan relajación del tejido uterino no grávido in vitro y tienen una acción oxitócica más potente que la $PGF_2\alpha$ durante los dos últimos trimestres del embarazo. Se ha comprobado que tanto la PGE_1 y PGE_2 , tienen la misma eficacia, en cuanto a provocar trabajo de parto a término.

Los efectos secundarios son causados por la acción estimulante sobre el músculo liso del aparato digestivo (náuseas, vómitos y diarrea). (27)

Para el Gineco-Obstetra el efecto abortivo del misoprostol es de sumo interés para su aplicación a determinados pacientes (Obitos, complicaciones, productos no viables, embarazos extrauterinos).

Se ha estudiado administrándolo por vía oral y vaginal; siendo pocos los reportes sobre la farmacocinética del medicamento por esta última vía de administración.

La Dra. Miriam Zieman (28) realizó un estudio con dos grupos de 10 pacientes cada uno (5 casos de cada grupo con embarazo de 7-13 semanas). Al grupo I se le administró misoprostol 400 µg vía oral y al grupo II la misma dosis vía vaginal, sin haber diferencias significativas entre ambos grupos en edad, peso, superficie corporal, o entre pacientes embarazadas y no. Se les tomo muestras de sangre venosa a diferentes tiempos (7.5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos) para medir la concentración sérica del misoprostol en plasma por medio de cromatografía por gas y espectometría. En todas las pacientes que recibieron el medicamento vía oral se presentó un incremento relativamente rápido de la concentración plasmática (240-360 pg/ml) con pico entre 12.5 y 60 minutos con disminución abrupta a los 120 minutos (menor a 30 pg/ml) manteniéndose así. El grupo que recibió la dosis vaginalmente presentó un incremento gradual de las concentraciones plasmáticas del medicamento (150-270 pg/ml) con máximos niveles entre 60 y 120 minutos con descenso sumamente lento manteniendo un promedio de 61% de dosis a los 240 minutos (120-170 pg/ml).

La biodisponibilidad sistémica del misoprostol por vía vaginal es 3 veces mayor que la oral, los niveles plasmáticos aunque se elevan lentamente se mantienen por periodos prolongados con mínimo descenso; al evitar el paso del metabolismo hepático y/o gastrointestinal.

Estos datos hacen suponer que la vía vaginal es mejor sitio para absorber y mantener la concentración plasmática del misoprostol quedando aún por establecer la dosis ideal por esta vía, la cual debe ser menor que la oral ya que se extrajeron restos de tabletas a los 360 minutos en 7 de las 10 pacientes. También queda la posibilidad de encontrar un solvente (gel inerte o supositorio) que permita su mejor disolución y absorción por la mucosa vaginal. Una tercera línea de investigación sería el hallar un mejor sitio de absorción como podría ser colocarlo vía intracervical y compararlo con la vaginal cuando se desea que se

presente el efecto abortivo, en la inteligencia que la polisistolia e hipertonía uterina son causa de sufrimiento fetal, limitando su aplicación en productos con muerte fetal, inmaduros o no viables, o en lugares donde la legislación permita abortos.

OBJETIVOS

1. Comparar la eficacia del misoprostol administrado por vía vaginal vs intracervical.
2. Establecer la dosis óptima de misoprostol útil para ambas vías de administración en la maduración cervical, indicada por un índice de Bishop de 9 en la inducción del trabajo de parto en embarazos de 20 semanas o más complicados con muerte fetal, inmadurez o no viabilidad.
3. Medir el tiempo transcurrido desde la aplicación de misoprostol hasta la resolución del embarazo en ambos grupos.
4. Conocer los efectos colaterales del misoprostol en ambas formas de aplicación.
5. Determinar la necesidad de la asistencia con oxitocina en ambos grupos.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA:

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el misoprostol intracervical vs. vaginal en la inducción del trabajo de parto en embarazos de 20 semanas o más, complicados con muerte intrauterina, inmaduros o no viables

HIPOTESIS ALTERNA:

Existen diferencias estadísticamente significativas entre el misoprostol intracervical vs. vaginal en la inducción del trabajo de parto en embarazos de 20 semanas o más, complicados con muerte intrauterina, inmaduros o no viables

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio *longitudinal, analítico y prospectivo* realizado en la clínica.

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos aquí descritos están apegados a los estándares éticos del Comité de Ética de la Dirección de Investigación y Enseñanza del INPer, los que a su vez están acordes a la declaración de Helsinki de 1975 y a su revisión de 1983 para la investigación en los seres humanos.

