

11217
14
2E)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

“PROSTAGLANDINA E. INTRACERVICAL, COMO PREINDUCTOR DEL TRABAJO DE PARTO EN PACIENTES CON MUERTE FETAL INTRAUTERINA”

DR. JESUS PEREZ SECURA
SUBDIRECTOR DE ASESORIA Y
PROMOCION PROFESIONAL

[Firma]
DIRECTOR GENERAL DE INVESTIGACIONES Y
DESENVOLUPAMIENTO TECNOLÓGICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DRA. BELKIS BAEZ VASQUEZ

Asesor: Dr. Carlos Quesnel García-Benítez



INPer

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Con todo mi afecto y agradecimiento
a mis padres:

Dr. Fausto Francisco Baez Soto
Sra. Carmen Seneida Vásquez de Baez

Por el apoyo que me han brindado en todo momento
y por ser los mejores ejemplos para mi superación.

A mis hermanas:

Daysi, Versania, Francia María
y Elizabeth

Por el amor que nos mantiene unidas.

Con mucha admiración y respeto al

Dr. Carlos Quesnel García-Benitez

Por su apoyo y sus consejos.

Al Instituto Nacional de Perinatología

Por haberme dado la oportunidad de

formarme como Gineco-Obstetra.

A aquellas personas que de una manera u otra,

han contribuido en mi enseñanza y formación.

Y a Dios,

Porque siempre me ha acompañado.

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	3
BIOSINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS	5
MODULACION DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS EN EL ENBARAZO	9
METABOLISMO	12
PROSTAGLANDINA PGE ₂ Y PGF ₂ Y EL PARTO	13
INDUCCION DEL TRABAJO DE PARTO CON PROSTAGLANDINAS	18
VIAS Y DOSIS DE ADMINISTRACION	19
EFFECTOS COLATERALES	25
CONTRAINDICACIONES	28
INDUCCION DEL TRABAJO DE PARTO COMPLICADO CON MUERTE FETAL INTRAUTERINA	29
OBJETIVOS	31
MATERIAL Y METODOS	32
RESULTADOS	35
TABLAS Y FIGURAS	38
COMENTARIO	49
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFIA	53

I N T R O D U C C I O N

Uno de los grandes problemas de la Obstetricia actual, sigue siendo la muerte fetal intrauterina antes del término de la gestación, y como consecuencia, la resolución de la misma.

Sin embargo, una nueva solución ha venido a ser la disponibilidad de preparados de prostaglandinas, dando así la oportunidad de reconsiderar la terapéutica antes recomendada de "tratamiento expectante" para las pacientes con muerte fetal.

Los métodos rápidos y confiables para diagnosticar esta complicación de la gestación, y los métodos eficaces para inducir el trabajo de parto, han dado lugar a un método más agresivo para tratar este problema. Varias prostaglandinas, incluyendo PGE₂ y PGF₂ α y varios análogos, han resultado ser estimulantes uterinos potentes. Administrándose en diversas formulaciones y por distintas vías.

Numerosos estudios han demostrado el efecto benéfico de la aplicación intracervical de prostaglandina E₂ sobre la maduración cervical previo a la inducción del trabajo de parto, acortando el intervalo entre inducción y parto. Por lo tanto, al producir una inducción rápida, en caso de muerte fetal intra-

uterina, disminuirá la presencia de complicaciones como coagulopatía y sepsis, así como también el stress emocional de la paciente, con el mínimo de efectos adversos y complicaciones sobre todo, cuando se usan dosis bajas y cuando se administran por vía intracervical.

Se valorará la eficacia de la prostaglandina E₁ con la utilización de dinoprostona, la cual es un análogo sintético de PGE₁, comercialmente disponible, ácido-II, 15-dihidroxi-9-oxo-prosta-5, 13-dien-I-oico, en pacientes con muerte fetal intrauterina antes del término de la gestación por vía intracervical.

ANTECEDENTES HISTORICOS

A América se atribuye el mérito de ser la primera en proclamar la existencia de las prostaglandinas, puesto que dos Ginecólogos neoyorquinos de Columbia, Kurgrok y Lieb, describieron en 1930, los efectos del líquido seminal humano fresco sobre tiras de útero humano. Sin embargo, este hallazgo pasó inadvertido, y el campo quedó libre para los primeros trabajos que procedían de Suecia e Inglaterra, en particular del Karolinska Institute de Estocolmo.

Goldblatt en Inglaterra, en 1933 y Von Euler en Suecia, en 1934, descubrieron que los extractos de vesículas seminales estimulaban los preparados de músculo liso y que poseían también actividad vasodepresora. Un año más tarde, Von Euler señaló que esta actividad biológica obedecía a un lípido acídico al que denominó prostaglandina.

Debido a la Segunda Guerra Mundial, no hubo más avance en este tema hasta principios de 1960, cuando Sune Bergstrom, un discípulo de Von Euler, logró la síntesis de las prostaglandinas.

El descubrimiento en 1970, de que un coral (*Plexaura homomata*) de la costa de Florida, contenía grandes cantidades de mate-

riales de prostaglandina que podían usarse para la producción de prostaglandinas puras, representó una gran ventaja para la investigación clínica y de laboratorio. Poco después, se consiguió la síntesis total de las prostaglandinas y la obtención dejó de ser un problema.

En el curso de 1970, Sultan Karim fue el primero que usó las prostaglandinas para la inducción satisfactoria del parto y los abortos.

En 1973, las prostaglandinas fueron usadas para la maduración cervical y desde entonces, numerosos reportes han confirmado los excelentes resultados en la inducción del parto en pacientes con cérvix inmaduro (14, 15).

BIOSINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS

La biosíntesis de las prostaglandinas y compuestos relacionados, procede mediante una serie de reacciones controladas por las enzimas conocidas como prostaglandinas sintetasa.

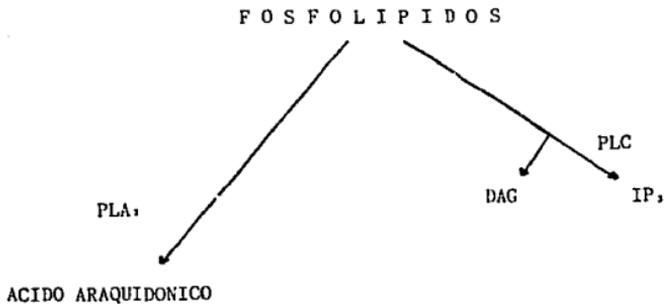
El grado de prostaglandinas con la máxima actividad biológica, es el que posee dobles enlaces y son derivados del ácido araquidónico. El ácido araquidónico puede obtenerse de dos fuentes, directamente de la dieta (carnes) o por la formación a partir de su precursor, el ácido linoleico, que se haya en los vegetales. En el plasma, el 1-2% del contenido total de ácidos grasos libres es ácido araquidónico (14, 15).

