



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**Aplicación intravaginal de dinitrato de
isosorbide para favorecer la relajación cervical
previa a la inducción del trabajo de parto en
mujeres con óbito fetal. (Trabajo preliminar)**

Tesis
para obtener el título de especialista en:
Ginecología y Obstetricia

PRESENTA
Sylvia Gabriela Cruz Núñez

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. CARLOS NERI MÉNDEZ
JEFE DE TOCO CIRUGÍA
DIRECTOR DE TESIS

DR GABRIEL ARTEAGA TRONCOSO
ASESOR METODOLÓGICO



MÉXICO, D. F.

AÑO 2010



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.

AGRADECIMIENTOS

A:

Dr. Carlos Neri Méndez por su confianza y apoyo.

Dr. Gabriel Arteaga Troncoso por su orientación y enseñanza.

Dr. Francisco Zea Prado y Dra. Aurora Belmont por su apoyo para la realización de este proyecto.

Todos los que estuvieron involucrados de manera activa o pasiva dentro de este estudio y para la realización del trabajo.

Las pacientes que se incluyeron en este proyecto.

GRACIAS

DEDICATORIA

A:

Mi madre por su enseñanza continua, amor y confianza

Mi esposo por su apoyo incondicional y tolerancia

Mi hija por inspirarme a continuar

Mi familia y amigos por su ánimo y apoyo

ÍNDICE.

| | |
|---------------------------------|-----|
| Autorización de Tesis..... | I |
| Dedicatoria..... | II |
| Agradecimiento..... | III |
| Introducción | 1 |
| Resumen..... | 3 |
| Abstract..... | 4 |
| Planteamiento del Problema..... | 5 |
| Marco Teórico..... | 6 |
| Objetivos..... | 15 |
| Hipótesis..... | 15 |
| Justificación..... | 16 |
| Materiales y Métodos..... | 18 |
| Resultados..... | 23 |
| Discusión..... | 29 |
| Conclusiones..... | 32 |
| Glosario de Abreviaturas..... | 33 |
| Referencias Bibliográficas..... | 35 |
| Anexos..... | 48 |
| Currículo vitae..... | 52 |

INTRODUCCIÓN

La pre-inducción farmacológica del trabajo de parto es un procedimiento obstétrico que ofrece a la paciente una resolución del embarazo por vía vaginal cuando se presenta el diagnóstico de óbito fetal. Los medicamentos más utilizados en procedimiento médico son los análogos de prostaglandinas (dinoprostona y misoprostol), los cuales han mostrado diferencias en la eficacia de relajación cervical e inducción del trabajo de parto, así como de los diversos efectos adversos tales como la cefalea, dolor abdominal, hiperactividad uterina y alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, lo cual podría conllevar a una resolución vía abdominal. La droga óptima para la inducción del trabajo de parto debe ser eficiente pero no como causa de hiperactividad uterina o tener otros efectos secundarios.

Los donadores de óxido nítrico son seguros y no tienen mayores efectos adversos en la madre o en el feto.¹⁻⁴ Cuando comparado con el uso de misoprostol, los donadores de óxido nítrico son menos efectivos como medicamentos abortivos,⁵ pero no causan hiperestimulación uterina.^{6,7} Además, los donadores de NO son prometedores para la relajación cervical en mujeres, aunque es necesaria la información adicional previo a la utilización clínica de rutina. Los donadores de óxido nítrico, nitroglicerina y dinitrato de isosorbide son medicamentos comúnmente utilizados en pacientes con problemas cardiovasculares debido al efecto vasodilatador, aunque la utilización de mononitrato y dinitrato de isosorbide para la pre-inducción del trabajo de parto ha sido descrita por otros investigadores, de tal manera que lo observado a nivel cervical, es la relajación de la musculatura lisa como resultado del metabolismo de NO (óxido nítrico).

Las células endoteliales producen y liberan distintos agentes vasoactivos que regulan el tono del músculo liso vascular. Uno de estos agentes es la molécula lábil llamada factor relajante derivado del endotelio (EDRF)⁸ y que ha sido identificado como óxido nítrico (NO). Las evidencias bioquímicas demuestran que el endotelio vascular mantiene una cierta producción de NO en situación basal, pero que bajo

condiciones especiales el NO actúa como un potente vasodilatador endógeno cuya vida media es muy corta. Las propiedades paramagnéticas de NO (impar cantidad de electrones) contribuyen a que tenga afinidad por el grupo hemo lo que explica que NO se asocie a dicho grupo en la guanilato ciclasa (GC).⁹ Dicha unión provoca un incremento substancial de la producción de Guanocín Monofosfato cíclico (GMPc) en las células blanco del endotelio vascular.¹⁰ La vasorrelajación se produce a partir de la modulación de la GMPc dependiente de las proteína cinasas, de la fosforilación/defosforilación de las cadenas ligeras de miosina y del control de los canales iónicos K^+_{Ca} con la homeostasis del calcio intracelular.^{11,12}

Los donadores de óxido nítrico o compuestos orgánicos con grupo funcional ester tales como el dinitrato de isosorbide, trinitrato de glicerilo (GTN) y el tetranitrato de pentaeritritol (PETN) tienen similares propiedades farmacológicas, y al igual que la nitroglicerina son con frecuencia prescritos en el tratamiento de una variedad de trastornos vasculares cardiacos. Los nitratos orgánicos son metabolizados reductivamente hasta liberar NO, el cual conduce la activación de la GC y la catálisis en la conversión del GTP a GMPc el segundo mensajero implicado en mediación de NO.¹³ El incremento de los niveles de GMPc conduce a la relajación de la musculatura lisa como resultado del metabolismo de NO.¹⁴⁻¹⁶ Además, los nitratos orgánicos pueden participar en la ruta endógena de la producción de NO por las células endoteliales para mantener el tono vascular.¹⁷⁻¹⁹ Esto ha conducido el interés por explorar la actividad metabólica de NO y el uso clínico de las drogas nitrovasodilatorias como potenciales inductores de la relajación endocervical.²⁰

RESUMEN

Antecedentes - La pre-inducción del trabajo de parto es un procedimiento obstétrico que se ofrece en aquellas pacientes con óbito fetal, en la actualidad llevado a cabo con análogos de prostaglandinas, la utilización de dinitrato de isosorbide para pre-inducción cervical reducirá los daños obstétricos, los gastos económicos de los procedimientos quirúrgicos y los riesgos para la salud de la madre.

Objetivo - Determinar la eficacia y seguridad terapéutica de *IDN* por vía intravaginal para favorecer la relajación cervical en mujeres tratadas convencionalmente con embarazos mayores a 24 semanas de gestación y producto Obito, observando los diferentes efectos adversos que se presenten.

Material y Métodos - se realiza un estudio doble ciego, prospectivo, ensayo clínico controlado en mujeres con embarazos mayores de 24 semanas con óbito en el INPer IER, referidas para la inducción del trabajo de parto, para recibir la solución en gel de *IDN* o de MIS administrados en el endocervix, para facilitar la relajación cervical.

Resultados - La probabilidad acumulativa [SE] de las mujeres sin cambios cervicales fue 50% [0.18] y 86.67% [0.09] a las 3 horas en el grupo de IDN y MIS respectivamente, tras la segunda aplicación se observó 0% vs 74.3% [0.14] y después de tres aplicaciones 0% vs 37.1% [0.27] a las 15 horas ($P < 0.02$; log Rank 4.48). La proporción de mujeres con dilatación cervical ≥ 8 mm a las 12 horas fue 100 % vs 60 % favoreciendo al IDN.

Conclusión - Una dosis de 80 mg de dinitrato de isosorbide vía intracervical es una óptima alternativa para inducir la relajación cervical. El uso de 50 mcg de misoprostol, presentó efectos adversos tales como dolor lumbar y pélvico. Se observó un menor número de dosis y mejor efecto terapéutico del dinitrato de isosorbide en las primeras 3 horas post – aplicación.

ABSTRACT

Introduction - The pre-induction of labour is an obstetrical procedure that is offered in those patients with fetal death, at the present time we use analogs of prostaglandins, the use of IDN for cervical pre-induction will reduce the obstetrical damages, the economic expenses of the surgical procedures and the risks for the mother's health.

Objective - To determine the effectiveness and therapeutic security of IDN by intravaginal route to favor the cervical relaxation in women dealt conventionally with pregnancies greater to 24 weeks of gestation and stillbirth, observing the different adverse effects that appear.

Material and Methods - It is a blind, prospective, double blind, controlled clinical essay in women with pregnancies greater of 24 weeks with stillbirth in the INPer IER, referred for pre-induction of labour, to receive the gel solution of IDN or MY administered in endocervix, to facilitate cervical relaxation and birth.

Results - The cumulative survival [SE] women without cervical changes was 50 % [0.18] and 86.67 % [0.09] at 3 hours in the group of IDN and MIS respectively, following the second application it was 0 % vs 74.3 % [0.14] and after three applications 0 % vs 37.1 % [0.27] after 15 hours (P0.02; log Rank 4.48). The proportion of women with cervical dilation ≥ 8 mm at 12 hours was 100 % vs 60 % favouring the IDN.

Conclusions - A dose of 80 mg of isosorbide via intracervical dinitrato is an optimal alternative for inducing cervical relaxation. The use of 50 mcg of misoprostol present adverse effects such as lumbar and pelvic pain. It was note a smaller number of doses and best therapeutic effect of isosorbide dinitrate within 3 hours of post - application.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pre-inducción del trabajo de parto es un procedimiento obstétrico que es llevado a cabo en las mujeres para ofrecer un parto vaginal en aquellas pacientes con óbito fetal. El beneficio real del procedimiento radica en evitar el riesgo de la infección sistémica en las pacientes en caso de la realización de una cesárea. En la actualidad el tratamiento indicado para iniciar la inducción del trabajo de parto se ha establecido con el uso de medicamentos análogos a las prostaglandinas. Misoprostol y Dinoprostona han sido ampliamente administrados durante la última década por ser económico, de fácil administración, efectivo y seguro. Sin embargo, Misoprostol, al igual que otros análogos farmacológicos está asociado con efectos adversos en la madre, especialmente dolor abdominal, náusea, sangrado vaginal y taquicardia que conllevan a que ese embarazo sea resuelto por vía abdominal de urgencia. Es también conocido que la frecuencia e intensidad de estos efectos adversos son aumentadas si el intervalo en el tiempo de la pre-inducción es prolongado.

En el Instituto Nacional de Perinatología la cantidad de muertes fetales mayores de 21 semanas de gestación ha incrementado paulatinamente. Durante el curso de 1998 al 2006, la mortalidad ha pasado de 95 casos a 211 en dicho periodo, con una tasa de mortalidad fetal de 38.6 por cada 1000 nacimientos para el año 2006. Los procedimientos que son frecuentemente utilizados para afrontar el trabajo de parto en las mujeres con óbito fetal, por señalar sólo algunos ejemplos, como la cesárea o el uso de oxitocina sin evidencia de maduración cervical pueden contribuir al aumento de la morbilidad materna. En este tipo de prácticas médicas la previa dilatación cervical inducida por el dinitrato de isosorbide reducirá los daños obstétricos, los gastos económicos de los procedimientos quirúrgicos y los riesgos para la salud de la madre.

MARCO TEÓRICO

Óbito fetal

Es la muerte del producto de la concepción acaecida antes de su expulsión o de su extracción completa del cuerpo de la madre, independientemente de la duración del embarazo, sección del cordón umbilical o el desprendimiento de la placenta.

Mortalidad fetal temprana: Defunción de fetos de menos de 20 semanas (aborto) de 0 – 139 días o < 500 grs de peso.

Mortalidad fetal intermedia: Defunción de fetos entre las 20 – 27 semanas de gestación de 140 – 195 días o con peso entre > 500 – 1500grs.