Los exámenes y pruebas efectuados no representaron ningún riesgo adicional para la paciente, quien participó en forma voluntaria y con la opción de abandonar el estudio si lo desea sin repercusión alguna en su atención médica.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA:

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el misoprostol intracervical vs. vaginal en la inducción del trabajo de parto en embarazos de 20 semanas o más, complicados con muerte intrauterina, inmaduros o no viables

HIPOTESIS ALTERNA:

Existen diferencias estadísticamente significativas entre el misoprostol intracervical vs. vaginal en la inducción del trabajo de parto en embarazos de 20 semanas o más, complicados con muerte intrauterina, inmaduros o no viables

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio longitudinal, analítico y prospectivo realizado en la clínica.

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos aquí descritos están apegados a los estándares éticos del Comité de Ética de la Dirección de Investigación y Enseñanza del INPer, los que a su vez están acordes a la declaración de Helsinki de 1975 y a su revisión de 1983 para la investigación en los seres humanos.

Los exámenes y pruebas efectuados no representaron ningún riesgo adicional para la paciente, quien participó en forma voluntaria y con la opción de abandonar el estudio si lo desea sin repercusión alguna en su atención médica.

POBLACION

Todas las pacientes embarazadas de 20 semanas o más por fecha de última menstruación segura y confiable o por diámetro biparietal por ultrasonografía, si se trataba de un embarazo de edad gestacional incierta, atendidas en el INPer entre Julio de 1996 a Octubre de 1997, complicadas con muerte fetal diagnosticada por ausencia de vitalidad por ultrasonografía o tococardiógrafo, embarazo con producto inmaduro que requiera ser interrumpido por la imposibilidad de llevarse a término, como por ejemplo complicado con ruptura prematura de membranas, o productos no viables, por ejemplo anencefalia.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Mujeres embarazadas complicadas con muerte fetal, productos inmaduros o no viables, de 20 semanas o más con o sin ruptura de membranas.
2. Índice de Bishop menor de 3, lo cual se consideró desfavorable.
3. Sin uso previo de inductores de madurez cervical.
4. Pacientes sin cesárea previa o cirugía uterina mayor.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Alergia a las prostaglandinas.
2. Patologías asociadas en que las prostaglandinas empeoren los cuadros (nefropatía, hepatopatía, cardiopatía, asma bronquial o glaucoma).
3. Enfermedades crónicas de base sin control médico como diabetes, lupus eritematoso sistémico, hipertensión arterial, etc.

POBLACION

Todas las pacientes embarazadas de 20 semanas o más por fecha de última menstruación segura y confiable o por diámetro biparietal por ultrasonografía, si se trataba de un embarazo de edad gestacional incierta, atendidas en el INPer entre Julio de 1996 a Octubre de 1997, complicadas con muerte fetal diagnosticada por ausencia de vitalidad por ultrasonografía o tococardiógrafo, embarazo con producto inmaduro que requiera ser interrumpido por la imposibilidad de llevarse a término, como por ejemplo complicado con ruptura prematura de membranas, o productos no viables, por ejemplo anencefalia.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Mujeres embarazadas complicadas con muerte fetal, productos inmaduros o no viables, de 20 semanas o más con o sin ruptura de membranas.
2. Índice de Bishop menor de 3, lo cual se consideró desfavorable.
3. Sin uso previo de inductores de madurez cervical.
4. Pacientes sin cesárea previa o cirugía uterina mayor.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Alergia a las prostaglandinas.
2. Patologías asociadas en que las prostaglandinas empeoren los cuadros (nefropatía, hepatopatía, cardiopatía, asma bronquial o glaucoma).
3. Enfermedades crónicas de base sin control médico como diabetes, lupus eritematoso sistémico, hipertensión arterial, etc.

RECOLECCION DE DATOS

Se recolectaron los datos a través de una hoja de captura en la que se consignaron los siguientes datos:

Cada una tiene un número de acuerdo al cual será asignado el grupo al que pertenece la paciente.

Nombre de la paciente, edad, número de registro, fecha de ingreso al hospital y forma del diagnóstico de muerte fetal, de producto inmaduro con necesidad de interrupción del embarazo o de feto no viable, semanas de gestación al momento del diagnóstico. Índice de Bishop previo a la colocación del misoprostol.

Fecha y hora de la colocación del misoprostol, la dosis y la vía de administración. Fecha y hora de las colocaciones subsecuentes del fármaco.

Fecha y hora del inicio de la utilización de oxitocina y dosis total.

Fecha y hora del nacimiento del producto.

Efectos colaterales del misoprostol como fiebre, náusea, vómito, diarrea, y complicaciones por su uso como hipertonia, taquisistolia, sangrado transvaginal y ruptura uterina.

En la siguiente página se muestra la hoja de recolección utilizada en el presente estudio.