En la liberación del ácido araquidónico pueden intervenir numerosas hidrolasas, la fosfolipasa A₂, o la fosfolipasa C y la lipasa diacil-glicerol.

La fosfolipasa C es activada a través de la interacción agonista-receptor a nivel de la membrana celular, provocando una liberación del fosfato inositol. El fosfato inositol libera ácido araquidónico a través de la desintegración de la lipasa diacilglicerol (DAG).

Debido a la abundancia de araquidonato en la posición 2

de los fosfolípidos, la activación de la fosfolipasa A₂ es un importante iniciador de la síntesis de prostaglandinas. Los diversos estímulos que activan estas lipasas son: quemaduras, trauma, infección, infusión con solución hipotónica, trombos y pequeñas partículas, endotoxinas, estiramiento mecánico, catecolaminas, bradiquininas, angiotensina y esteroides sexuales (2, 17).

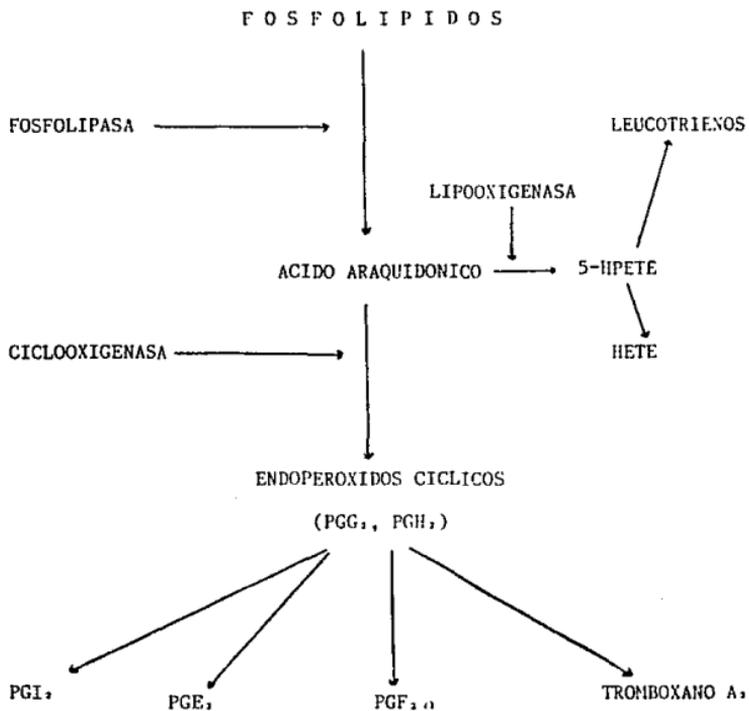


Una vez liberado el ácido araquidónico, la vía de síntesis puede tomar dos direcciones diferentes: la vía de la lipooxigenasa o la vía de la ciclooxigenasa. La vía de la 5-lipooxigenasa, da lugar a varios productos denominados leucotrienos (LT). Estos son sintetizados como resultado de una reacción anafiláctica y se consideran los principales agonistas en la producción del broncoespasmo durante el ataque asmático. La vía de la 12-lipooxigenasa, conduce al HETE; poco es lo que se conoce acerca de éste, aparte de sus funciones como agente leucostático.

La vía de la ciclooxigenasa conduce a las prostaglandinas. Los primeros compuestos verdaderos de prostaglandinas formados son la PGG₂ y la PGH₂, que son las progenitoras de todas las demás prostaglandinas: PGI₂ (prostaciclina) PGE₂, PGF₂ y tromboxano A₂ (TX).

Los tromboxanos no son verdaderas prostaglandinas a causa de la ausencia del anillo pentano, pero la prostaciclina es una prostaglandina legítima. El TXA₂ es el más potente vasoconstrictor conocido, mientras que la PGI₂ es un potente vasodilatador. Además éstos dos agentes ejercen también acciones opuestas sobre la función plaquetaria. El TXA₂ estimula la agregación plaquetaria y la PGI₂ la inhibe.

Las prostaglandinas de relevancia original y continuada para la reproducción son la PGE₂, y la PGE₁ . (14, 17).



PRESENTACION ESQUEMATICA DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

MODULACION DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS EN EL EMBARAZO

Se ha demostrado la biosíntesis de prostaglandinas en amnios, corion liso y decidua vera uterina mediante varias técnicas. Sin embargo, la biosíntesis y el metabolismo de las prostaglandinas en estos tejidos son peculiares. La principal prostaglandina que se produce en el amnios es la PGE₂. Además, el tejido amniótico tiene poca o ninguna actividad de la 15-hidroxi prostaglandinodeshidrogenasa (PGDH), la cual es la enzima que cataliza el primer paso limitante de la actividad en la inactivación de las prostaglandinas; por lo tanto, la PGE₂ se puede formar en el amnios en grandes cantidades. En el corion la PGE₂ es también la principal prostaglandina producida; pero en este tejido, sí existe actividad PGDH. Por otra parte, tanto la PGE₂ como la PGF₂α son sintetizadas en grandes cantidades en la decidua vera uterina y existe actividad PGDH.

En el hombre, se ha demostrado el rol que juegan las hormonas esteroideas en la síntesis de prostaglandinas. En vitro se ha comprobado que la síntesis de prostaglandinas es estimulada por los estrógenos, y que la progesterona las bloquea. La progesterona inhibe la actividad de la fosfolipasa A₂.

Por otra parte, la oxitocina estimula la liberación de ácido araquidónico y la PGF₂α por el tejido decidual.

El factor activador plaquetario es un fosfolípido que incrementa las concentraciones de calcio en las plaquetas, y se ha visto que actúa sobre las células amnióticas. Sin embargo, la sugerencia de que el factor activador plaquetario tome parte en la iniciación del trabajo de parto es controversial.