Mortalidad fetal tardía: Defunciones de fetos de 28 semanas de gestación o mas, 196 días o mas, o con peso mayor de 1500grs.²¹

Epidemiología

En el Instituto Nacional de Perinatología durante el año 2008 se presentaron 108 muertes fetales in útero a partir de la semana 24 de gestación a termino, en pacientes con edades de 13 a 44 años de edad, las cuales fueron elegidas para termino de la gestación dado el diagnostico antes mencionado, con peso fetal desde 205 a 3680grs. Fetos masculinos 44 (40.7%), Femeninos 57 (52.7%), Indefinidos 7 (6.4%)

La maduración del cérvix

El cérvix humano se compone de un 10 al 15% de células de musculatura lisa, y del 85 al 90% de tejido conectivo.²² El endotelio vascular presenta una fina capa de epitelio de forma columnar que recubre al canal del endocervix conteniendo una gran cantidad de glándulas ramificadas, y el estroma muestra una matriz extracelular, principalmente de proteínas de colágena de tipo I y III.^{23,24} Además, el colágeno de tipo IV está presente en las células musculares lisas y en las paredes de los vasos sanguíneos.²⁵ Las fibras de colágeno proporcionan la rigidez que

puede ser rápidamente substituida por colagenasas, aunque la fuente y el control de éstas enzimas aún no han sido completamente entendidas.²⁴ La matriz está compuesta por agua, glicosaminoglicanos y protoglicosaminoglicanos, así como de sulfato de dermatan, ácido hialurónico y sulfato de heparan.²³ La elastina y fibronectina se localizan entre las fibras de colágeno formando una capa delgada de proteínas debajo del epitelio. La maduración cervical es el proceso que permite que el cuello uterino cambie de estructura, diseñado de estar perfectamente cerrado para mantener un embarazo intrauterino, a un órgano compatible con la dilatación facilitando el paso del feto. Una disminución en el contenido de colágeno acompañado por un aumento de agua y ácido hialurónico permite el ablandamiento del cuello uterino inmediatamente antes y durante el parto. Los cambios estructurales que muestra el cérvix durante el trabajo de parto son definidos en dos fases: 1) la maduración, que muestra la reorganización del colágeno, y 2) la dilatación. La maduración cervical es la parte fundamental de la fase que condiciona al alumbramiento, y ocurre independientemente de las contracciones uterinas.^{23, 26} El orificio interno del cérvix donde comienza el proceso de maduración se muestra en la figura 1. La dilatación cervical que implica una reacción inflamatoria y la presencia de una compleja cascada de enzimas degradativas que acompañan al nuevo arreglo de proteínas de matriz extracelular y de glicoproteínas.^{23, 27-29} La hiperplasia y la hipertrofia de los fibroblastos, así como la creciente hidratación del tejido de la región cervical son los cambios anatomo-fisiológicos que ocurren al final de la gestación.²³

Aspectos fisiológicos en el control de la dilatación cervical

La maduración del cérvix comienza antes de la aparición de las contracciones y del trabajo de parto. La maduración cervical es el resultado de una serie de complejos procesos bioquímicos que termina con la reorganización y reestructuración de las moléculas de colágeno donde el cuello del útero se adelgaza, suaviza, relaja y se dilata en respuesta al inicio de las contracciones uterinas.

En la última etapa del embarazo, las enzimas catabólicas inician la degradación del colágeno y de otras proteínas estructurales de matriz externa.^{23, 24} Incrementos en la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de la interleucina 1 beta (IL-1 β) inducen el aumento en la expresión de las moléculas de adhesión endotelial y la extravasación de los neutrófilos en el estroma del cuerpo cervical. También se ha observado que altas concentraciones de ácido hialurónico correlacionan con la inducción de IL-1 β y TNF- α .³⁰ Un aumento en la concentración de IL-1 β se asocia con la expresión de los mensajeros para interleucina 6 (IL-6) en el cérvix. La IL-6 y la expresión del RNAm de interleucina 8 (IL-8) en la decidua del corion, así como la presencia de IL-1 β e IL-8 en el amnios condicionan el inicio del trabajo de parto.^{31, 32} Inclusive, la presencia de otras células positivas para IL-8 que son localizadas en el cérvix humano tales como las de origen estromal, macrófagos y granulocitos pueden participar durante el trabajo de parto.^{31, 33} Cabe señalar que, los niveles de IL-8 de origen cervical tienen correlación con la liberación de las colagenasas (metaloproteasas de matriz cervical-8) que son las enzimas que también modulan a las proteínas de matriz extracelular.^{31, 33-36} El aumento en la síntesis de IL-8 estimula a la progesterona (PG) y a la producción de leucotrienos, causando la dilatación de los vasos sanguíneos del cérvix favoreciendo el reclutamiento de leucocitos.³⁰ La presencia de las células polimorfonucleares activadas en fase de degranulación siempre acompaña a la lisis de las proteínas de matriz extracelular.¹⁶ Después de la degranulación de los neutrófilos, las proteasas encuentran una red desestabilizada de fibras de colágeno. La acción de las enzimas sobre las células estromales es limitado estrictamente en el tiempo y es controlado por la concentración de proteínas inhibitorias de proteasas presentes en el tejido.³⁰ La metaloproteasa de matriz 8 (MMP-8) parece correlacionar con la maduración cervical (localizándose principalmente en el tejido estromal) a diferencia de las metaloproteasas de matriz 1 y 3.^{29, 37} La utilización de interleucina 8 exógena ha sido exitosa para madurar farmacológicamente al cérvix de algunas especies animales.^{38,39}

Por otra parte, la PG parece estar implicada en el control de la maduración/dilatación cervical sobre todo por los resultados obtenidos en animales

y humanos utilizando anti-progestágenos.^{40, 41} La retirada funcional de la progesterona condiciona y prepara el inicio del trabajo de parto, es decir, un cambio en la afinidad receptor-ligando de la PG y la disminución en la concentración de la misma en el miometrio y/o en el cérvix. Los resultados preliminares sostienen la hipótesis de que el retiro de la hormona puede tomar lugar en el miometrio humano vía los cambios en la expresión de co-activadores de los receptores de progesterona⁴² o por la ruta de la expresión diferencial de las isoformas del receptor.^{43, 44} Estos resultados soportan la idea de que la desaparición de progesterona puede ocurrir a través de receptores, facilitando así el “feedback” de la hormona a nivel de la pituitaria anterior.

Otros mediadores no hormonales que participan en la maduración/dilatación cervical incluyen a las prostaglandinas y la IL-8^{23, 24} y las uterotoninas como la oxitocina y la endotelina 1 que son mediadores progesterona independiente. Quizás también la proteasa secretoria inhibitoria de leucocitos (SLPI) que está presente en el moco cervical durante la maduración cervical⁴⁵ y que es un poderoso inhibidor de la función de neutrófilos con efecto antagonista a la acción de la IL-8.⁴⁶ Además, el factor activador de plaquetas (PAF), que es una citocina pro-inflamatoria que acelera la colagenolisis por la vía de la inducción de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y que regula la sobre activación del linfocito T RANTES positivo.⁴⁷ Finalmente, varios neuropéptidos, tales como la substancia P, capsaicina, neuroquinina A, el péptido relacionado al gen de calcitonina, y la secretoneurina que pertenecen a las sustancias que pueden contribuir eficientemente en la maduración del cérvix.⁴⁸

El óxido nítrico es estimulado en el cérvix durante el trabajo de parto

El NO representa el final de la ruta metabólica en la maduración del cérvix siendo acompañada por la biosíntesis de prostaglandinas. En las mujeres, la alta concentración de los productos metabólicos del óxido nítrico (NOx) han sido identificados en las secreciones vaginales durante el trabajo de parto pretérmino.⁴⁹ Aunque se desconoce la fuente de estos metabolitos, es posible que las células

inflamatorias que infiltran al tejido así como las células que están presentes en el cérvix pueden ser las responsables de la síntesis de NO. El NO puede inducir la muerte celular por apoptosis,^{27, 50} pero también activar a las MMPs.^{51, 52} Es así que la sobreproducción de NO puede estar relacionado con la maduración del cérvix, fragilidad de las membranas y el subsecuente inicio de trabajo de parto prematuro.

La producción de NO endógeno ha sido detectada en el cérvix de diferentes especies siendo regulado negativamente durante la gestación y sobre regulado en la labor de parto. Los estudios realizados en animales demuestran que NO se asocia con la inducción de la maduración cervical siendo elevada la liberación de la molécula durante el trabajo de parto.^{53, 54} El NO comparte con el TNF- α la habilidad para iniciar y/o bloquear el proceso de apoptosis dependiendo del ciclo celular y de sus múltiples factores que hasta el momento no han sido identificados.⁵⁰ A pesar de que el NO es una substancia apoptótica que puede desviar el ciclo celular puede también permitir la reorganización del colágeno.^{53, 55}

Asimismo, el óxido nítrico en armonía con PGE2 puede inducir la vasodilatación local aumentando la infiltración vascular y la permeabilidad del leucocito regulando directamente la actividad o la producción de las MMPs.^{56, 7} Aunque Ledingham y cols. (1999) demostraron que la secreción de MMP-2 y MMP-9 en fibroblastos de origen cervical no fueron reguladas por la sobre producción de NO.⁵⁷

Síntesis del óxido nítrico endógeno

El óxido nítrico endógeno es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina y ésta síntesis es catalizada por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) en presencia de oxígeno molecular, fosfato nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH) y varios cofactores tetrahidrobiopterinos. Además, la producción de NO intracelular es estimulada por la unión de calcio con la calmodulina en las células endoteliales. Las tres isoformas de la sintetasa de óxido nítrico (NOSn, NOSi y NOSe) están presentes en el cérvix humano.⁵⁸⁻⁶⁰ La sintetasa de óxido nítrico neuronal (NOSn o NOS I) que es localizada en el estroma y en las células epiteliales,⁶⁰ la sintetasa inducible (NOSi o NOS II) primeramente identificada en neuronas, endotelio

vascular y macrófagos activados, así como en las células epiteliales y en el estroma de las células fusiformes del cérvix, y la enzima endotelial (NOSe o NOS III) identificada en el endotelio vascular.⁵⁸

Originalmente, la NOS fue descubierta como un activador enzimático que cataliza la síntesis del óxido nítrico a partir de L-arginina.⁶¹ Bredt y cols. (1991) fueron los primeros investigadores en publicar el clonaje molecular de la NOS, señalando la existencia de tres sitios de unión para los co-factores oxidativos (NADPH, FAD, FMN), así como la secuencia consenso para un sitio de unión a la calmodulina.⁶² La secuencia carboxi terminal de la NOS es semejante a la citocromo P-450 reductasa, y de hecho, la NOS en el cerebelo puede funcionar como una citocromo P-450 reductasa.⁶³ El ADN complementario de NOSe fue la última de las tres isoformas que fue clonada siendo altamente homóloga a las otras dos.⁶⁴ En humanos, la NOSe es codificada por una sola copia del genoma localizado en el cromosoma 7q35-36.⁶⁵ El ADN genómico codifica para una proteína de 1294 aa con un peso molecular de 135 kDa y se expresa en las células endoteliales que limitan la vasculatura del tejido conectivo. La actividad química del NO producido por la vía de la NOS radica en el hecho de activar la ruta de la guanilato ciclasa soluble (GCs) provocando el incremento en la síntesis del GMPc resultante a nivel intracelular que a su vez induce la relajación de las células subendoteliales de la musculatura lisa, las incluyen a las venas en el cerebro y corazón, e inhibe la agregación y la adhesión plaquetaria.⁶⁶ Solamente, las NOS tipo I y III son expresadas constitutivamente dependientes de calcio y calmodulina, y la formación de NOSi requiere de la síntesis de novo independientemente del calcio y es mediado por algunas citocinas (IFN- γ y TNF- α), de lipopolisacáridos bacterianos y en procesos de estrés oxidativo e inflamación.^{67, 68}

El modelo de ratón transgénico para NOSe ha permitido explorar el papel de la enzima en la regulación de la presión sanguínea y su diferente localización en los tejidos.⁶⁹⁻⁷¹ Estos estudios muestran los sitios de sobreexpresión de NOSe en las células de la vasculatura lisa del corazón, pulmones y útero, con niveles de expresión más bajos en cerebro, cerebelo e hígado. Sin embargo, la producción de NO por la acción NOS en el endotelio de estos animales se observa claramente

reducida cuando es mediada por los vasodilatadores nitrogenados. Estos animales muestran un estado de hipotensión permanente, pero sin el incremento en el volumen de orina excretado ni el aumento de la frecuencia cardiaca.