No: _____

**EFICACIA DEL MISOPROSTOL VÍA VAGINAL vs INTRACERVICAL EN LA
INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO EN EMBARAZOS DE VEINTE SEMANAS O
MAS COMPLICADOS CON MUERTE FETAL**

NOMBRE: _____
 No. EXPEDIENTE: _____ FECHA DE INGRESO A UTQ: _____
 EDAD: _____ A.G.O.: FECHA DE ULTIMA MENSTRUACION: _____
 G: _____ C: _____ P: _____ A: _____ E: _____
 PATOLOGÍA DE BASE: _____
 TRATAMIENTO: _____
 DIAGNOSTICO DE MUERTE FETAL. FECHA: _____ FORMA: _____
 SEMANAS DE GESTACIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO: _____
 ÍNDICE DE BISHOP PREVIO A LA COLOCACIÓN DEL MISOPROSTOL: _____

ÍNDICE DE BISHOP				
PUNTOS	0	1	2	3
DILATACIÓN	cerrado	1 - 2 cm	3 - 4 cm	>= 5 cm
BORRAMIENTO	0-30%	40-50%	60-70%	> 80%
ENCAJAMIENTO	-3	-2	-1,0	+1,+2
CONSISTENCIA	firme	media	blando	
POSICIÓN DEL CERVIX	posterior	medio	anterior	

COLOCACIÓN DEL MISOPROSTOL. FECHA: _____ HORA: _____
 DOSIS: _____ VÍA DE ADMINISTRACION: _____
 RECOLOCACION DE MISOPROSTOL. FECHA: _____ HORA: _____
 DOSIS: _____ VÍA DE ADMINISTRACION: _____
 (Debe ser la misma vía de colocación que la anterior)
 RECOLOCACION DE MISOPROSTOL. FECHA: _____ HORA: _____
 DOSIS: _____ VÍA DE ADMINISTRACION: _____
 (Debe ser la misma vía de colocación que la anterior)
 MADURACION CERVICAL INDICADA POR UN ÍNDICE DE BISHOP >= 9.
 FECHA: _____ HORA: _____
 ASISTENCIA CON OXITOCINA. FECHA: _____ HORA: _____
 DOSIS TOTAL DE OXITOCINA: _____
 NACIMIENTO DEL PRODUCTO. FECHA: _____ HORA: _____
 VÍA DE NACIMIENTO: _____
 DATOS DE PRODUCTO.
 PESO: _____ TALLA: _____
 EFECTOS COLATERALES DEL MISOPROSTOL (fiebre, nausea, vomito, diarrea).
 FECHA: _____ HORA: _____ EFECTO COLATERAL: _____
 COMPLICACIONES (ruptura uterina, polistolia, hipertonia, sangrado transvaginal) _____

NOMBRE DE LA PERSONA QUE LLENO EL FORMATO: _____

Dra. Gabriela Raquel Delgado Gutiérrez.

VARIABLES EN ESTUDIO

1. Semanas de gestación al momento del diagnóstico de muerte fetal, de la determinación de interrupción del embarazo con producto inmaduro o de un feto no viable, determinada en semanas por fecha de última menstruación o por ultrasonido.
2. Tiempo de latencia entre la administración de PE₁ y la resolución del embarazo, cuantificada en horas y minutos.
3. Índice de Bishop grupos valorado previo a la colocación del misoprostol.
4. Índice de Bishop una vez lograda la maduración cervical, debiendo evaluarse cada 6 horas antes de una nueva dosis.
5. Dosis total necesaria de misoprostol para la inducción de la madurez cervical medida en µg.
6. Efectos colaterales ocasionados por el misoprostol considerados como fiebre, náuseas, vómito, diarrea.
7. Complicaciones ocasionadas por el misoprostol consideradas como taquisistolia, hipertonia, sangrado transvaginal, ruptura uterina.
8. Paridad y edad de las pacientes.
9. Dosis total de oxitocina necesaria para la resolución del embarazo, una vez lograda la maduración cervical.

PLAN DE ANALISIS

1. Descripción de cada uno de los grupos de estudio a través de la media, desviación estándar, porcentajes y frecuencias.
2. Diferencias de medias del tiempo total necesario para lograr madurez cervical (Bishop mayor o igual a 9) entre ambos grupos, a través de prueba de t de student no pareada.
3. Prueba t no pareada para edad materna, edad gestacional, número de gestaciones: partos, abortos; dosis media de misoprostol y dosis de oxitocina, entre ambos grupos.
4. Prueba t no pareada para evaluar diferencias de medias en dosis y tiempo necesarias para lograr madurez cervical, estratificando por edad gestacional.

RECURSOS HUMANOS

1. Médicos residentes de Ginecología y Obstetricia en turno en el servicio de urgencias y tococirugía del INPer.
2. Personal del departamento de Análisis y Estadística del INPer.

RECURSOS MATERIALES

- Misoprostol tabletas de 200 μg (Cytotec de los laboratorios Searle)
- Jeringas de 5cc
- Sondas de alimentación infantil 8 Fr.
- Ampolletas de agua inyectable
- Oxitocina y soluciones intravenosas del servicio de urgencias y tococirugía del INPer utilizadas de rutina para estos procedimientos.
- Diversos (guantes, batas, cubrebocas, instrumental quirúrgico, quirofanos).