El calcio desempeña un papel importante en la regulación de la liberación del ácido araquidónico y por lo tanto en la producción de prostaglandinas en el amnios y posiblemente en el corio liso y la decidua vera. Un aumento en la concentración intracelular de calcio activa a la fosfolipasa A₂, a la fosfolipasa C, los cuales promueven el ácido araquidónico y la síntesis de prostaglandinas.

La orina fetal estimula la producción de PGE₂ por las células amnióticas de una forma específica del tejido y dependiente de la concentración y del tiempo. La sustancia estimuladora de la síntesis de prostaglandinas (PGE₂) en la orina fetal es proteica, o está estrechamente asociada a una proteína. También se han obtenido pruebas de que la sustancia estimuladora de la síntesis de PGE₂ es sintetizada por el riñón. Por lo tanto, el riñón y la orina fetales parecen ser componentes importantes en la regulación de la síntesis de PGE₂. La sustancia estimuladora de la síntesis de PGE₂ renal fetal actúa sobre el amnios provocando la síntesis de PGE₂.

De esta forma, se puede suponer que el aumento de la síntesis de PGE₂ en el amnios constituye el hecho clave del desencadenamiento del parto (2, 17).

METABOLISMO DE LAS PROSTAGLANDINAS

El metabolismo de las prostaglandinas tiene lugar principalmente en los pulmones, riñón e hígado. Los pulmones son importantes en el metabolismo de las prostaglandinas E y F. Existe un mecanismo de transporte activo que específicamente traslada las prostaglandinas E y F desde la circulación a los pulmones. Por lo tanto, tienen una vida media corta, y en muchos casos ejercen su acción en el lugar de su síntesis (14).

PROSTAGLANDINA PGE₂ Y PGF_{2α} Y EL PARTO

Desde los puntos de vista de farmacológico y fisiológico, las prostaglandinas ejercen dos acciones directas asociadas con el parto; la maduración del cuello uterino y una acción oxitócica.

TEJIDO CONECTIVO CERVICAL DURANTE EL EMBARAZO

El tejido cervical humano consta de tres componentes estructurales principales: músculo liso, colágeno y tejido conectivo, éste es, la sustancia fundamental.

El contenido de músculo liso del cuello oscila entre el 25 y el 6%, sin embargo en la mujer, éste músculo aparentemente no desempeña ningún papel en el proceso de maduración cervical.

El colágeno domina el tejido cervical y constuye el 85%. La fibra de colágeno está compuesta por moléculas de tropocolágeno.

Las moléculas más importantes de la sustancia fundamental son los proteoglicanos, y de éstos, los que se encuentran en mayor cantidad son los glucosaminoglicanos sulfatados (dermatan sulfato, condroitin sulfato y heparina), los glucosaminoglicanos

no sulfatados son el ácido hialurónico y el condroitin.

Las propiedades mecánicas del cérvix están determinadas por la contracción de colágeno y por la presencia de los proteoglicanos. Exámenes histológicos han presentado que el cérvix al término de la gestación contiene mucho menos colágeno. Por otra parte, se observa una disociación de sus componentes fibrilares y en algunos casos el colágeno desaparece, siendo sustituido por una sustancia amorfa desconocida.

El rol de los proteoglicanos está discutido. Se sugiere que ellos forman parte de la sustancia amorfa que aparece durante el embarazo. Sin embargo, ésta hipótesis aún no está bien establecida. Hoy, está bien determinado, que una disminución en la concentración del proteoglicano dermatan sulfato y el colágeno es esencial para las características mecánicas del tejido. Por otra parte, estudios histológicos demuestran que la degradación del colágeno es más pronunciada en las áreas donde hay infiltración de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos. Por lo tanto, elementos de reacción inflamatoria están envueltos en el proceso de maduración cervical (2, 14, 17).

ACCION DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA MADURACION CERVICAL

Está bien establecido, que las prostaglandinas E₁ y F₂ α es-

tán envueltas en el proceso de maduración cervical.

La PGE, es mucho más efectiva que la PGF, α para la maduración cervical, siendo ésta diferencia sólo marginal. El mecanismo de acción de las prostaglandinas sobre la maduración cervical aún no está claro. Pero exámenes microscópicos presentan que posterior al tratamiento con PGE, hay cambios en el tejido cervical. Hay una disminución en la concentración de colágeno, esto debido a un aumento en la actividad de la enzima colagenasa. Observándose además una disminución en la concentración del dermatan sulfato (3, 11, 17).

CONTRACCIONES UTERINAS

La actividad contractil del miometrio uterino es controlada por una variedad de mecanismos endógenos, los cuales presentan cambios durante el embarazo. El feto, membranas fetales y la decidua participan en la actividad uterina a través de la síntesis de agentes esteroideos (estrógenos y progesterona) y prostanoides (prostaglandinas).

En el miometrio hay múltiples cambios estructurales durante el embarazo, y una propiedad especializada en éste al término de la gestación es la formación de estructuras llamadas puentes celulares, los cuales son contactos entre las células que se

cree que están compuestos por porciones simétricas de las membranas plasmáticas de dos células yuxtapuestas y mediante las cuales se realiza la comunicación intercelular. Estas estructuras representan áreas de baja resistencia; por lo tanto, a través de ellos hay una rápida propagación de la activación contractil, con las subsecuentes contracciones uterinas coordinadas.

El desencadenante de la contracción uterina, es la liberación del calcio a partir de su forma depositada en el retículo sarcoplásmico. La consecuencia de este hecho es la elevación en la concentración de calcio libre intracelular, que es de capital importancia en los procesos bioquímicos que originan las contracciones uterinas. El calcio activa a la enzima cinasa, la cual cataliza la fosforilación de la cadena ligera de miosina. Posteriormente se realiza la interacción actina-miosina, y por último el ATP por acción de la ATPasa y el calcio se convierte en ADP, produciéndose la contracción del músculo (2, 17).

ACCION DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LA CONTRACCION UTERINA.

Las prostaglandinas actúan directamente sobre la liberación del calcio del retículo sarcoplásmico.

Además promueve la formación de puentes celulares y de receptores oxitócicos. Por ésto último, es que observamos que posterior

al tratamiento con PGE₂ y PGF₂, hay mayor sensibilidad a la oxitocina.

INDUCCION DE TRABAJO DE PARTO CON PROSTAGLANDINAS

En términos generales, la inducción del trabajo de parto en la práctica clínica se observa en el 2 a 15% de todos los embarazos. Siendo indicada por una variedad de complicaciones maternas y fetales.