Por el contrario, los ratones “knock-out” para el gen NOSe muestran el fenotipo de hipertensión con modificaciones en el comportamiento, anomalías cardíacas a nivel de válvulas y resistencia a la insulina; además presentan alta sensibilidad a la acción contráctil inducida por agonistas β -adrenérgicos. A partir de estos estudios se ha propuesto el papel dual de la sintetasa de óxido nítrico endotelial ya que se encuentra implicada no únicamente en la regulación de la presión arterial, sino también en la homeostasis de lípidos, glucosa y angiogénesis.⁷²⁻⁷⁴

Los donadores de óxido nítrico y la maduración del cérvix

El GTN referido como nitroglicerina fue introducido como un agente terapéutico de la angina de pecho. Otros compuestos orgánicos con grupo funcional nitrato ester (-O-NO₂) como el dinitrato de isosorbide y el tetranitrato de pentaeritritol tienen similares propiedades farmacológicas y al igual que la GTN son prescritos en el tratamiento de una variedad de afectaciones cardíacas y vasculares.⁷⁵

Los nitratos orgánicos son reducidos hasta producir NO, los cuales conducen la activación de la guanilato ciclasa. La GC cataliza la conversión de GTP a GMPc incrementando las concentraciones a nivel intracelular que conducen a la relajación de las células endoteliales de la musculatura lisa.^{15-17, 76-78} Por lo tanto, la actividad de los nitratos ester está relacionada con el metabolismo de NO y estos productos bioreactivos también pueden participar en la ruta endógena de la producción de NO para mantener el tono de la vasculatura lisa.¹⁸⁻²⁰

Los estudios previos indican que la bioactivación de los nitratos ester a NO puede ser un proceso enzimático que posiblemente involucra al sistema del citocromo P-450 y/o a los grupos tioles que requieren glutatión (GSH) para la reducción.⁷⁹⁻⁸³ Además, la activación de los nitratos ester puede ser mediado por las flavoproteínas asociadas a la membrana celular.⁸⁴ Durante la intimidad química entre los grupos tioles y las flavinas (flavin mononucleótido, FMN; flavin adenina dinucleótido, FAD)

es posible la catálisis de los nitratos ester por NAD(P)H para reducir a diferentes especies nitrogenadas, los cuales son precursores de la formación de NO.⁸⁵

Los estudios químicos proveen la evidencia de que el nitrato ester orgánico puede ser reducido en presencia de nucleótidos pirimídicos y de flavinas a nitrito ester. A nivel bioquímico, es posible que este primer paso en la activación de los nitratos ester sea capaz de integrar a las flavoproteínas transmembranales a manera de que la catalización potencialice a los nitritos para la producción de NO. Sin embargo, debido a que los nitratos ester son más estables a la hidrólisis que los nitritos, el papel de los nitratos éster puede ser la de actuar como un "escudo protector" para el nitrito orgánico hasta que este es introducido totalmente a la célula endotelial.^{86, 87}

Después de ser formado, el nitrito éster se hidroliza para dar un hidrógeno, una molécula con grupo alcohol y el nitrito inorgánico, el cual reacciona con la GSH en presencia de la glutatona S-transferasa para formar S- nitroglutaciona (GSNO). Esta posibilidad también integra la idea de que la glutatona S-transferasa puede estar involucrada a través de su habilidad para catalizar la formación S-nitrosotioles a partir de GSH y de los nitritos ester endógenos. Basado en estas observaciones, un posible mecanismo en la bioactivación de los esters orgánicos para inducir la relajación del cervix es resumido en la figura 2 y se describe bajo los eventos siguientes: 1) Los nitratos ester son tomados por las células endoteliales de la musculatura lisa, 2) estos compuestos estéricos se difunden dentro de la célula siendo reducidos a nitritos orgánicos por la acción de algunas proteínas unidas a la membrana tales como las flavoproteínas, 3) la reacción entre la GSH y los nitritos ester para formar GSNO es catalizada por la GSH S-transferasa, y 4) la GSNO libera las moléculas de NO por una variedad de mecanismos bioquímicos aún no descritos a nivel cervical.^{88,89}

En los modelos animales, los medicamentos donadores de NO son efectivos para inducir la maduración cervical.⁵³ En las mujeres, los donadores de NO tales como el mononitrato de isosorbide,^{6, 56, 90-93} nitroprusiato de sodio,^{94,95} y el trinitrato de glicerilo que aplicados intravaginalmente o por vía intracervical inducen la maduración del cérvix al final de la gestación.^{96,97} En general, los donadores de NO

parecen ser menos efectivos para dilatar al cérvix que las PGs en gestaciones viables. Sin embargo, en gestaciones iniciales no viables el dinitrato de isosorbide (*IDN*) ha sido más efectivo y seguro que misoprostol para inducir la maduración cervical.²¹ El *IDN*, así como otros donadores de NO son seguros y no muestran mayores efectos adversos en el feto y en la mujer. ^{1-4, 28, 90, 98}

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad terapéutica del Dinitrato de Isosorbide en solución de gel aplicado por la vía intravaginal para inducir la relajación cervical previa a la expulsión de los productos fetales >24 semanas de gestación contrastado con las mujeres tratadas convencionalmente con Misoprostol.

HIPÓTESIS

Se espera que las probabilidades de alcanzar la relajación del cérvix utilizando 80 mg de Dinitrato de Isosorbide (*IDN*) o 50 mcg de Misoprostol (*MIS*) por vía intravaginal después de tres dosis repetidas a intervalos de tiempo de 3 horas sean significativamente diferentes entre los grupos. Después de doce horas, el 97% de las mujeres observarán una maduración cervical > 8 mm previa a la inducción del trabajo de parto con oxitocina como resultado del manejo con *IDN* contrastado con el 67% de las mujeres tratadas convencionalmente. El más frecuente de los efectos adversos asociados con la administración de *IDN* será la cefalea y las mujeres tratadas con *MIS* reportarán preferentemente dolor pélvico.

JUSTIFICACIÓN

La estimulación farmacológica de la maduración del cérvix en las mujeres con óbito fetal intenta reducir la cantidad de cesáreas realizadas en las unidades médicas de atención ginecológica. El método farmacológico actual para favorecer la inducción de la maduración cervical es el uso de las prostaglandinas que se administran generalmente en el fornix posterior de la vagina. La evidencia ha mostrado cambios histológicos cervicales inducidos por *MIS* y Gemeprost que son semejantes tanto en la incorporación de prolina a las proteínas de las muestra de tejido como en el diámetro de las fibras de colágeno determinadas en las biopsias. La acción de las prostaglandinas parece ser en el estroma del tejido conectivo, y la evidencia de la desintegración y disolución de colágeno son sostenidos por los resultados de la recepción de prolina.⁹⁹ Sin embargo, las prostaglandinas no están libres de los eventos adversos, maternos y fetales, principalmente a causa de sus efectos estimulatorios en las contracciones uterinas. Después de la aplicación de las prostaglandinas para la inducción de la maduración cervical, 5% de las mujeres observan hipertensión uterina. Comparado con Gemeprost, la incidencia de fiebre fue el más común de los efectos adversos en las pacientes que recibieron 400 mcg de Misoprostol en la terminación del embarazo en óbitos fetales >24 semanas.¹⁰⁰ Durante el trabajo de parto, la hipertensión uterina es no sólo dolorosa para la madre sino también puede tener como resultado el sufrimiento fetal que a menudo requiere de la cesárea de emergencia. La taquisistolia e hipertensión uterina asociada con los patrones anormales de la frecuencia cardíaca fetal también han sido evaluados.¹⁰¹ Además, estos medicamentos han sido asociados con un sinnúmero de efectos secundarios tales como: náuseas, cefalea, vómito, fiebre, escalofríos, dolor abdominal y sangrado vaginal.

Una nueva clase de agentes farmacológicos efectivos y seguros, y a bajo costo que sirven para madurar el cuello cervical son las drogas liberadoras de óxido nítrico tales como el *IDN*.²⁰ En contraste a las acciones estimulatorias de las prostaglandinas, los componentes del sistema de liberación de óxido nítrico están

presentes en el miometrio que favorecen exitosamente el tratamiento del sufrimiento fetal durante el trabajo de parto causado por la hipertonía uterina. Los donadores de óxido nítrico también han sido usados para la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer y segundo tercio de la gestación y para la inducción de la dilatación cervical cuando los neonatos son pretérmino, para la relajación uterina que facilita la extracción fetal, y para la remoción manual de la placenta.¹⁰²⁻

¹⁰⁶ No obstante, un problema potencial existe y es el riesgo de hipotensión materna al usar estas drogas liberadoras de óxido nítrico debido a su actividad vasodilatadora. Una caída en la presión sanguínea materna, si es severa, ésta podrá comprometer el flujo sanguíneo útero-placentario causando hipoxia fetal entre otros.

La inducción farmacológica de la dilatación cervical preoperatoria por *IDN* puede reducir la morbilidad y mortalidad de la mujer durante la terminación quirúrgica del embarazo, incluyendo las relacionadas a hemorragia, evacuación incompleta del útero, perforación uterina y trauma cervical. Además de ser más eficaz en la inducción del trabajo de aborto, el *IDN* es substancialmente menos costoso que *MIS* y no requiere de transporte en refrigeración y almacenaje. Así, el *IDN*, puede ser la droga de innovación para la terminación de los embarazos del segundo trimestre. Otros estudios son necesarios para determinar la dosis y la frecuencia óptimas de la administración intravaginal.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR Y DURACIÓN

El estudio será llevado a cabo en el servicio de obstetricia (Unidad toco-quirúrgica) del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” (INPerIER) de la Secretaría de Salud de mayo del 2008 a septiembre del 2009. Las características del medicamento que facilitará la relajación cervical en las mujeres con óbito fetal se detallan claramente en la descripción siguiente y en los cuadros que lo acompañan, así como de tres figuras que destacan el sitio y el modo de acción del medicamento, así como el reclutamiento y la asignación de las pacientes a cada uno de los grupos de experimentación.

UNIVERSO Y UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Todas las mujeres embarazadas que acudan al “INPerIER” con embarazo mayor o igual a las 24 semanas de gestación con presencia de óbito fetal que cumplan los criterios de inclusión.

ELABORACIÓN DE LA DROGA Y MANEJO TERAPÉUTICO

Se preparará una solución base de *IDN* y de *MIS* acorde a las especificaciones del farmacólogo.¹³ El reactivo tendrá una concentración final de 80 mg de *IDN* en 1.5 ml de solución de gel comparado con 50 mcg de *MIS* en la misma presentación. Todo el “stock” de los reactivos permanece estable por un periodo de 20 días y se mantiene a temperatura ambiente (18-25 °C) antes de usar.