ANALISIS.

Se recolectaron 38 casos que cumplieron con los requisitos de las variables de inclusión trazadas para este estudio, del periodo comprendido de Julio de 1996 a Octubre de 1997 (15 meses), asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos.

El grupo I (colocación de misoprostol vía vaginal) con 18 pacientes y el grupo II (colocación del misoprostol vía intracervical) con 20 pacientes.

En el grupo I la edad promedio fue de 27.6 años (+/-2.2) con rango de 16 a 38 años ubicándose el 50% por debajo de los 25 años. El número de embarzos para este grupo estuvo dentro de un rango de 1 a 9 con promedio de 3 (+/- 2.2), ubicándose el 72% de esta población con 3 embarazos o menos.

De estas pacientes, 11 eran nulíparas (61.1%); con antecedente de un parto 3 casos (16.7%); dos pacientes con 2 partos previos (11.1%) y con 4 partos previos 2 casos (11.1%).

Las semanas de embarazo al momento de realizar el diagnóstico variaron con un rango de 20 a 34 semanas, ubicándose el 50% de las pacientes con 24 semanas o menos, con una moda y promedio de 25.8 semanas (+/-5.0).

Los índices de Bishop al momento del ingreso fueron de cero para 6 pacientes (33.3%), de uno para 8 pacientes (44.4%), de dos para 3 pacientes (16.7%) y de tres para 1 paciente (5.6%) con una moda de uno y un promedio de 0.944 (+/- 0.87).

En el grupo II (colocación del misoprostol diluido via intracervical), se reunieron 20 pacientes, cuyas edades variaron desde 14 a 42 años, ubicándose el 50% de la población entre 26 años o menos, con un promedio de 28.5 años (+/-8.1 años) y una moda de 23 años.

El número de embarazos varió de 1 hasta 10; el 60% (12 pacientes) eran nuligestas, con un parto previo 3 pacientes (15%), con dos partos previos 3 pacientes (15%), con cinco partos o más 2 pacientes (10%). Con antecedente de un aborto 4 pacientes (20%), dos abortos 3 pacientes (15%) y 5 abortos 1 paciente (5%).

Las semanas de embarazo al momento del diagnóstico variaron con un rango mínimo de 20 semanas y un máximo de 35 semanas, ubicándose el 50% de la población en 23 semanas o menos, con un promedio de 26.3 semanas (+/- 5.6 semanas).

El índice de Bishop evaluado al ingreso de las pacientes en el grupo II fue de cero para 6 pacientes (30%), de uno en 6 pacientes (30%), de dos en 4 pacientes (20%) y de tres en 4 pacientes (20%), ubicándose el 60% de la población en un índice de Bishop de 1 o menos, con un promedio de 1.3 (+/- 1.1) (cuadro 1)

DATOS DEMOGRAFICOS

	Grupo I (n=18)	Grupo II (n=20)
Edad	27.6 (+/-7.1)	28.5 (+/- 8.1)
Gestas	3.0 (+/-2.2)	2.8 (+/-2.4)
Partos	94 (+/- 1.3)	1.0 (+/-1.8)
Abortos	1.0 (+/-1.3)	0.75 (+/- 1.2)
Semanas de Embarazo	25.8 (+/- 5.0)	26.3 (+/-5.6)
Indice de Bishop (al ingreso)	0.94 (+/- .87)	1.3 (+/- 1.2)

Cuadro 1

En el grupo I, once pacientes (61.1%) no tenían patología de base, y las siete pacientes restantes (38.9%) tenían tratamiento y estaban en control de su enfermedad al momento del estudio.

En el grupo II se reportaron 13 paciente sin patología de base (65%) y solo 7 de 20 pacientes (35%) con patología de base, de estas 16 de 20 pacientes (80%) no requirieron o no tenían tratamiento farmacológico de dicha patología y sólo 4 de 20 pacientes (20%) sí lo tenían, todas tuvieron un adecuado control de la enfermedad de base.

Las patologías se catalogaron por grupos y comprenden las siguientes: síndrome de antifosfolípidos, isoimmunización al factor Rh, hipotiroidismo, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, enfermedad hipertensiva aguda del embarazo de comportamiento

leve, hipertensión arterial sistémica crónica y se consideró a la infertilidad como antecedente de importancia, donde se incluyó el antecedente de muerte fetal previa.

En el primer grupo las causas de interrupción del embarazo fueron: en catorce pacientes el diagnóstico de muerte fetal (77.8%) y en cuatro pacientes el diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM) y producto inmaduro (22.2%). Estos diagnósticos fueron confirmados en las primeras 14 pacientes por medio de ultrasonido y en las otras 4 pacientes por medio de una cristalografía y prueba de Tarnier positiva.