El obstáculo para la inducción del parto es el cuello uterino; así la inducibilidad se mide en relación al estado del cérvix, ya que existe una relación inversa entre el estado del mismo (madurez) y el tiempo de parto, además con la frecuencia de terminaciones mediante cesárea (1, 17).

En 1964, Bishop designó un test para valorar de manera objetiva la madurez cervical:

Dilatación (Centímetros)	< 1	1 - 2	2 - 4	> 4
Longitud del cérvix (centímetros)	4	2 - 4	1 - 2	1
Consistencia del cérvix	Firme	Promedio	Blando	----
Posición del cérvix	Posterior	Medio Anterior	-----	----
Plano de Hodge	Libre 1	I - II	II - III	III
T o t a l	0	1	2	3

Un índice de Bishop menor de 4 indica un cérvix inmaduro y pronostica que las pacientes corren el riesgo de una inducción fallida o prolongada. Un índice de 4 a 6 puntos, significa un cérvix con madurez moderada, y cuando es mayor de 6, es considerado favorable para la inducción (1, 11).

Las prostaglandinas se han utilizado para madurar el cérvix desfavorable para la inducción en diferentes situaciones clínicas y en todas las edades gestacionales, observándose un dignificante incremento en el índice de Bishop posterior a su aplicación y por lo tanto una disminución en la duración del trabajo de parto (menor de 12 horas en más de la mitad de los casos), menores casos de inducciones fallidas, y sobre todo una disminución en la tasa de operación cesárea (6, 12).

VIAS Y DOSIS DE ADMINISTRACION:

Las prostaglandinas E_2 y $F_2\alpha$ se han administrado por distintas vías y a diferentes dosis, con el objeto de definir un método eficaz.

VIA INTRAVENOSA.

La venoclisis con bomba de infusión, tanto de PGE, a dosis de 0.5 a 2.5 microgramos por minuto, como de PGF, α a dosis

5 a 10 microgramos por minuto, ha sido utilizada para inducir con eficacia el trabajo de parto. Notándose efectos similares con el uso de ambos tipos de prostaglandinas, según la mayor parte de los autores; aunque se ha visto que la PGE₂ a través de ésta vía, tiene un efecto uterotónico diez veces mayor que la PGF₂ α .

Una desventaja de esta ruta de administración, es la mayor frecuencia de efectos colaterales.

VIA ORAL.

Las prostaglandinas E₂ y F₂ α estimulan las contracciones uterinas indistinguiblemente de las producidas espontáneamente durante el trabajo de parto, así como de las producidas mediante la infusión endovenosa.

La PGF₂ α se utilizó en un principio a dosis de una tableta (5 mg), cada una a dos horas, hasta establecerse el trabajo de parto, observándose adecuada respuesta, sin embargo, ha sido descontinuada debido a los frecuentes efectos gastrointestinales.

La PGE₂ a dosis de 0.5 a 1 miligramo a intervalo de dos horas hasta lograrse dilatación cervical de aproximadamente 5 a 6 cm ha sido utilizada eficazmente, observándose resultados similares a la

inducción endovenosa. Sin embargo, debido a los efectos colaterales gastrointestinales, es menos aceptada por las pacientes (15, 16, 19).

VIA EXTRAAMNIOTICA.

La ruta extra amniótica es una forma de administración efectiva que genera pocos efectos colaterales, requiriéndose sólo una décima parte de la dosis que se necesita utilizando la vía endovenosa u oral.

A través de un catéter uretral colocado transcervicalmente al espacio intraamniótico, mediante una infusión continua de prostaglandinas E₁, iniciando con una dosis de 20 microgramos por hora, e incrementando 10 microgramos cada 15 minutos, hasta un máximo de 150 microgramos por hora, hasta que se establece la labor de parto, se han logrado efectos favorables, sin embargo se ha asociado con hipertonia uterina (8, 13, 15).

VIA INTRAVAGINAL.

La vía intravaginal es otra vía de administración de prostaglandinas local que ha sido ampliamente aceptada, tanto por el médico como por la paciente por ser una técnica no invasiva.

Por vía intravaginal se puede aplicar la prostaglandina en varias presentaciones, como son: supositorios, tabletas, gel. La aplicación intravaginal de un supositorio de 20 mg de PGE, a intervalos entre dos y seis horas, logra inducir el trabajo de parto, produciéndose la expulsión en más de 90% de los casos con un intervalo entre inducción y parto de ocho a nueve horas.

La PGE, en forma de tableta, se ha usado con igual efectividad, sin embargo éste no es el sitio correcto de aplicación de esta forma, ya que la absorción es muy variable.

La PGE, en gel, es otro método que tiene una adecuada eficacia cuando es administrada intravaginal y con mayor absorción local (3, 4, 15).

VIA INTRACERVICAL.

La vía intracervical de aplicación de prostaglandinas, es una de las formas de administración que ha ganado más atención en los últimos tiempos, debido a la baja dosis utilizada y a los pocos efectos colaterales y sobre todo, a los mejores resultados en relación con las demás vías de administración.

La forma de presentación más utilizada es en gel. Recientemente se ha formulado una nueva preparación en gel de PGE, disuel-

ta en triacetina, conteniendo 0.5 mg como ingrediente activo en cada unidad de dosis de 3.0 g (2.5 mg), incluido en un sistema de jeringa.

Utilizando esta nueva técnica en gel a esa baja dosis, se ha facilitado el manejo de los embarazos con cérvix desfavorable, y sobre todo, asociándose a escasos efectos adversos.

Se recomienda una dosis máxima de 1.5 mg en 24 horas y al realizar la administración, no pasar del orificio cervical interno, ya que ésto provocaría hiperestimulación uterina (6, 7, 18, 20).

VIA INTRAMUSCULAR.

La vía intramuscular es otro método de administración de prostaglandinas para la inducción del trabajo de parto. Se ha utilizado la PGF₂ α a una dosis de 250 microgramos cada 2 horas, encontrándose buenos resultados de hasta el 90%. Sin embargo, debido al dolor en el lugar de la aplicación y a los efectos colaterales, no ha sido muy aceptada (15).

VIA INTRAAMNIOTICA.

En la actualidad esta ruta de administración a través de

amniocentesis, sólo se ha utilizado en algunos casos especiales, sobre todo en caso de muerte fetal intrauterina. A pesar de que se ha asociado con pocos efectos colaterales a nivel gastrointestinal, su mayor desventaja es la hipertensión uterina que se produce y en ocasiones acompañándose de ruptura uterina (30).