Ambas soluciones se empacaron en jeringas que tuvieran la misma apariencia, en orden de mantener el cegamiento del médico y del paciente. El farmacéutico fue el único que sabía del contenido de cada jeringa. Cada jeringa se colocó en sobre opaco y sellado enumerando consecutivamente con un número extraordinario del

estudio. Los sobres fueron abiertos por el médico que aplicó el contenido de la jeringa de acuerdo a la previa selección y asignación aleatoria de las pacientes en cada grupo de tratamiento.

Para evaluar la actividad farmacológica del *IDN* en el cérvix humano un estudio doble ciego, prospectivo, ensayo clínico controlado fue establecido. Inicialmente se realizó un ensayo preeliminar implicando a 10 mujeres. Las mujeres que desearon participar en la evaluación fueron asignadas para recibir la solución en gel de *IDN* o de *MIS* administrados en el endocervix, con este procedimiento se pretendió facilitar la relajación cervical de 10 mm establecida clínicamente por el médico capacitado.

El proyecto base de investigación incluye a 60 mujeres con óbitos fetales referidas para la inducción del trabajo de parto. Treinta pacientes recibirán 80 mg de *IDN* y 30 mujeres 50 mcg de *MIS* en soluciones de gel aplicados en el endocervix. Una vez alcanzada la dilatación cervical, la oxitocina será administrada para inicial la inducto-conducción del trabajo de parto. La oxitocina será infundida en solución electrolítica balanceada comenzando con una carga de 2 mUI/min incrementando al doble con intervalos de 20 min hasta que las adecuadas contracciones uterinas sean observadas. El intervalo de tiempo desde la línea basal hasta alcanzar la dilatación del cérvix en cada una de las mujeres será cuantificado. El consentimiento informado se obtendrá por escrito y el estudio fue sometido para aprobación por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Perinatología.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ambos grupos de tratamiento serán integrados con mujeres embarazadas con las siguientes características: cérvix cerrado sin evidencia de dilatación cervical ni actividad uterina en línea basal, tener membranas intactas, producto fetal mayor o igual a 24 semanas de gestación establecido por fecha de menstruación o por fetometría, y muerte fetal corroborado por ultrasonografía.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán pacientes con historia de hipertensión así como mujeres con una historia de hemorragia inexplicada ante parto, distocia pélvica, peso fetal menor de 500 g y cualquier otra contraindicación para usar de dinitrato de isosorbide o misoprostol.

VARIABLES EN ESTUDIO.

Pacientes:

Nombre (completo)

Edad (años)

Edad gestacional (semanas)

Partos previos

Partos de término

Fondo Uterino (cms)

Frecuencia cardiaca (bpm)

Frecuencia respiratoria (x minuto)

Temperatura (grados centígrados)

Presión sanguínea (mmHg)

- Sistólica
- Diastólica

Actividad Uterina

Efectos adversos:

Dolor de cabeza

Dolor abdominal

Dolor pélvico

Dolor de espalda

Nausea

Vómito

Variable principal de salida:

La probabilidad de alcanzar la maduración cervical a partir de la línea basal hasta una dilatación >8 mm Hegar en las mujeres sometidas al pre-tratamiento de dinitrato de isosorbide o misoprostol.

Recolección de datos.

Todas las participantes se someterán a examinación vaginal por la misma persona, quien estará enmascarada con relación a la asignación del tratamiento. La dilatación cervical se valorará en línea basal y cada 3 horas hasta 15 para mostrar cualquier cambio basado en el diámetro del cérvix. Si el marcador cervical permaneciera sin cambio alguno a la evaluación después de la aplicación del tratamiento, las participantes recibirán una nueva dosis sin exceder 3 para facilitar la relajación cervical. Una vez alcanzada la maduración del cérvix >8 mm Hegar, se infundirá oxitocina en solución electrolítica balanceada hasta que se observen las adecuadas contracciones uterinas. El intervalo de tiempo desde la dilatación >8 mm Hegar hasta la resolución del embarazo en cada una de las mujeres también fue cuantificado. Se verificarán los signos vitales determinando el no compromiso y la estabilidad hemodinámica como requisito para la aplicación de una nueva dosis. Durante este tiempo, los datos y la información médica serán capturados en un formato escrito y vaciados más tarde en una base de datos computacional. Las participantes permanecerán en reposo absoluto durante la valoración de los efectos adversos tales como: cefalea, dolor abdominal, dolor pélvico, lumbalgia, náusea, mareo y vomito.

Prueba piloto.

Diez mujeres con diagnóstico ultrasonográfico de muerte fetal por arriba de las 24 semanas de gestación por fecha de última regla serán seleccionadas aleatoriamente para recibir el pre-tratamiento de inducción con base *IDN* o *MIS*. El

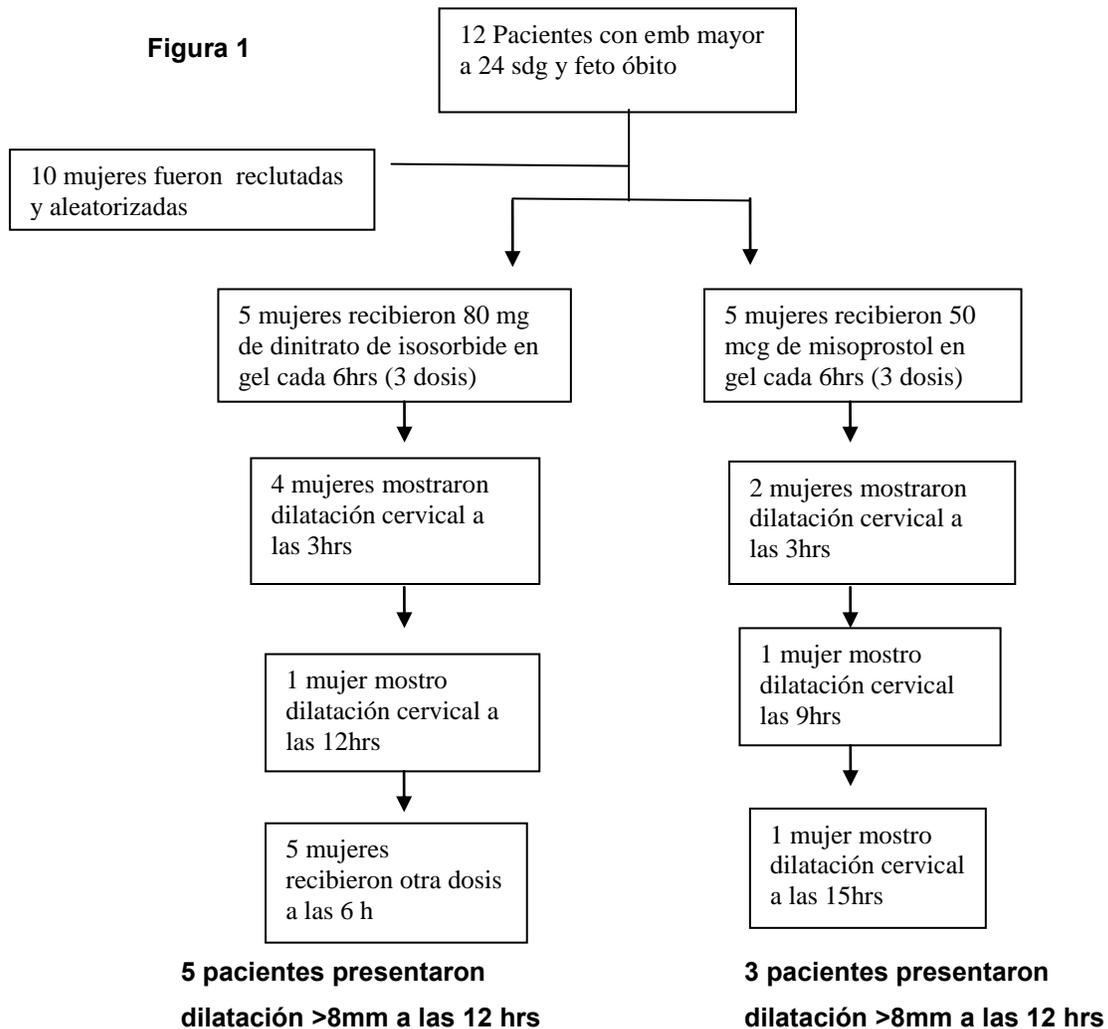
intervalo de tiempo entre la aplicación del pre-tratamiento, la óptima relajación del cérvix, así como la inducción del trabajo de parto fueron determinadas en las mujeres en cada grupo experimental. Los datos clínicos obtenidos de estas pacientes servirán para estimar el tamaño de la muestra requerida.

Plan de análisis.

La estimación del tamaño de la muestra está basada en la probabilidad de que el 97% de las mujeres sometidas a la administración de *IDN* para maduración cervical y alcanzar una puntuación >8 mm Hegar en un lapso de 18 horas, y un 67% de oportunidad para el grupo de mujeres sometidas al tratamiento con *MIS* (poder de 80%, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$) (Anexo 3). Basados en estas suposiciones, 30 mujeres como mínimo serán requeridas para cada grupo de tratamiento. Consideramos esta diferencia con base en los resultados observados de manera preliminar. Los valores se presentarán como promedios \pm SD. Ambos, *IDN* y *MIS* se evaluarán para discernir la eficacia clínica (tiempo para alcanzar la puntuación mayor de 4 en la escala de Bishop) usando la prueba de log rank y Kaplan-Meier. Los datos obtenidos de cada grupo experimental serán analizados por la prueba de t de student para muestras independientes. El análisis de bivariado incluirá a los riesgos relativos con un 95% de intervalo de confianza. Las diferencias en los signos y síntomas entre los grupos serán determinadas por ji-cuadrado. $P < 0.05$ será considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos serán perfeccionados en el paquete SPSS para Windows (versión 10.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

RESULTADOS

Se reclutaron 12 pacientes durante un periodo de 5 meses con diagnóstico de embarazo mayor de 24 semanas de gestación con diagnóstico de óbito fetal (figura 1), se excluyeron 2 pacientes por antecedente de cesárea en embarazos previos. Las pacientes accedieron a participar en el estudio y firmaron un consentimiento informado, se incluyeron a 5 pacientes en dos grupos, el primero se le aplicó 80 mg de dinitrato de isosorbide en gel y el segundo grupo se le aplicó 50 mcg de misoprostol en gel ambos por vía endocervical para pre-inducción de trabajo de parto.



Los valores estimados de Kaplan-Meier para la proporción de mujeres quienes alcanzaron dilatación cervical >8 mm después de aplicaciones repetidas de IDN y MIS fueron estadísticamente significativos. La probabilidad acumulativa [SE] de las mujeres sin cambios cervicales después de la primera aplicación fue 50% [0.18] en el grupo de dinitrato de isosorbide y 86.67% [0.09] en el grupo de misoprostol a las 3 horas. La supervivencia acumulada tras la segunda aplicación nuevamente fue significativamente inferior con dinitrato de isosorbide misoprostol a las 9 horas (0% vs 74.3% [0.14]) y después de tres aplicaciones (0% vs 37.1% [0.27]) a las 15 horas ($P < 0.02$; log Rank 4.48).

La proporción de mujeres con dilatación cervical ≥ 8 mm a las 12 horas fue mayor en el grupo de dinitrato de isosorbide en comparación con el grupo de misoprostol (100% vs 60%). Además, en el grupo de dinitrato de isosorbide, 4 (80%) mujeres tuvieron dilatación cervical ≥ 8 mm después de la primera aplicación, 1 (20%) después de la segunda aplicación. En el grupo de misoprostol, 2 (40%) mujeres tuvieron dilatación cervical ≥ 8 mm después de una aplicación, 1 (20%) después de dos aplicaciones, 1 (20%) después de tres aplicaciones. Las diferencias en el número de las dosis recibidas antes de la dilatación cervical no fueron estadísticamente significativas, con las mujeres en grupo de dinitrato de isosorbide que requieren de una dosis menor que las mujeres en el grupo de misoprostol.