La indicación en el segundo grupo para interrumpir el embarazo fue por muerte fetal en 15 pacientes (75%), ruptura prematura de membranas y producto inmaduro 4 pacientes (20%) y sólo una paciente por un producto no viable por anencefalia (5%). La forma en que se confirmó el diagnóstico fue por ultrasonido en 16 pacientes (80%) incluyendo las pacientes con muerte fetal y el producto anencefálico y en 4 por medio de cristalografía y prueba de Tarnier positiva. (cuadro 2)

INDICACIONES DE INTERRUPTCION DEL EMBARAZO.

	Grupo I (n=18)	Grupo II (n=20)
Muerte Fetal	14 (77.8%)	15 (75 %)
R.P.M.	4 (22.2%)	4 (20 %)
Incompatibilidad con la vida		1 (5 %)

Cuadro 2

El tiempo transcurrido en horas y minutos desde la primera colocación del misoprostol hasta la maduración cervical evaluada por el índice de Bishop en el primer grupo tuvo un rango de 1 hora y 10 minutos a 30 horas, y en 3 pacientes no se anoto en la hoja de captura este tiempo; cabe mencionar que el tiempo transcurrido en horas y minutos desde la primera colocación del misoprostol hasta el nacimiento del producto fue semejante con un rango mínimo de 1 hora y 30 minutos y un máximo de 41 horas y 5 minutos, esta variable fue anotada en todas las hojas de captura Así pues el promedio fue de 14.9 horas desde la

primera colocación del misoprostol hasta el nacimiento del producto y un promedio de 10.8 horas desde la primera colocación del misoprostol hasta la maduración cervical.

Cabe mencionar que en este grupo I hubo seis pacientes (33.3%) que al momento de valorarlas para una siguiente dosis o bien por alguna indicación precisa de revisión vaginal antes de las preestablecidas 6 horas, el producto se encontró en el canal vaginal, siendo esto incluso con un índice de Bishop menor de 9 o bien no se detectó en qué momento se completó la madurez cervical en el lapso de esas 6 horas. Esto puede ser explicado ya que aunque las semanas de embarazo para la admisión al estudio fue de 20 semanas o más por fecha de última menstruación segura y confiable, muchas veces el producto era menor por antropometría del ultrasonido o bien por la valoración clínica del fondo uterino.

Para el segundo grupo el tiempo transcurrido desde la primera colocación del misoprostol hasta la maduración cervical varió de 40 minutos a 22 horas y 25 minutos, ubicándose el 50% de la población en 8 horas y 16 minutos o menos, con un promedio de 9.9 horas (+/- 6 horas y 58 minutos).

El tiempo transcurrido desde la primera colocación del misoprostol al nacimiento del producto fue de 3 horas y 25 minutos como mínimo y de 39 horas y 23 minutos como máximo, ubicándose el 50% de la población en 12 horas y 16 minutos o menos, con un promedio de 16.2 horas (+/- 10 horas y 28 minutos).

Se encontró que en 10 de 20 pacientes (50%) al momento de realizarles una revisión vaginal para la siguiente dosis del fármaco o por alguna indicación, el producto ya se encontraba en el canal vaginal, esto se explica por lo pequeño del producto que no ameritó completar un índice de Bishop de 9 para indicar madurez cervical, sino que esta fue suficiente para la expulsión del mismo. (cuadro 3)

**TIEMPO DE INDUCCION DE MADUREZ CERVICAL, AL NACIMIENTO Y AL INCIO DE
LOS EFECTOS COLATERALES**

	Grupo I	Grupo II
Madurez Cervical (Bishop 9)	10.8 hr (1.1 - 30 hr)	9.9 hr (0.6 - 22.2 hr)
Nacimiento	14.9 hr (1.5 - 41.5 hr)	16.2 hr (21.2 - 38.8 hr)
Efecto Colateral	1.6 hr (3.3 - 17 hr)	2.2 hr (1 - 21 hr)

Cuadro 3

En el grupo I el único efecto colateral reportado fue la fiebre y sólo se presentó en 3 de 18 pacientes (16.7%), presentándose a las 3 horas y 33 minutos, a las 9 horas y a las 17 horas desde la primera colocación del misoprostol hasta la presentación del efecto colateral, con un promedio de 1.6 horas.

Sólo se reportó como complicación la hipertonia en 1 caso (5.6%) y sangrado transvaginal en 1 caso (5.6%).

Los efectos colaterales reportados en el grupo II fueron de fiebre en 3 pacientes de 20 (15%), náusea en 1 pacientes de 20 (5%) y diarrea en 1 paciente de 20 (5%). El tiempo transcurrido desde la primera colocación del misoprostol hasta el reporte del efecto colateral varió de 1 hora hasta 21 horas con un promedio de 2.2 horas (+/- 5 horas y 30 minutos).