E F E C T O S C O L A T E R A L E S

M A T E R N O S ,

GASTROINTESTINALES:

Náuseas, vómitos y diarrea. Estos están asociados a la dosis y a la vía de administración, siendo éste el factor limitante principal del uso de la vía oral y endovenosa. Son más frecuentes con el uso de PGE₁ o ,

FIEBRE:

De origen central, más frecuentemente encontrada con el uso de PGE₁ o que con la PGE₂.

BRONCOCONSTRICCIÓN:

Particularmente con la administración de PGE₁ o . Obsérvanse con más frecuencia en pacientes con historia de asma bronquial y bronquitis crónica. Este efecto se ha asociado más a la administración endovenosa. Y es provocada por los metabolitos de las prostaglandinas al pasar por los pulmones.

AUMENTO DE LA PRESION INTRACRANEAR.

CEFALEA.

ERITEMA VENOSO.

En el sitio de infusión, se ha visto más frecuentemente y de manera más severa cuando se administra PGE₁.

HIPERTONIA UTERINA.

Esta se ha asociado principalmente al uso de altas dosis de prostaglandinas y cuando se administran por vía intramniótica.

La hiperestimulación uterina antes o durante la administración de oxitocina después de la administración de PGE₁ en gel, a dosis de 0,5 microgramos, ocurre en menos del 1% de los casos y es reversible con el uso de agonistas B₂ adrenérgicos.

A excepción de la taquicardia leve relacionada con la elevación de la temperatura, no se han encontrado alteraciones a nivel del sistema cardiovascular con el uso de prostaglandinas.

A nivel de los estudios de laboratorio, no se han encontrado cambios posterior a la administración de PGE₁ y PGE₂ cuando se administran a nivel de vagina o intracervical a dosis baja (0,5 microgramos). Se han encontrado cambios, sobre todo leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia tras la administración endovenosa; y cambios en los mecanismos de coagulación con la administración intramniótica.

EFFECTOS FETALES Y NEONATALES.

Los efectos sobre el feto y el neonato están reflejados por la alteración en la frecuencia cardíaca fetal o por el estado ácido-base. Estos pueden ser explicados por las siguientes causas:

- * La hiperestimulación uterina disminuye el flujo sanguíneo útero-placentario.
- * La broncoconstricción materna puede influir en la saturación de oxígeno de la sangre materna.
- * La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno puede estar disminuida por las prostaglandinas.

Estos efectos se observan cuando se administra PGF₁, ya que sus metabolitos cruzan la barrera placentaria.

Con el uso de PGE₁, Wilkin y colaboradores no encontraron anomalías en la frecuencia cardíaca fetal y Thiery y colaboradores, sólo encontraron Apgar bajo al minuto y a los cinco minutos en el 1 y 2% de los casos respectivamente (1, 16, 19).

CONTRAINDICACIONES

La administración de prostaglandinas está cotraindicada en todas las pncientes en las cuales la inducción del trabajo de parto está contraindicada, incluyéndose:

- * Evidencia de desproporción cefalo-pélvica.
- * Emergencia obstétrica que puede requerir intervención quirúrgica. Placenta pñevia, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta o sangrado transvaginal inexplicable.
- * Condilomatosis o herpes genital activo.

Se han reportado estudios exitosos del uso de prostaglandinas en pacientes con historia de cesárea previa o cirugía mayor uterina.

Las contraindicaciones asociadas directamente a los efectos de las prostaglandinas, son el antecedente de asma bronquial y glaucoma (1, 15).

INDUCCION DEL TRABAJO DE PARTO COMPLICADO CON MUERTE FETAL INTRAUTERINA.

La muerte fetal se define, según las normas del Instituto Nacional de Perinatología, como el fallecimiento del producto de la concepción, en cualquier momento, una vez que se han cumplido 20 semanas de edad gestacional o bien el feto pesa 500 gramos o más.

En la mayoría de los casos, se ha visto que el parto ocurre espontáneamente dentro de dos a tres semanas posterior a la muerte fetal.

Sin embargo, debido a la carga psicológica que esta complicación del embarazo impone a la madre, junto con los trastornos de la coagulación, el trauma y la infección, una vez confirmado el diagnóstico se debe inducir el trabajo de parto; siendo esta medida la preferida en lugar del tratamiento quirúrgico (interrupción vía abdominal), la cual es la opción cuando no existe respuesta a la inducción.

Existen varios métodos de inducción, dentro de estos la infusión endovenosa con oxitocina, sin embargo cuando se administra sola, se requieren dosis altas para que se lleve a cabo el parto, además debido a su efecto antidiurético, puede provocar

Intoxicación hídrica y convulsiones. La instilación intraamniótica de solución salina hipertónica, es otro método, pero ocasionalmente provoca hipernatremia y daño cerebral; igualmente la infusión intraamniótica con solución glucosada hipertónica incrementa el riesgo de infección. Las prostoglandinas, las cuales son capaces de estimular el útero, proporciona al obstetra un método simple, seguro y eficaz para la terminación del embarazo -- complicado por muerte fetal intrauterina.

La dosis efectiva para una inducción exitosa con prostaglandinas en estos casos, es la misma requerida para la inducción de un trabajo de parto normal y la vía de administración preferida en la actualidad, es la vaginal o intracervical, como ya mencionamos anteriormente, debido a la baja incidencia de efectos colaterales e igual efectividad que las demás rutas de administración (9, 10, 13).

OBJETIVOS

- * Valorar la eficacia de la aplicación intracervical de dinoprostona, análogo de PGE₂, a una dosis terapéutica y única como preinductor del trabajo de parto en pacientes con muerte fetal intrauterina antes del término de la gestación.

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

El presente estudio se realizó en el departamento de Toco-
cirugía del Instituto Nacional de Perinatología, en el período
comprendido entre febrero de 1992 y junio de 1993.

Se incluyeron 38 pacientes que cumplieron con los siguientes
criterios de inclusión:

- * Muerte fetal intrauterina
- * Edad gestacional entre 21 y 36 semanas
- * Índice de Bishop menor o igual a cuatro.