Tabla 1. Detalles clínicos y peso de los productos de las pacientes que participaron en el estudio.

| | Tratamientos | |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | Dinitrato de Isosorbide | Misoprostol |
| Edad (años) | 26 (±5.9) | 27.4 (±4.8) |
| Edad gestacional (semanas) | 9.6 (±2.4) | 9.7 (±3.3) |
| Partos previos/ a término | 2 (20%) | 3 (30%) |
| Peso producto | | |
| 500 - 1000grs | 0 | 3 (60%) |
| 1001 - 2000grs | 2 (40%) | 2 (40%) |
| 2001 - 3000grs | 3 (60%) | 0 |

La administración de 80 mg de IDN no mostro diferencia significativa en cuanto a la variación de la presión arterial sistólica, diastólica, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y la temperatura corporal en comparación con aquellas mujeres que recibieron análogos de prostaglandina (tabla 2). Durante el seguimiento de las pacientes, reducción de las presiones sistólica y diastólica fueron observadas a las 6 hrs en ambos grupos. Comparadas con las pacientes que recibieron MIS, las mujeres quienes recibieron IDN no mostraron diferencias estadísticas en relación a los síntomas vasomotores evaluados. El efecto adverso más frecuente en las pacientes que recibieron IDN fue la cefalea (40%) en comparación con las pacientes sometidas a MIS (Tabla 3). En el grupo de mujeres sometidas al tratamiento con MIS el efecto adverso fue el dolor pélvico, presentado en 4 casos (80%), seguido por dolor abdominal y lumbar en 3 casos (60%). Comparado con las mujeres que recibieron dinitrato de isosorbide, el riesgo de dolor pélvico fue 4 veces mayor [IC 95%, 2.6-6.2] o 3 veces más para dolor lumbar [IC 95%, 1.4-6.2] con el uso de misoprostol. El curso postoperatorio fue sin complicaciones en todas las pacientes con ninguna evidencia de infección o complicaciones obstétricas.

Tabla 2. Constantes hematológicas observadas en las pacientes que recibieron 80 mg de dinitrato de isosorbide o 50 mcg de misoprostol

| | <i>Intervalos de tiempo (horas)</i> | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------|--------------|---------------|-------------|------------|
| | Basal | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 |
| <i>Dinitrato de Isosorbide</i> | | | | | | |
| Número de mujeres sin dilatación cervical ^{&} | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Frecuencia cardíaca (pulsos por minuto) | 75.6 (±5.6) | 81.6 (±2.2) | 77.4 (±5.6) | 85.4 (±6.2) | N.D. | N.D. |
| Temperatura (°C) | 36.3 (±0.4) | 36.6 (±0.2) | 37.0 (±0.48) | 37.1 (±0.3) | N.D. | N.D. |
| Presión sanguínea sistólica (mm Hg) | 120 (±12.3) | 108 (±4.5) | 104 (±5.5) | 108.4 (±12.8) | N.D. | N.D. |
| Presión sanguínea diastólica (mm Hg) | 72 (±4.5) | 76 (±5.5) | 71.6 (±9.1) | 67.8 (±13.2) | N.D. | N.D. |
| Frecuencia respiratoria (x min) | 20.4 (±1.5) | 21.2 (±2.7) | 22 (±2) | 22 (±1.2) | N.D. | N.D. |
| <i>Misoprostol</i> | | | | | | |
| Número de mujeres sin dilatación cervical ^{&} | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| Frecuencia cardíaca (pulsos por minuto) | 82.2 (±13.5) | 79.6 (±5.4) | 82.4 (±7.3) | 79.5 (±3) | 82.4 (±9.1) | 81 (±3.5) |
| Temperatura (°C) | 36.6 (±0.3) | 36.7 (±0.19) | 36.9 (±0.5) | 37 (±0.4) | 37.1 (±0.6) | 37.1(±0.4) |
| Presión sanguínea sistólica (mm Hg) | 112 (±13) | 110 (±7) | 104 (±8.9) | 112.5 (±9.5) | 110 (0) | 115 (±5.8) |
| Presión sanguínea diastólica (mm Hg) | 74 (±5.5) | 76 (±5.5) | 74 (±8.9) | 74.5 (±4.4) | 64 (±5.5) | 79 (±1.2) |
| Frecuencia respiratoria (x min) | 20.4 (±1.5) | 21 (±0.7) | 20.8 (±1.1) | 21.3 (±1.5) | 22 (±1.4) | 21 (±0.8) |

N.D. – No Definido

Tabla 3. Efectos adversos observados en las pacientes quienes recibieron dinitrato de isosorbide o misoprostol

| Eventos adversos | Tratamientos | | RR [IC _{95%}] | FA [%] |
|------------------|-------------------------|-------------|-------------------------|--------|
| | Dinitrato de isosorbide | Misoprostol | | |
| Dolor de cabeza | 2 (40%) | 0 | N.D. | N.D. |
| Dolor abdominal | 3 (60%) | 3 (60%) | N.S. | N.S. |
| Dolor pélvico | 1 (20%) | 4 (80%) | 4 [2.6-6.2] | 75 |
| Dolor lumbar | 1 (20%) | 3 (60%) | 3 [1.4-6.2] | 66 |
| Nausea | 0 | 0 | N.D. | N.D. |
| Vomito | 0 | 0 | N.D. | N.D. |

N.D. – No Definido

N.S. – No Significativo

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que el donador de óxido nítrico, dinitrato de isosorbide es una alternativa aceptable, para provocar dilatación cervical previo a un parto vaginal en pacientes con diagnóstico de óbito fetal. Después de 3 dosis repetidas, el 100% de las pacientes sometidas al tratamiento de 80 mg de dinitrato de isosorbide observaron dilatación cervical en un lapso de 12 h comparadas con el 80% de las mujeres sometidas a 50 mcg de misoprostol. La eficacia terapéutica no se vio afectada por los antecedentes ginecológicos previos tales como partos a término o abortos.

El diagnóstico de óbito fetal es un problema obstétrico, en el cual de no haber alguna contraindicación absoluta, se prefiere la resolución por vía vaginal. El procedimiento médico intenta reducir el riesgo quirúrgico para la paciente así como la sintomatología y posibles complicaciones esperadas. Este problema se ha reducido dramáticamente con el uso local o sistémico de los análogos de prostaglandinas y otros métodos mecánicos para la maduración cervical previa a la administración intravenosa de oxitocina para la inducción del trabajo de parto. Hasta el momento, no existe un estándar de oro, médico o quirúrgico, para la resolución obstétrica del óbito fetal. La administración oral de misoprostol para la inducción del trabajo de parto fue primeramente descrito por Mariani-Neto y cols. (1987).¹⁰⁷ Desde entonces, el uso del misoprostol para los propósitos obstétricos ha crecido extensamente. Hay docenas de informes, muchos de ellos con declaraciones políticas en salud, revisiones, y meta-análisis que describen su uso para la inducción del trabajo de parto con productos vivos. Desafortunadamente, hay una carencia en la uniformidad de la dosis y la frecuencia del uso de misoprostol que se aplican cuando se está utilizado para la pre-inducción del trabajo en el segundo y/o tercer trimestre, y son escasos los ensayos clínicos controlados con selección aleatoria de pacientes con óbito fetal.

Una nueva clase de fármacos para la pre-inducción del trabajo de parto son los donadores de óxido nítrico. En mujeres, los donadores de óxido nítrico tales como el mononitrato de isosorbide,^{3, 6, 90, 108-110} nitroprusiato de sodio¹¹¹⁻¹¹² y el trinitrato de glicerina^{90,113-114} administrados de manera intravaginal y/o intracervical, provocan relajación cervical durante el embarazo. Aparentemente, los NO parecen ser menos efectivos que los análogos de prostaglandinas, al menos en los embarazos viables, no así en embarazos tempranos no viables, el dinitrato de isosorbide es más efectivo y seguro que el misoprostol.²⁰ El nitroprusiato de sodio provoca relajación cervical en pacientes sin embarazo.¹¹⁵ Los resultados de este estudio muestran que la utilización de 80 mg de dinitrato de isosorbide presenta un efecto significativamente mayor para la relajación cervical en pacientes con embarazos mayores a 24 semanas de gestación y productos óbito. El IDN produjo dilatación cervical en las 3 primeras horas de aplicación, con disminución de los efectos adversos tales dolor pélvico, dolor abdominal, dolor lumbar, náusea y vómito comparados con el manejo convencional. Además, el manejo terapéutico con IDN permitió el inicio de la conducción de manera más pronta para facilitar el nacimiento por vía vaginal utilizando un menor número de dosis para producir el efecto de relajación cervical.

La dilatación cervical está caracterizada por la disminución en la constitución de la colágena, así como la hidratación y presencia de sustancias activas. Es posible que el efecto citotóxico del dinitrato de isosorbide pueda ser atribuido a su acción indirecta a nivel de las células cilíndricas-epiteliales del cérvix. El óxido nítrico exógeno obtenido a partir de drogas que liberan NO reaccionan con iones superóxido u oxígeno para formar nitrógeno reactivo y especies de oxígeno óxido, particularmente cuando la concentración local de NO es alta y se mantiene por periodos de tiempo prolongados. Los productos de NO comúnmente involucrados en la citotoxicidad de las células de ataque son el peroxinitrato y nitrotirosina, dos agentes tóxicos que pueden alterar la actividad celular y causar apoptosis de las neuronas corticales y de la línea celular HL-60. Otro mecanismo potencial de acción

es por medio de la interacción con la biosíntesis de prostaglandinas y la degradación del colágeno por la matriz de metaloproteasas.

Con relación a los efectos adversos inducidos por la aplicación intracervical de 80 mg de IDN, la cefalea fue observada en 2 pacientes, sin evidencia de la afectación hemodinámica. La espontánea remisión de la sintomatología en estas pacientes fue observada sin el uso de medicamentos. Existe evidencia de la eficacia y seguridad con el uso de mononitrato de isosorbide, con dosis de 20 o 40 mg presentando un efecto significativo en la inducción de la relajación cervical durante el 3er trimestre de la gestación, el único efecto adverso observado fue la cefalea, con incremento de la frecuencia cardiaca materna, y una disminución máxima de la presión arterial sistólica y diastólica de 15mmHg y 16mmHg, respectivamente. ⁶ Además, la administración de un donador de NO por vía vaginal no muestra alteración en la resistencia de la arteria umbilical, frecuencia cardiaca o el consecuente curso de labor y parto, incluyendo la pérdida sanguínea al momento del nacimiento. Por lo anterior la utilización de dinitrato de isosorbide para la inducción de la relajación cervical, puede reducir considerablemente la morbilidad materna y las complicaciones tales como: trauma cervical, uterino, cefalea, dolor abdominal, pélvico y lumbar, náusea y vómito observadas en la inducción del nacimiento con productos mayores de 24 semanas de gestación, incluyendo a los óbitos fetales.

Por otra parte, el uso de 50 mcg de misoprostol por vía intravaginal en gel en pacientes con embarazo mayor a 24 semanas de gestación mostro un incremento en el riesgo para los efectos adversos. Comparadas con las pacientes que recibieron 80 mg de IDN, el riesgo para dolor lumbar fue 4 veces mayor en las mujeres que recibieron MIS [IC 95%, 2.6-6.2], así como 3 veces mayor para dolor pélvico [IC 95%, 1.4-6.2]. Independientemente de la dosis administrada por edad gestacional, Santos-Ramírez y Espinal-Rodríguez (2002) sugieren que la dosis de 50 mcg y/o 100 mcg de misoprostol por vía vaginal no presentan diferencia significativa en la eficacia para la relajación del cérvix, aunque se demuestra un aumento dosis-dependiente de la presencia de efectos adversos tales como

taquisistolia y ruptura uterina en las pacientes con embarazos mayores de las 32 semanas de gestación.¹¹⁶

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio preliminar sugieren que con una dosis de 80 mg de dinitrato de isosorbide aplicado por vía intracervical es una óptima alternativa para inducir la relajación cervical en mujeres con embarazo de 24 semanas de gestación y con diagnóstico de óbito fetal.