Las complicaciones reportadas fueron de polisistolia en una paciente de 20 (5%), hipertonia en una de 20 pacientes (5%) y sangrado transvaginal en 2 pacientes de 20 (10%). (cuadros 3, 4)

EFECTOS COLATERALES Y COMPLICACIONES POR EL USO DE MISOPROSTOL

EFECTO COLATERAL	GRUPO I	GRUPO II
Fiebre	3 (16.7 %)	3 (15%)
Náusea		1 (5 %)
Diarrea		1 (5 %)
COMPLICACIONES		
Polisistolia		1 (5 %)
Hipertonia	1 (5.6 %)	1 (5 %)
Sangrado Transvaginal	1 (5.6 %)	2 (10 %)

Cuadro 4

El peso del producto al nacimiento varió de 50 gr. hasta 1950 gr. encontrándose el 50% de los pesos entre 300 gr. o menos (los que corresponderían a productos menores de 20 semanas), y que obviamente requirieron un menor índice de Bishop para ser evaluada la madurez cervical y por lo tanto para la expulsión del producto. El promedio en el grupo I fue de 605 gr. (+/- 551.7gr).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El peso de los productos en el grupo II varió de 50 gr a 3600 gr, ubicándose el 50% de la población en 550 gr o menos, con un promedio de 892 gr (+/- 919 gr) y una moda de 200 gr (que corresponde a productos menores de 20 semanas).

El número de dosis necesarias para lograr la madurez cervical varió con un mínimo de 1 a un máximo de 5 dosis con un promedio de 2.1 (+/-1.1) para el grupo I.

Para el grupo II, el número de dosis utilizado fue de uno en 6 pacientes (30%), de dos en 6 pacientes (30%) y de tres en 8 pacientes (40%), con una moda de 3 dosis y un promedio de 2.1 (+/- .85) (cuadro 5)

DOSIS DE MISOPROSTOL UTILIZADAS

	Grupo I	Grupo II
1	6 (33.3%)	6 (30 %)
2	6 (33.3 %)	6 (30 %)
3	4 (22.2 %)	8 (40 %)
4	1 (5.6 %)	
5	1 (5.6 %)	

Cuadro 5

En cuanto al uso de oxitocina para el grupo I sólo se requirió usar en 7 de las 18 pacientes (38.9%) y fue a dosis respuesta (lograr 3 a 4 contracciones uterinas en 10 minutos), y esta fue de 2.5 unidades hasta 20 unidades con un promedio de 2.5 unidades.

En el grupo II se requirió en 8 de 20 pacientes (40%) y la dosis utilizada varió de 2.5 a 160 unidades; con un promedio de 14 unidades. (cuadro 6)

ASISTENCIA CON OXITOCINA

Grupo I	Grupo II
7 (38.9%)	8 (40 %)

Cuadro 6

Para comparar los dos grupos se utilizó la prueba de t-student no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. (cuadro 7)

COMPARACION ESTADISTICA DE LAS VARIABLES ENTRE AMBOS GRUPOS.

VARIABLE	Grupo I promedio	Grupo II promedio	t student	P
Edad	27.6	28.5	0.35	0.737
Gestas	3.0	2.8	0.27	0.790
Partos	0.9	1.0	0.20	0.845
Abortos	1.0	0.7	0.71	0.481
Semanas de Gestación	25.8	26.3	0.27	0.791
Indice Bishop	0.9	1.3	1.08	0.280
Tiempo al Nacimiento	14.9	16.2	0.39	0.697
Numero de Dosis	2.12	2.15	0.20	0.839
Tiempo de Madurez Cervical	10.8	9.9	0.34	0.734
Unidades Oxitocina	2.5	14	1.36	0.188
Peso al Nacimiento	605	892	1.15	0.258
Tiempo al efecto colateral	1.6	2.2	0.36	0.724

Cuadro 7

Se reagruparon de acuerdo a las semanas de embarazo al momento y decisión de interrupción del embarazo y ver si eran semejantes entre ellas así como si influían en el tiempo transcurrido para lograr la madurez cervical y al nacimiento del producto.

Esta división fue de 20 a 27 semanas y de 28 a 35 semanas, que fue el valor más alto reportado en este trabajo.

En el grupo Ia se encontraron 12 pacientes de 20 a 27 semanas y 5 pacientes de 28 a 34 semanas.

En el grupo IIa fueron 13 pacientes de 20 a 27 semanas y 7 pacientes de 28 a 35 semanas.