Los criterios de exclusión fueron:

- * Hipersensibilidad a las prostaglandinas
- * Antecedente de dos o más cesáreas
- * Patología de base no controlada
- * No cumplimiento de los criterios de inclusión

Las pacientes fueron divididas en dos grupos de acuerdo
a la edad gestacional en:

* Grupo A: Pacientes con edad gestacional de 21 a 27 semanas

* Grupo B: Pacientes con edad gestacional de 28 a 36 semanas

Cada grupo de estudio se comparó con un grupo control con iguales características, las cuales no recibieron tratamiento preinducción con prostaglandinas (PGE₂). Estos grupos control fueron tomados retrospectivamente durante el año de 1991 y la recopilación de datos se tomó de los expedientes clínicos.

Las pacientes seleccionadas para la preinducción con PGE₂, recibieron 0.5 mg de dinoprostona en 2.5 mg de gel (prepidil) intracervical, aplicado mediante jeringa preparada, previa asepsia y con visualización directa del cérvix mediante espejo vaginal.

Posterior a la administración del gel, se vigiló la presencia de actividad uterina, así como los signos vitales de las pacientes cada media hora durante las primeras dos horas y luego cada hora.

Las pacientes que desencadenaron actividad uterina fueron revaloradas una vez terminada la misma, evaluando así las condiciones cervicales previo a la inducción con oxitocina a dosis respuesta. En caso de que la paciente no presente actividad uterina luego de la administración intracervical con dinoprostona, se esperó seis horas para iniciar la inducción previa valoración de las condiciones cervicales.

Posterior a la expulsión del producto de la concepción, se administró 20 unidades de oxitocina en solución glucosada a manera de carga rápida por vía endovenosa.

El intervalo inducción-expulsión, fue definido como el tiempo transcurrido desde la administración intracervical de dinoprostona en gel (PGE₂), hasta la expulsión del feto (grupo estudio); y como el tiempo transcurrido desde la administración de oxitocina endovenosa hasta la expulsión del feto (grupo control).

La comparación estadística de los grupos estudio y control se realizó con:

* Prueba de U-Mann Whitney.

* t de student.

RESULTADOS

Durante los 16 meses de estudio, 38 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, dividiéndose según la edad gestacional en:

Grupo A: 20 pacientes entre 21 y 27 semanas de gestación.

Grupo B: 18 pacientes entre 28 y 36 semanas de gestación.

Los grupos controles constituidos por 19 y 16 pacientes para los grupos A y B respectivamente.

En relación a los datos generales de las pacientes (Tabla I y II), se aprecia que no existió diferencia estadística en la edad de las pacientes, el número de gestaciones, el número de partos, abortos y cesáreas; y de la misma forma la edad gestacional en los grupos A y B con respecto a sus controles fue similar.

El índice de Bishop antes de aplicar la dinoprostona en gel intracervical, fue en ambos grupos (puntuación de 2); y en la evaluación posterior que se realizó en un promedio de 2 horas (tiempo medio de aplicación del gel e inicio de actividad uterina hasta la desaparición o actividad uterina irregular), el índice de Bishop para el Grupo A, fue de 5 y para el Grupo B de 6 como valores medios, existiendo una diferencia estadística-

mente significativa con una $P < 0.001$ (Tabla III y IV). Todas las pacientes en ambos grupos presentaron actividad uterina después de la aplicación del gel en aproximadamente 30 a 45 minutos y hubo 5 casos que no requirieron la inducción con oxitocina (2 casos en el Grupo A y 3 en el Grupo B).

El intervalo inducción-expulsión en el grupo A estudio, fue de 12 horas (5.25-35) y en el grupo control de 24 horas (8-35), con una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.001$ (Tabla V). En 12/20 (60%), el embarazo se resolvió en las primeras 12 horas y en sólo dos casos la expulsión del producto se realizó después de 24 horas de iniciado el tratamiento con prostaglandina. En contraste, en el grupo A control, sólo 2/19 (10.5%) de las pacientes tuvieron expulsión del producto en las primeras 12 horas (Figura I).

En el grupo B estudio, el intervalo inducción-expulsión fue de 9 horas (4-16) y en el control de 16.5 horas (8-48), observándose una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.001$ (Tabla V). En 14/18 (77%) de las pacientes del Grupo B estudio, el embarazo se resolvió en las primeras 12 horas, en comparación con el grupo control en donde sólo 4 pacientes lo hicieron (25%) (Figura 2).

A todas las pacientes se les administró anestesia obstétrica durante el primer período del trabajo de parto (bloqueo peridural, sedación o ambos), sin evidencia de diferencia en cuanto al tipo de anestesia entre los diferentes grupos.

Los efectos colaterales fueron similares en todos los grupos y sólo se encontró un caso de hipertensión uterina en el grupo A estudio, durante la inducción con oxitocina, solamente requiriendo la interrupción de la inducción por un espacio de 30 minutos y en el Grupo B estudio, hubo un caso de hemorragia post parto (mayor de 500ml), ésto debido a acrotismo placentario, por lo que se realizó histerectomía total abdominal (Tabla VII).

Ninguna de las pacientes, tanto de los grupos estudio como control, presentaron complicaciones como coagulopatía o infección y a ninguna se le administraron antibióticos profilácticos.

Un total de 32 pacientes, 15 pacientes tratada con dinoprostona y 17 del control (Tabla VIII y IX) tenían antecedentes personales patológicos como hipertensión crónica, toxemia, diabetes, etc., en control antes de iniciar el tratamiento. No observándose descontrol de las patologías tanto en la paciente tratada con prostaglandinas, como en sus respectivos controles.

TABLA I

DATOS GENERALES GRUPO A

n (min-max)

	ESTUDIO (N:20)	CONTROL (N:19)	VALOR DE P
EDAD	30.5 (18-38)	29 (16-38)	NS
EDAD GESTACIONAL	24.4 (21-27.4)	23 (21-27.3)	NS
GESTA	2 (1-9)	3 (1-8)	NS
PARA	0 (0-3)	1 (0-3)	NS
ACENTO	0 (0-5)	0 (0-6)	NS
CESAREA	0 (0-1)	0 (0-1)	NS

PRUEBA ESTADISTICA U MANN WHITNEY

TABLA 11

DATOS GENERALES GRUPO B

n (min-max)

	ESTUDIO (N=18)	CONTROL (N=16)	VALOR DE P
EDAD	38 (28-42)	31 (18-42)	NS
EDAD GESTACIONAL	32 (28.3-36)	30.6 (28-35.4)	NS
GESTA	3 (1-5)	2 (1-9)	NS
PADA	1 (0-4)	2 (0-6)	NS
ABORTO	0 (0-4)	0 (0-2)	NS
CESAREA	0 (0-1)	0 (0-1)	NS

TABLA III

EFICACIA DE LA DINOPROSTONA INTRACERVICAL
(PGE₂) SOBRE LA MADURACION CERVICAL.