Diferente al uso de 50 mcg de misoprostol, disminución de los efectos adversos tales como dolor lumbar y pélvico fueron observados con la aplicación de dinitrato de isosorbide.

El número de dosis y el efecto terapéutico del dinitrato de isosorbide para inducir la relajación del cérvix en las primeras 3 horas post – aplicación puede resultar en una reducción significativa de los costos económicos derogados para estas pacientes.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ANOVA análisis de varianza
cGMP guanosina 3',5'-monofosfato cíclico
COX ciclooxigenasa
CV coeficiente de variación
DNA ácido deoxiribonucleico
ECM proteínas de matriz extracelular
eNOS sintasa del oxido nítrico endotelial
ER receptor estrogénico
FAD flavin adenina dinucleotido
GCs guanilil ciclasa soluble
GTP guanosina trifosfato
hCG gonadotropina coriónica humana
IC intervalo de confianza
IL interleucina
IDN dinitrato de isosorbide
iNOS óxido nítrico sintasa inducible
LPS lipopolisacarido
MCP-1 proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1
MIS misoprostol
MMP metaloproteasas de matriz
NADPH nicotinamida adenina dinucleotido fosfato reducido
mRNA mensajero del ácido ribonucleico
nd no detectable
nNOS óxido nítrico sintasa de origen neuronal
NO óxido nítrico
NOS óxido nítrico sintasa
Nox metabolitos de óxido nítrico, nitrato y nitrito
NS no significativo
PAF factor activador de plaquetas
PG prostaglandina
PR receptor de progesterona
RANTES marcador de sobre activación expresado y secretado por células T normales

BIBLIOGRAFÍA

1. Cacciatore B, Halmesmäki E, Kaaja R, Teramo K and Ylikorkala O. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 140-145
2. Bates CD, Nicoll AE, Mullen AB, Mackenzie F, Thomson AJ and Norman JE. Serum profile of isosorbide mononitrate after vaginal administration in the third trimester. *BJOG* 2003; 110: 64-67
3. Ekerhövd E, Bullarbo M, Andersch B and Norström A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1692-1697.
4. Kahler C, Schleussner E, Moller A and Seewald HJ. Nitric oxide donors: effects on fetoplacental blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 10-14.
5. Ledingham, M.A., Thomson, A.J., Lunan, C.B., Greer, I.A. and Norman, J.E. (2001) A comparison of isosorbide mononitrate, misoprostol and combination therapy for first trimester pre-operative cervical ripening: a randomised controlled trial. *BJOG*, **108**, 276-280.
6. Nicoll AE, Mackenzie F, Greer IA and Norman JE. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 958-964.
7. Maul H, Longo M, Saade GR and Garfield RE. The physiology of uterine contractions. *Clin Perinatol* 2003; 30: 665-676
8. Furchgott RF and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.

9. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 535-560.
10. Craven PA and De Rubertis FR. Restoration of the responsiveness of purified guanylate cyclase to nitrosoguanidine, nitric oxide and related activators by heme and heme proteins: Evidence for involvement of the paramagnetic nitrosyl heme complex in enzyme activation. *J Biol Chem* 1978; 253: 8433-8443.
11. Rapaport RM, Draznin MB and Murad F. Endothelium-dependent vasodilator- and nitrovasodilator-induced relaxation may be mediated through cyclic GMP formation and cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Trans Ass Am Physicians* 1983; 96: 19-30.
12. Moncada S and Higgs EA. Endogenous nitric oxide physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 361-374.
13. Ignarro LJ, Lipton H, Edwards JC, Baricos WH, Hyman AL, Kadowitz PJ and Gruetter CA. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 739-749.
14. Ignarro LJ. Heme-dependent activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide: Regulation of enzyme activity by porphyrins and metalloporphyrins. *Semin Hematol* 1989; 26: 63-76
15. Schmidt HHHW, Lohman SM and Walter U. The nitric oxide and cGMP signal transduction system: Regulation and mechanism of action. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1178: 153-175.
16. Murad F. Regulation of cytosolic guanylate cyclase by nitric oxide: The NO-cyclic GMP signal transduction system. *Adv Pharmacol* 1994; 26: 19-33.
17. Chung SJ and Fung, HL. Identification of the subcellular site for nitroglycerin metabolism to nitric oxide in bovine coronary smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 614-619.

18. Feelisch M and Kelm M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 286-293.
19. Michel T and Smith TW. Nitric oxide synthases and cardiovascular signaling. *Am J Cardiol* 1993; 72: 33C-38C
20. Arteaga-Troncoso G, Villegas-Alvarado A, Belmont-Gomez A, Martinez-Herrera FJ, Villagarana-Zesati R, Guerra-Infante F. Intracervical application of the nitric oxide donor isosorbide dinitrate for induction of cervical ripening: a randomised controlled trial to determine clinical efficacy and safety prior to first trimester surgical evacuation of retained products of conception. *BJOG* 2005; 112: 1615-1619.
21. Alvir. Yamileth "Estudio Serológico de Toxoplasmosis en Mujeres Embarazadas que asisten al servicio de Emergencia HEODRA-Diciembre 2002
22. Danforth DN. The morphology of the human cervix. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 26: 7-13.
23. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 267-279.
24. Kelly RW. Inflammatory mediators and cervical ripening. *J Reprod Immunol* 2002; 57: 217-224.
25. Minamoto T, Arai K, Hirakawa S and Nagai Y. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 138-144.
26. Chwalisz K and Garfield RE. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: implications for the management of labor. *J Perinat Med* 1998; 26: 448-457.
27. Leppert PC. Proliferation and apoptosis of fibroblasts and smooth muscle cells in rat uterine cervix throughout gestation and the effect of the antiprogestosterone onapristone. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 713-725.

28. Maul H, Longo M, Saade GR and Garfield RE. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 359-380.
29. Sennström MB, Brauner A, Byström B, Malmström A and Ekman G. Matrix metalloproteinase-8 correlates with the cervical ripening process in humans. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 904-911.
30. Winkler M and Rath W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *J Perinat Med* 1999; 27: 45-60.
31. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA and Norman JE. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 41-45.
32. Sennström MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmström A, Byström B, Endresen U, et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 375-381.
33. Sakamoto Y, Moran P, Searle RF, Bulmer JN and Robson SC. Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 151-157.
34. Osmer, R.G., Adelman-Grill, B.C., Rath, W., Stuhlsatz, H.W., Tschesche, H. and Kuhn, W. 1995a. Biochemical events in cervical ripening dilatation during pregnancy and parturition. *J Obstet Gynecol* 1995; 21: 185-194.
35. Osmer RG, Blaser J, Kuhn W and Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 223-229.
36. Sennström MB, Brauner A, Lu Y, Granström LM, Malmström AL and Ekman GE. Interleukin-8 is a mediator of the final cervical ripening in humans. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 89-92.
37. Aronsson A, Ulfgren AK, Stabi B, Stavreus-Evers A and Gemzell-Danielsson K. The effect of orally and vaginally administered misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. *Contraception* 2005; 72: 33-39.

38. Garcia-Velasco JA and Arici A. Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 983-993.
39. Chwalisz K, Benson M, Scholz P, Daum J, Beier HM and Hegele-Hartung C. Cervical ripening with the cytokines interleukin 8, interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha in guinea-pigs. *Hum Reprod* 1994; 9: 2173-2181.
40. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi SQ and Chwalisz, K. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 673-695.
41. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, 4.
42. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW and Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9518-9523.
43. Madsen, G., Zakar, T., Ku, C.Y., Sanborn, B.M., Smith, R. and Mesiano, S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1010-1013.
44. Stjernholm-Vladic Y, Stygar D, Månsson C, Masironi B, Åkerberg S, Wang H, Ekman-Ördeberg G and Sahlin L. Factors involved in the inflammatory events of cervical ripening in humans. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 74.
45. Denison FC, Calder AA and Kelly RW. The action of prostaglandin E2 on the human cervix: stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 614-620.
46. Sallenave JM, Si Tahar M, Cox G, Chignard M and Gauldie J. Secretory leukocyte proteinase inhibitor is a major leukocyte elastase inhibitor in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 695-702.

47. Sugano T, Narahara H, Nasu K, Arima K, Fujisawa K and Miyakawa I. Effects of plateletactivating factor on cytokine production by human uterine cervical fibroblasts. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 475-481.
48. Collins JJ, Usip S, McCarson KE and Papka RE. Sensory nerves and neuropeptides in uterine cervical ripening. *Peptides* 2002; 23: 167-183.
49. Nakatsuka M, Habara T, Kamada Y, Tada K and Kudo T. Elevation of total nitrite and nitrate concentration in vaginal secretions as a predictor of premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 644-645.
50. Brune B, von Knethen A and Sandau KB. Nitric oxide and its role in apoptosis. *Eur J Pharmacol* 1998; 351: 261-272.
51. Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Korita D, Kakui K, Hirota N, Sato T, Ito A and Fujii S. Nitric oxide increases matrix metalloproteinase-1 production in human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 979-985.
52. Biondi C, Pavan B, Lunghi L, Fiorini S and Vesce F. The role and modulation of the oxidative balance in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2075-2089.
53. Chwalisz K and Garfield RE. Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide. *Ann NY Acad Sci* 1997; 828: 238-253.
54. Buhimschi I, Ali M, Jain V, Chwalisz K and Garfield RE. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod* 1996; 11: 1755-1766.
55. Leppert PC, Kokenyesi R, Klemenich CA and Fisher J. Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 805-811.
56. Ekerhövd E, Weijdegard B, Brännström M, Mattsby-Baltzer I and Norström A. Nitric oxide induced cervical ripening in the human: Involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F(2 alpha), and prostaglandin E(2). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 745-750.