Con resultados muy semejantes entre ambos grupos y sin diferencias estadísticamente significativas. (cuadros 8, 9)

SEMANAS DE GESTACION

	Grupo Ia (n=12) 20 - 27 semanas	Grupo IIa (n=13) 20 - 27 semanas	t student	P
Indice de Bishop	1.00	1.31	-0.77	0.448
Tiempo a la Madurez Cervical	10.3 hr	9.5 hr	0.28	0.821
Tiempo al Nacimiento	15.4 hr	15.1 hr	0.05	0.957

Cuadro 8

REAGRUPACION POR EDAD GESTACIONAL

	Grupo Ia (n=6) 28 - 35 semanas	Grupo IIa (n=7) 28 - 35 semanas	t student	P
Indice de Bishop	0.83	1.29	0.71	0.490
Tiempo de Madurez Cervical	11.8 hr	10.6 hr	0.26	0.796
Tiempo al Nacimiento	14.1 hr	18.2 hr	0.68	0.513

Cuadro 9

Como no se encontró diferencia estadística significativa entre las vías de aplicación se reagruparon de acuerdo a las semanas de embarazo en grupo Ib de 20 a 27 semanas y grupo IIb de 28 a 35 semanas, con un total de 25 pacientes para el grupo Ib y 13 pacientes para el grupo IIb, con un total de 38 pacientes; donde se encontró para el grupo de 20 a 27 semanas un promedio de 9.9 hr y para el grupo de 28 a 35 semanas un promedio de 11.2 horas para la expulsión del producto.

CONCLUSION

El presente trabajo apunta la efectividad y seguridad del empleo de misoprostol en nuestro país para la inducción de madurez cervical, lo que ha sido demostrado ya en diferentes estudios mundiales comparándolo con placebo, oxitocina y otra PGE₂.

El número de casos (38) podría considerarse bajo comparado con otros reportes que se ven en la literatura médica sobre este tema; pero debemos tomar en cuenta que se realizó un estudio paralelo del uso de la dinoprostona (prepidil) en los mismos casos en el INPer por lo que el total de pacientes se dividió entre ambos protocolos.

En nuestra aportación buscamos una vía alterna en la aplicación de la PE₁, como lo es a través del conducto cervical por medio de un gel y no vaginal con tabletas como se han reportado en otras publicaciones obteniéndose que la población de ambos grupos fue semejante en cuanto a datos demográficos (cuadro 1), a la indicación de la interrupción del embarazo: muerte fetal en 77.8% para el grupo I y 75% para el grupo II. Los índices de Bishop en promedio para los dos grupos fueron de uno, muy desfavorable, y las semanas de gestación también similares, embarazos de segundo trimestre básicamente.

Hubo una ligera ventaja en la aplicación del misoprostol diluido en gel intracervical en cuanto al tiempo transcurrido desde su aplicación a la madurez cervical (índice de Bishop de 9) que fue de 9.9 horas comparado con el grupo I en que fue de 10.8 horas; sin embargo no fue significativa estadísticamente.

En cuanto a la expulsión del producto fue semejante sin encontrar diferencia significativa (cuadro 3). Es importante mencionar que fueron pocas las pacientes en ambos grupos que requirieron oxitocina para continuar con el trabajo de parto (cuadro 6). Y que la dosis promedio de misoprostol para lograr la madurez cervical fue de dos mitades de tableta o sea 200 µg en cualquiera de sus dos vías de aplicación (cuadros 5,7)

Los efectos colaterales fueron mínimos, principalmente fiebre en ambos grupos y sin diferencia estadística significativa. Así como las complicaciones lo fueron también pocas: hipertensión, sangrado transvaginal y polisistolia, igual sin diferencia estadística significativa, semejante a lo comentado en diferentes publicaciones.

Se comparó esta tesis con el trabajo de la Dra. Belkis Baez Vazquez (24) realizado en el Instituto Nacional de Perinatología en 1994 en donde aplicó a pacientes con embarazos de 20 semanas o más complicados con muerte fetal 0.5 mg de dinoprostona gel intracervical donde documentó un índice de Bishop de dos para sus pacientes en promedio antes de la colocación del medicamento, y los tiempos transcurridos desde la inducción a la expulsión del producto fueron de 12 horas para el grupo de pacientes de 20 a 27 semanas y en el grupo de pacientes de 28 a 36 semanas fue de 9 horas con valores semejantes a los obtenidos a este protocolo: de 9.9 horas y 11.2 horas respectivamente.

Considerando que en el trabajo en que se usó dinoprostona, se asistió con oxitocina desde 2 horas posterior a la colocación del medicamento en promedio y en el presente trabajo sólo se aplicó oxitocina una vez logrado un índice de Bishop de 9.

En Diciembre de 1997, el Dr. Carlan de Tampa Florida (25), publicó un trabajo donde al igual que en éste pensando en que el misoprostol tendrá una mejor absorción y eficacia por consiguiente, se prepararon 50 µg del medicamento en 1 ml de solución salina y 4 ml de gel de hidroximetilcelulosa y con una jeringa se aplicaron vaginalmente, en embarazos de término y con producto viable comparándolo con un grupo control en que se le aplicó la misma dosis en tabletas vaginales, concluyendo que el misoprostol en gel se asoció con menor número de anomalías de contracción uterina que con la tableta; es más lento en la inducción del trabajo de parto y nacimiento del producto.