INDICE DE BISHOP : VALORACION DE LA MEDIA (m)

	GRUPO A (N=20)	GRUPO B (N=18)
ANTES (Bishop pre)	2	2
DESPUES (Bishop post)	5	6
VALOR t	8.2	7.2
VALOR DE P	< 0.001	< 0.001

TABLA 10

EVOLUCION DEL TRABAJO DE PARTO
DURANTE LA PREINDUCCION CON PGE₂

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA - APLICACION DEL GEL (CON INICIO DE ACTIVIDAD UTERINA) HASTA LA DESAPARICION DE ACTIVIDAD UTE- RINA (INICIO DE INDUCCION CON OXITOCICA)	GRUPO A (ESTUDIO) N = 20 (n) (min-max) HORA	GRUPO B (ESTUDIO) N = 18
	2 (0.75-6)	2 (0.5-8)

TABLA V

EVOLUCION DEL TRABAJO DE PANTO
 INTERVALO DE INDUCCION EXPULSION (HORAS)

(m) (min-max)

GRUPO A		GRUPO B	
ESTUDIO (N=20)	CONTROL (N=19)	ESTUDIO (N=18)	CONTROL (N=16)
12(5.25-35)	24(8-35)	9(4-16)	16.5(8-48)
VALOR t	3.7	VALOR t	3.5
VALOR P	< 0.001	VALOR P	< 0.001

TABLA VI

ANESTESIA

	GRUPO A		GRUPO B	
	ESTUDIO (N=22)	CONTROL (N=19)	ESTUDIO (N=18)	CONTROL (N=16)
BLOQUEO PERIDURAL	11	7	13	9
SEDACION	1	2	-	-
AMBOS	8	10	5	7
VALOR T	105			

TABLA VII
EFECTOS COLATERALES

	ESTUDIO (N=20)	CONTROL (N=19)	ESTUDIO (N=18)	CONTROL (N=16)
HIPERTONIA UTERINA	1	-	-	-
NAUSEA	1	1	2	1
VOMITO	2	1	1	1
CEFALEA	-	1	-	-
FIEBRE	-	-	1	-
HEMORRAGIA POST-PARTO	-	-	1	-
TOTAL	4	3	5	2
VALOR P NS				

TABLA VIII

ANTECEDENTES MATEROS DE IMPORTANCIA

GRUPO A		
PATOLOGIA	ESTUDIO	CONTROL
HIPERTENSION CRONICA	1	2
TOXEMIA	1	1
DIABETES MELITUS	-	1
CRISIS CONVULSIVAS	1	-
Sx ANTIFOSFOLIPIDO	-	1
ISOINMUNIZACION AL FACTOR RH	1	3
TOTAL	4	8

TABLA IX

ANTECEDENTES MATEROS DE IMPORTANCIA

GRUPO B		
PATOLOGIA	ESTUDIO	CONTROL
HIPERTENSION CRONICA	3	2
TOXEMIA	3	2
DIABETES MELITUS	-	2
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	1	-
CRISIS CONVULSIVAS	-	1
Sx ANTIFOSFOLIPIDO	1	-
ISOINMUNIZACION AL FACTOR RH	3	2
TOTAL	11	9

FIGURA No. 1
INTERVALO INDUCCION-EXPULSION
GRUPO A

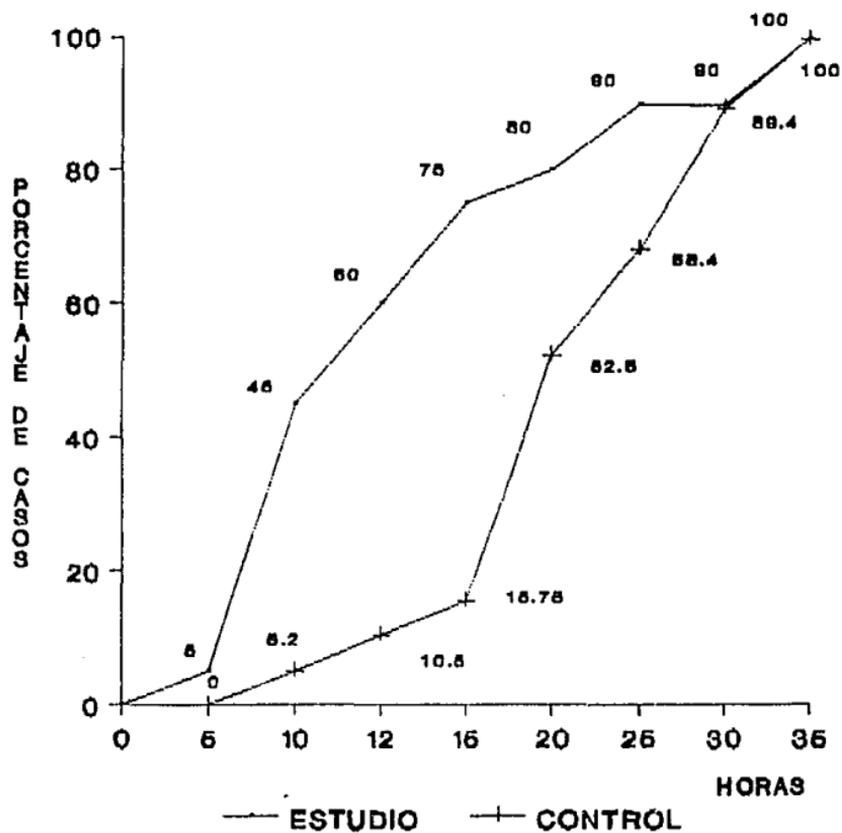
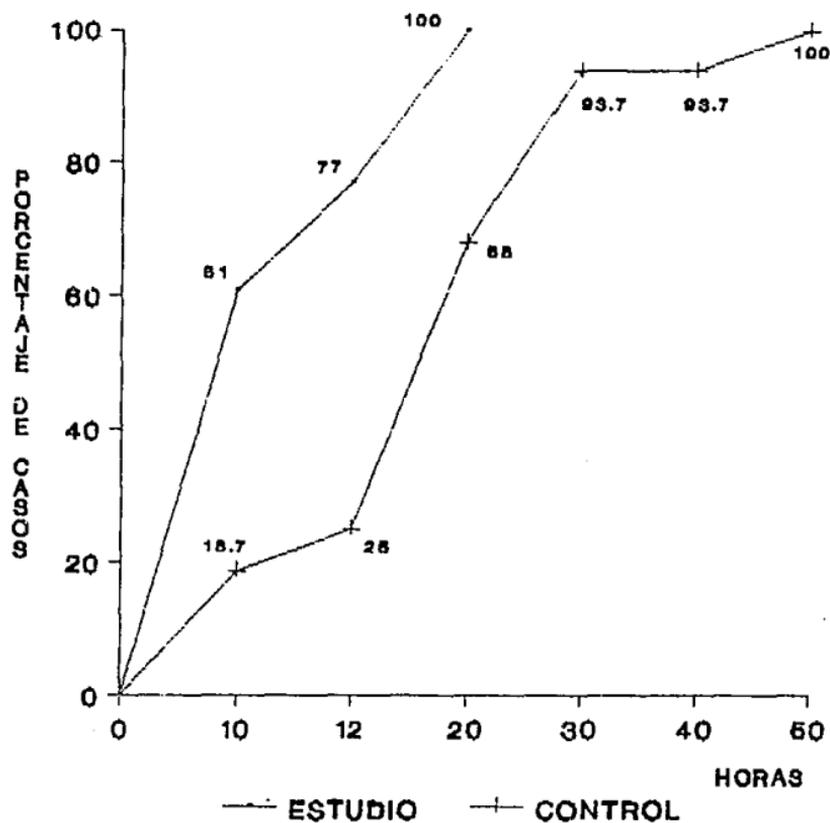