57. Ledingham MA, Denison FC, Riley SC and Norman JE. Matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors are produced by the human uterine cervix but their secretion is not regulated by nitric oxide donors. *Hum Reprod* 1999; 14: 2089-2096.
58. Tschugguel W, Schneeberger C, Lass H, Stonek F, Zaghlula MB, Czerwenka K, et al. Human cervical ripening is associated with an increase in cervical inducible nitric oxide synthase expression. *Biol Reprod* 1999; 60: 1367-1372.
59. Ledingham MA, Thomson AJ, Young A, Macara, LM, Greer IA and Norman JE. Changes in the expression of nitric oxide synthase in the human uterine cervix during pregnancy and parturition. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1041-1048.
60. Bao S, Rai J and Schreiber J. Brain nitric oxide synthase expression is enhanced in the human cervix in labor. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 158-164.
61. Palmer RMJ, Ashton DS and Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
62. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR y Snyder SH: Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature* 1991; 351: 714-718.
63. Klatt P, Heinzl B, John M, Kastner M, Bohme E y Mayer B. Ca²⁺/calmodulin-dependent cytochrome C reductase activity of brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 11374-11378.
64. Nathan C and Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994; 78: 915-918.
65. Marsden PA, Heng HHQ, Scherer SW. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial NO synthase. *J Biol Chem* 1993; 268: 17478-17488.
66. Kenneth KW. Regulation of endothelial nitric oxide synthase activity and gene expression. In: Nitric Oxide. Novel actions, deleterious effects, and

- clinical potential. Eds. Chiueh, C.C., Hong, J-S., Kee, L. S. *Annals New York Acad Sc* 962: 122-130, 2002.
67. Ding Y, Vaziri ND. Calcium channel blockade enhances nitric oxide synthase expression by cultured endothelial cells. *Hypertension* 1998; 32: 718–723.
 68. Rodríguez-Mañas L, Sánchez-Rodríguez C, Vallejo S, El-Assar M, Peiró C, Azcutia V, Matesanz N, Sánchez-Ferrer CF and Nevado J. Pro-inflammatory effects of early non-enzymatic glycated proteins in human mesothelial cells vary with cell donor's age. *British J Pharmacology* 2006; 149, 979-987.
 69. Ohashi Y, kawashima S, Hirata K, Yamashita T, Ishida T, Inoue N, et al. Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenic mice over expressing endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1998; 102: 2061-2071.
 70. Bader M. Transgenic animal models for the functional analysis of vasoactive peptides. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 1171-1183.
 71. Haperen RV, Cheng C, Mess BM, Van deel E, Waard M, Van Damme LCA, et al. Functional expression of endothelial nitric oxide synthase fused to green fluorescent protein in transgenic mice. *Am J Pathol* 2003; 163: 1677-1686.
 72. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995; 377: 239-242.
 73. Shesely EG, Maeda N, Kim HS, Desai KM, Krege JH, Laubach VE, et al. Elevated blood pressures in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:13176-13181.
 74. Albrecht E, Stegeman CA, Herringa P, Henning RH, Van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003; 199: 8-17.
 75. Katzung BG and Chatterjee K. Vasodilation and the treatment of angina pectoris. In *Basic and Clinical Pharmacology* (Katzung BG ed.) p 1017,

Appleton and Lange, Norwalk, CT., 1989

76. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki, S and Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases 3',5'-monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 3203- 3207.
77. Ignarro LJ, Barry BK, Gruetter DY, Ohlstein EH, Gruetter CA, Kadowitz PJ and Baricos WH. Selective alterations in responsiveness of guanylate cyclase to activation by nitroso compounds during enzyme purification. *Biochim Biophys Acta* 1981; 673: 394-407.
78. Kurz MA, Lamping KG, Bates JN, Eastham CL, Marcus ML and Harrison DG. Mechanisms responsible for the heterogeneous coronary microvascular response to nitroglycerin. *Circ Res* 1991; 68: 847-855.
79. Servent D, Delaforge M, Ducrocq C, Mansuy D and Lenfant M. Nitric oxide formation during microsomal hepatic denitration of glyceryl trinitrate: Involvement of cytochrome P-450. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163:1210-1216.
80. Simon WC, Anderson DJ and Bennett BM. Inhibition of the pharmacological actions of glyceryl trinitrate after the electroporetic delivery of a glutathione S-transferase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279:1535-1540.
81. Schroder H. Cytochrome P-450 mediates bioactivation of organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262:298-302.
82. Nigam R, Whiting T and Bennett BM. Effect of inhibitors of glutathione S-transferase on glyceryl trinitrate activity in isolated rat aorta. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71:179-184.
83. Nigam R, Anderson DJ, Lee SF and Bennett BM. Isoform-specific biotransformation of glyceryl trinitrate by rat aortic glutathione S-transferases. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279:1527-1534.
84. McGuire JJ, Anderson DJ and Bennett BM (1994) Inhibition of the biotransformation and pharmacological actions of glyceryl trinitrate by the flavoprotein inhibitor, diphenyleneiodonium sulfate. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 708-714.

85. Massey V. The chemical and biological versatility of riboflavin. *Biochem Soc Trans* 2000; 28: 283-296.
86. Allen AD. Hydrolysis and alcoholysis of some organic nitrites. *J Chem Soc* 1952 (London), 1193-1206.
87. Baker JW and Easty DM (1952) Hydrolytic decomposition of esters of nitric acid. *J Chem Soc* 1952 (London), 1968-1974.
88. Seth P and Fung HL. Biochemical characterization of a membrane-bound enzyme responsible for generating nitric oxide from nitroglycerin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 1481-1486.
89. Wong S-YP and Fukuto MJ. Reaction of organic nitrate esters and s-nitrosothiols with reduced flavins: A possible mechanism of bioactivation. *Drug Metabol D* 1999; 27: 502-509.
90. Thomson, A., Lunan, C., Ledingham, M., Howat, R., Cameron, I., Greer, I. and Norman, J. 1998. Randomised trial of nitric oxide donor versus prostaglandin for cervical ripening before first-trimester termination of pregnancy. *Lancet* 352: 1093-1096.
91. Li C, Chan C and Ho P. A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 583-588.
92. Li C, Chan C and Ho P. A study of the efficacy of cervical ripening with nitric oxide donor versus placebo for cervical priming before second-trimester termination of pregnancy. *Contraception* 2003; 68: 269-272.
93. Eppel W, Facchinetti F, Schleussner E, Piccinini F, Pizzi C, Gruber DM, et al. Second trimester abortion using isosorbide mononitrate in addition to gemeprost compared with gemeprost alone: a double-blind randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 856-861.
94. Facchinetti F, Piccinini F and Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 2224-2227.

95. Chan CC, Tang OS, Ng EH, Li CF and Ho PC. Intracervical sodium nitroprusside versus vaginal misoprostol in first trimester surgical termination of pregnancy: a randomized double-blinded controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 829-833.
96. Chanrachakul B, Herabutya Y and Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 549-553.
97. Sharma Y, Kumar S, Mittal S, Misra R and Dadhwal V. Evaluation of glyceryl trinitrate, misoprostol, and prostaglandin E gel for preinduction cervical ripening in term pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 210-215.
98. De Pace V, Chiossi G and Facchinetti F. Clinical use of oxide donors and L-arginine in obstetrics. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 569-579.
99. El-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical ripening with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet* 1994; 343: 1207-1209.
100. Wong, K.S., Ngai, C.S., Wong, A.Y., Tang, L.C., Ho, P.C. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy. A randomized trial. *Contraception* 1998, 58: 207-210
101. Wing DA, Rahal A, Jones MM, Goodwin M, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 172: 1811-1816.
102. Mercier F, Dounas M, Bouaziz H, et al. Intravenous nitroglycerin to relieve intrapartum fetal distress related to uterine hyperactivity: a prospective observational study. *Anesth Analg* 1997; 84: 1117-1120
103. Norman, J.E., Ward, L.M., Martin, W., Cameron, A.D., McGrath, J.C., Greer, I.A. and Cameron, I.T. Effects of cGMP and the nitric oxide donors glyceryl trinitrate and sodium nitroprusside on contractions in vitro of isolated myometrial tissue from pregnant women. *J Reprod Fertil* 1997; 110: 249-254.

104. Rowlands S, Trudinger B, Visva-Lingam S. Treatment of preterm cervical dilatation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996; 36: 377-381.
105. David M, Halle H, Lichtenegger W, Sinha P, Zimmermann T. Nitroglycerin to facilitate fetal extraction during cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 119-124.
106. Peng A, Gorman R, Shulman S, et al. Intravenous nitroglycerin for uterine relaxation in the postpartum patient with retained placenta. *Anesthesiology* 1989; 71: 172-173.
107. Mariani-Neto C, Leao EJ, Kenj G, De Aquino MM. Use of misoprostol for induction of labour in stillbirths. *Rev Paul Med* 1987, 105: 325-328
108. Li, C., Chan, C. and Ho, P. (2003a) A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation. *Obstet Gynecol*, **102**, 583-588.
109. Li, C., Chan, C. and Ho, P. (2003b) A study of the efficacy of cervical ripening with nitric oxide donor versus placebo for cervical priming before second-trimester termination of pregnancy. *Contraception*, **68**, 269-272.
110. Eppel, W., Facchinetti, F., Schleussner, E., Piccinini, F., Pizzi, C., Gruber, D.M., Schneider, B. and Tschugguel, W. (2005) Second trimester abortion using isosorbide mononitrate in addition to Gemeprost compared with gemeprost alone: a double-blind randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol*, **192**, 856-861.
111. Facchinetti, F., Piccinini, F. and Volpe, A. (2000) Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, **15**, 2224-2227.
112. Chan, C.C., Tang, O.S., Ng, E.H., Li, C.F. and Ho, P.C. (2005) Intracervical sodium nitroprusside versus vaginal misoprostol in first trimester surgical termination of pregnancy: a randomized double-blinded controlled trial. *Hum Reprod*, **20**, 829-833.

113. Chanrachakul, B., Herabutya, Y. and Punyavachira, P. (2000) Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol*, **96**, 549-553.
114. Sharma, Y., Kumar, S., Mittal, S., Misra, R. and Dadhwal, V. (2005) Evaluation of glyceryl trinitrate, misoprostol, and prostaglandin E gel for preinduction cervical ripening in term pregnancy. *J Obstet gynaecol Res*, **31**, 210-215.
115. Piccinini, F., Fano, R.A., Volpe, A. and Facchinetti, F. (2003) Ripening of the cervix with sodium nitroprusside in nonpregnant women. *J Soc Gynecol Investig*, **10**, 438-442.
116. Santos-Ramirez J, Espinal-Rodriguez J. Eficacia del misoprostol en la inducción de trabajo de parto. *Rev Med post UNAH*. 2002;7(3):251-254

SD desviación estándar
SE error estándar
TNF α factor de necrosis tumoral α

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO _____
(Nombre del participante o de su representante legal)

Yo declaro libremente que estoy de acuerdo en participar (en que participe mi representada con el nombre que aparece abajo) en esta investigación cuyo objetivo, procedimientos, beneficios, y riesgos se especifican en el contenido del documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestando cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione se vea afectada por este hecho.

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo del medicamento que facilita la relajación cervical, solo tendré que realizar el pago del costo total de la atención médica que se me debe brindar durante el trabajo de parto de acuerdo a mi nivel socio-económico previamente definido por el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes" y que toda la información que se otorgue sobre mi identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente frente al investigador que me informó de los procedimientos y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México D.F. a _____ de _____ del 200_.