Concluimos que el misoprostol es una alternativa más en la inducción de la madurez cervical, con igual eficacia y seguridad que la dinoprostona y a mucho menor costo, y que es igual la vía que se use para su aplicación intracervical y vaginal, quizás en este momento más fácil en su aplicación y preparación colocar las tabletas vaginal como tal, pero sin dejar de pensar que en un futuro se pueda hacer intracervical, colocando la sal PE₁, con un gel como en la dinoprostona que facilite su colocación y aumente quizás su eficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Trofatter K.F., Maduración cervical. *Clinicas de Ginecología y Obstetricia* 1992; 3: 459-67
2. Mariani-Neto C, Leo EJ, Baretto EM, Kenj G, De Aquino MM, Use of misoprostol for labor in stillbirth. *Rev. Paul Md*, 1987; 105: 325-8
3. Campos PGA, Marguelies M, Ortega I, Voto LS, Induction of labor with misoprostol, a PGE₁ analog: a comparative study. In: *proceeding of second International European Congress on Prostaglandins in Reproduction. The Hague Netherlands*, 1991: 97
4. Marguelies M, Voto LS, Catuzzi P, Imez FV. Inducción del trabajo de parto con una análogo de PGE₁, *Prensa Med Arg*, 1991; 78: 9-13.
5. Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK, Labor induction with the prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol vs oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 332-6
6. Fletcher NM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D, Vaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J. Obstet Gyneacol* 1993; 100: 641-4
7. Fletcher NM, Mitchell S, Simeon D; Brown D, Vaginal misoprostol vs dinoprostone as cervical ripening and labor inducing agents. *Obstet Gyneacol* 1994; 83: 244-7
8. Jian J, Mischll D, A comparison of vaginal misoprostol with prostaglandin E₂, for termination of second trimester pregnancy . *New Eng. Jr Med* 1994; 331 (5): 290-3
9. Varaklis K, Eumina R, Stublefield PG, Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E₂ gel for induction of labor at term. *Obstet Gyneacol* 1995; 86 (4-1): 541-4
10. Wing D, Jones M, Randall A, Goodwin M, Paul R, A comparion of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Pobstet Gynecol*. 1995, 172 (6): 1804-10
11. Wing D, Jones M, Randall A, Goodwin M, Paul R, A comparion of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening and labor induction . *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172 (6): 1811-16

12. Chuck FJ, Huffaker BJ. Labor induction with vaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E₂ gel (prepidil gel): Randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (4) 1137-42
13. Bugaslo A, Bique C, Machungo F, Faaundes A. Induction of labor with vaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (2): 538-41.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor ACOG Technical Bulletin no. 217. Washington, DC: December 1995.
15. Echeverria E. Rocha M Estudio comparativo en la inducción del trabajo de parto con oxitocina y misoprostol en embarazos prolongados. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995; 60 (2): 108-11
16. Srisomboon J. Tongsong T. Tosiri V. Preinduction cervical ripening with vaginal prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynecol Res* 1996; 22 (2): 119-24
17. Mundle WR. Young DC. Vaginal misoprostol for induction of labor: A randomized controlled trial efficacy. *Obstet Gynecol* 1996; 88(4) (Part 1): 521-5
18. Kramer RL: Gilson GJ: Morrison DS. Martin D. Gonzalez JL. Qualss CR. A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy. *Obstet Gynecol* 1997; 89(3): 387-91
19. Buser D. Mora G. Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical reipening and labor induction in patientes with unfavorable cervices. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (4): 581-5
20. Sánchez-Ramos L. Kaunitz AM. Wears RL. Delke I. Gaudier FL: Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997, 89 (4): 633-42
21. Escudero F. Contreras H. A comparative trial of labor induction with misoprostol vs oxytocin. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 57 (2): 139-43
22. Sácnehz-Ramos L. Chen DH. Kaunitz AM. Gaudier FL. Delke I. Labor induction with vaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997; 89(6): 909-12

23. Farah LA. Sánchez-Ramos L. Rosa C. Del Valle GO. Gaudier FL. Delke I. y col. Randomized trial of two doses of prostaglandin E₁ analog misoprostol for labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2): 364-9
24. Baez B. Prostaglandina E₂ intracervical como preinductor del trabajo de parto en pacientes con muerte fetal intrauterina. Tesis. Instituto Nacional de Perinatología. 1994: 32-50
25. Carlan SJ. Bouldin S. O'Brien W. Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90(6): 911-15.
26. Douglas W.W. Polipéptidos angiotensina, cininas del plasma y otros agentes vasoactivos, prostaglandinas. En *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 5ª edición. Interamericana 1980. 539-46.
27. Brazeau P. Oxitocicos. En *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 5ª edición. Interamericana 1980. 728-29.
28. Ziemann y cols. Absorption kinetics of Misoprostol with oral or vaginal administration. *Obst & Gynecol*. 1997; 90 (1); 88-91.