PARTICIPANTE _____ REPRESENTANTE _____

INVESTIGADOR _____ TESTIGO _____

TESTIGO _____

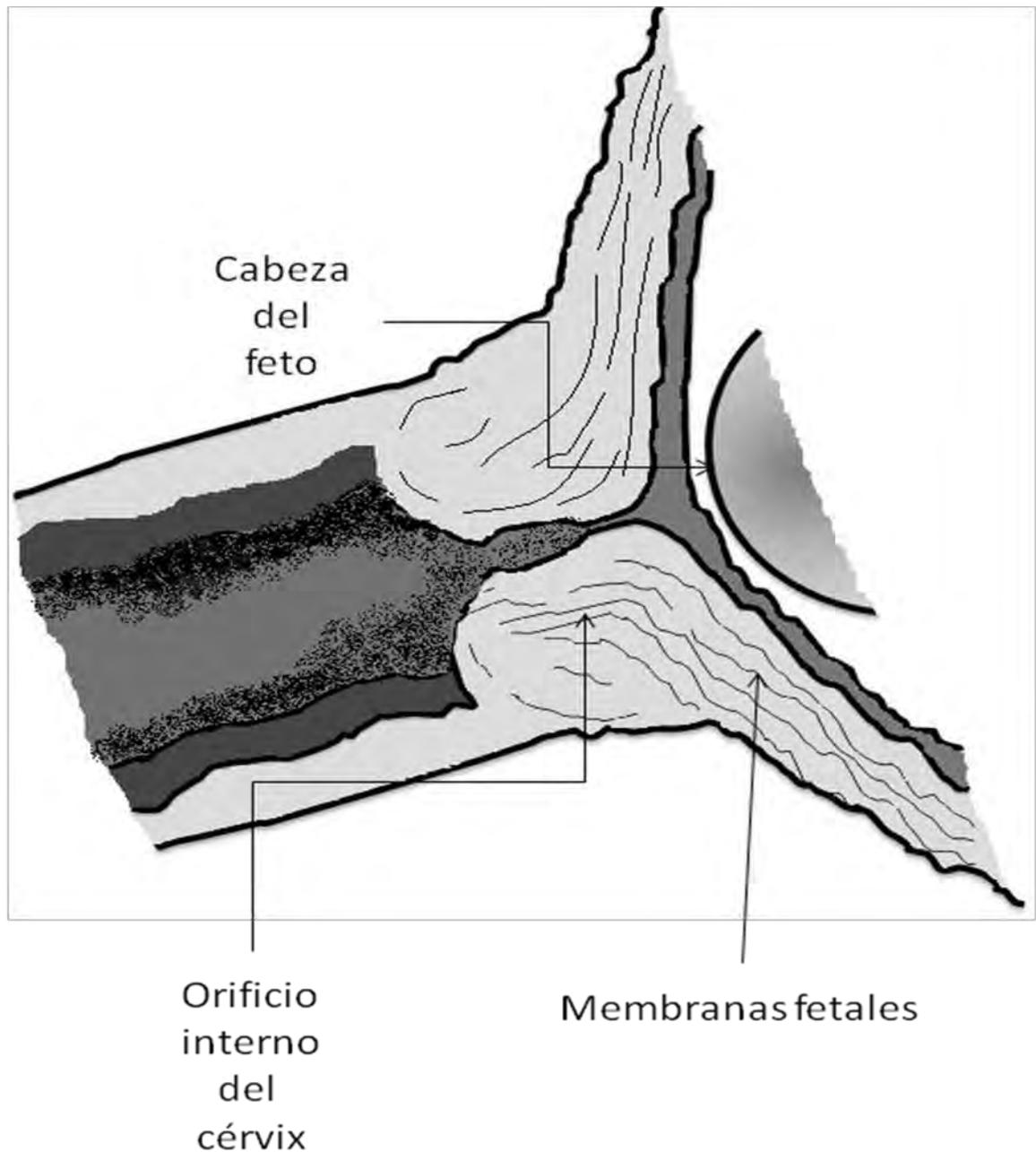


Figura 1. El orificio interno del cérvix donde comienza la maduración cervical se localiza muy cerca de las membranas fetales. La rigidez del cuello del útero se debe en gran medida a colágenos, y por lo tanto son susceptibles al ablandamiento por acción de las colagenasas I y III.

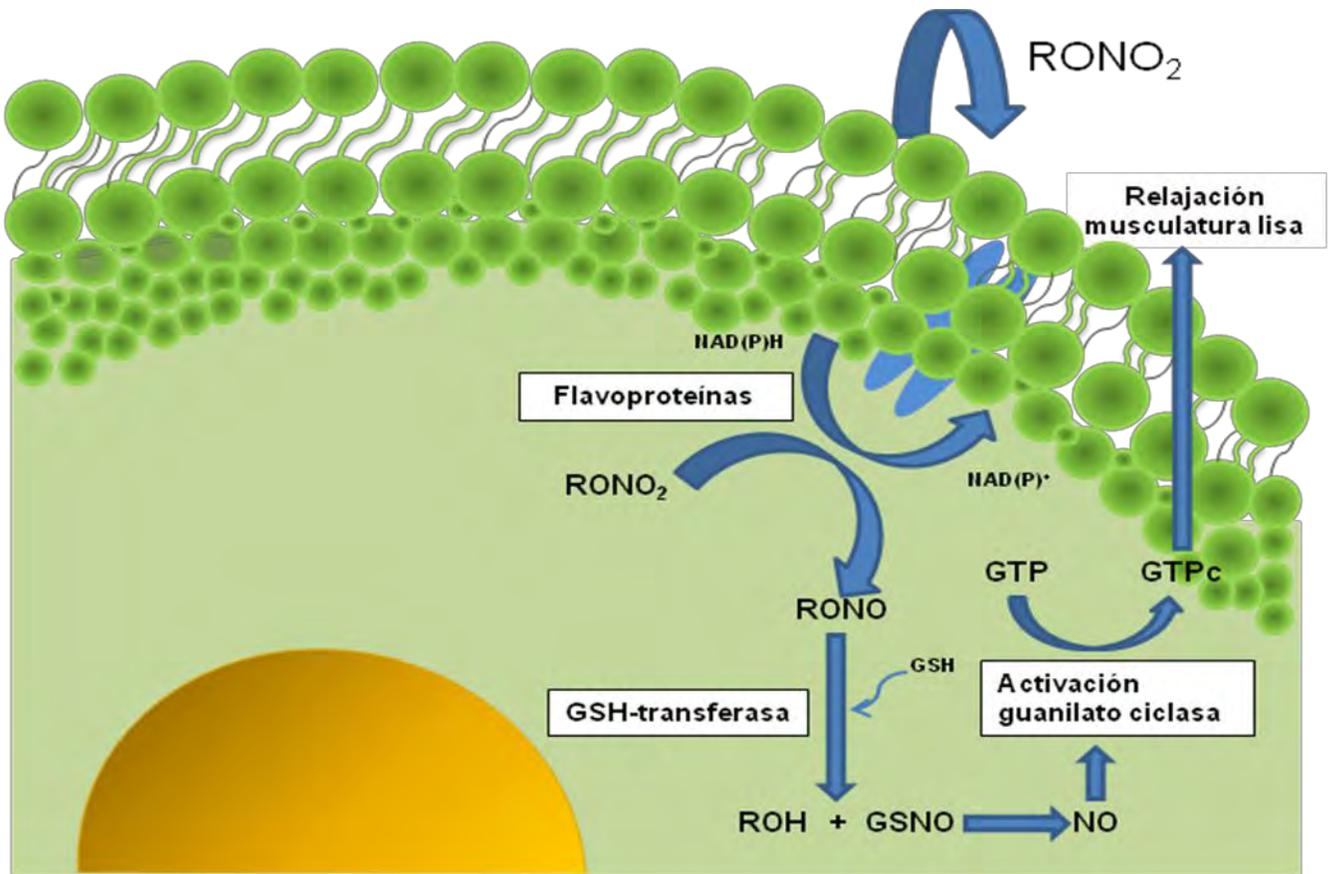


Figura 2. Mecanismo propuesto en la bioreacción de los nitratos orgánicos hasta la reducción a NO y la inducción de la relajación.

GSH, glutatión; GSNO, S-nitroso-GSH; NO, óxido nítrico; RONO₂, nitrato orgánico con grupo éster, RONO, nitrito orgánico.

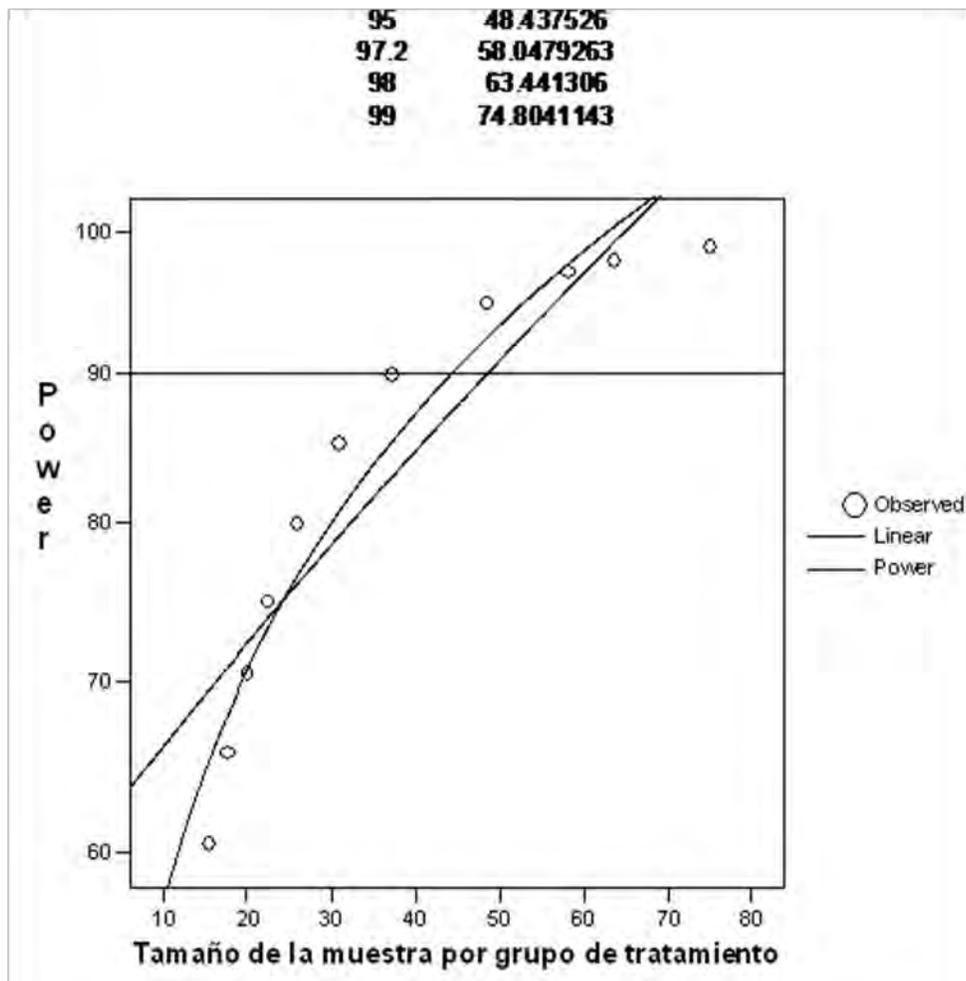
Figura3

Tamaño de la muestra por grupo de tratamiento

$\alpha = 0.05$; $\pi_1 = 0.97$; $\pi_2 = 0.67$

| Dependent | Mth | Rsqr | d.f. | F | Sigf | b0 | b1 |
|-----------|-----|------|------|--------|------|---------|-------|
| Power | LIN | .846 | 9 | 49.31 | .000 | 60.0245 | .6189 |
| Power | POW | .932 | 9 | 122.84 | .000 | 28.5188 | .3033 |

| Power | n |
|-------|------------|
| 60.5 | 15.2947746 |
| 65.8 | 17.5186192 |
| 70.6 | 19.8933526 |
| 75 | 22.418975 |
| 80 | 25.9278629 |
| 85.3 | 30.9011754 |
| 90 | 37.1428331 |
| 95 | 48.437526 |
| 97.2 | 58.0479263 |
| 98 | 63.441306 |
| 99 | 74.8041143 |



CURRICULUM VITAE

NOMBRE Sylvia Gabriela Cruz Núñez

DIRECCION Estrella s/n Edif M-302, san Juan Xalpa, Iztapalapa 09850

EDAD 31 años

NACIONALIDAD Mexicana

E – MAIL ecu_2@hotmail.com

FORMACION PREVIA

Médico Cirujano y Partero. Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, IPN

Técnico laboratorista clínico. CECyT 15

Bachillerato. Nathan B Forrest High School, Jacksonville Florida

Asistente de enfermería. Northside Skill Center, Jacksonville Florida.

TRABAJO INSTITUCIONAL

MEDICO TRATANTE. Consultorio privado (CAMI)

MEDICO RURAL. Servicio Social. Centro de Salud Urbano, El Guayabo Guerrero

INTERNADO ROTATORIO. Hospital General, San José del Cabo

Actualmente se encuentra realizando la especialización de Ginecología y Obstetricia en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, avalado por la UNAM.