FIGURA No. 2
INTERVALO INDUCCION-EXPULSION
GRUPO B



COMENTARIO

Debido a que el trabajo de parto espontáneo ocurre de dos a tres semanas posterior a la muerte fetal intrauterina en el 80% de los casos, por el efecto de la función endócrina placentaria residual, un método simple para la inducción es la administración de prostaglandinas por vía intracervical una vez confirmado el diagnóstico de esta complicación.

Los resultados de este estudio indican que la administración intracervical de prostaglandinas es efectiva con coadyuvante al desencadenamiento y acortamiento del trabajo de parto en caso de muerte fetal intrauterina, antes del término de la gestación.

Ekman (5), ha observado que una dosis intracervical de 0.5 mg de PGE₂ favorece la maduración cervical previa a la inducción, corroborando en el presente estudio lo anteriormente mencionado, ya que se lograron modificaciones significativas en el índice de Bishop.

La tasa de éxito, tomando ésto como la resolución del embarazo en las primeras 12 horas posterior a la administración de la prostaglandina intracervical fue de 60% en el Grupo A y de 77% en el Grupo B más o menos similar a la reportada por Salamelekis (75%); pudiendose ver que a mayor duración del embarazo,

menor es el intervalo inducción-expulsión.

La incidencia de efectos colaterales en el grupo que recibió PGE₂, fue similar a la encontrada en el grupo control; siendo menor la frecuencia de efectos gastrointestinales en relación a la anteriormente reportada por Hill (8) de 35% (en nuestro estudio sólo seis de las 38 pacientes presentaron efectos gastrointestinales). A pesar de que la mayoría de los reportes sobre el uso de prostaglandinas coinciden con una frecuencia elevada de alteraciones en la actividad uterina, sólo encontramos un caso de hipertensión, no representando éste significado estadístico ni morbilidad para la paciente. Los efectos colaterales se presentan con mayor frecuencia cuando se utiliza la vía intravenosa o cuando se administran dosis altas (60%), por lo tanto, la baja incidencia reportada por nosotros, se debe a que sólo administramos una sola dosis por vía intracervical.

Sólo se reportó una complicación mayor en las pacientes tratadas con prostaglandinas; sin embargo, no la relacionamos a la misma, ya que fue un sangrado mayor de 500 ml debido al acretismo placentario.

CONCLUSIONES

- 1.- La dinoprostona (PGE₂) en una dosis única de 0.5 mg por vía intracervical como preinductor del trabajo de parto acorta el intervalo inducción-expulsión.
- 2.- Las prostaglandinas representan un elemento de apoyo al obstetra ante la necesidad de interrumpir el embarazo de manera rápida y eficaz, en caso de muerte fetal intrauterina antes del término de la gestación.
- 3.- La aplicación intracervical de prostaglandina E₂ favorece la maduración cervical previo a la inducción del trabajo de parto con oxitocina.
- 4.- La administración única de 0.5 mg de PGE₂ intracervical, puede conducir a un parto espontáneo sin intervenciones adicionales (inducción con oxitocina).
- 5.- La inducción del trabajo de parto, en pacientes complicadas por muerte fetal intrauterina, con prostaglandinas, reduce la posibilidad de desarrollar coagulopatías, infecciones y disminuye el estrés emocional al disminuir el tiempo de inducción del parto.
- 6.- La administración intracervical de prostaglandinas proporciona un método seguro, aceptable, con pocos efectos colaterales.

- 7.- La dinoprostona en gel preparada en una jeringa, facilita la administración a nivel intracervical y su absorción.
- 8.- Las prostaglandinas pueden ser administradas con amplio margen de seguridad en pacientes con antecedentes patológicos de hipertensión crónica, toxemia, diabetes, entre otras.

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

- 1.- American College of Obstetricians and Gynecologists: Prostaglandin E₂ gel for cervical ripening. Committee opinion. Washington. 1993; 123: 80-83.
- 2.- Challis JR: Características del parto. Creasy R: Medicina materno fetal. Edit Med Panamericana. Buenos Aires 1987; 12: 310-318.
- 3.- Domisse J, Wild JM: Assesment of a new prostaglandin E₂ gel in labour induction. S Afr Med J 1987; 71, 7: 506-507.
- 4.- Ekman G, Forman A, Marsal K: Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E₂ in viscous gel cervical priming and induction of labor at term un patient with an unfavorable cervical state. Am J Obstet Gynecol 1983; 147, 6: 657-661.
- 5.- Ekman G, Perosen PG, Wlmsten U: The impact on labor induction of intracervically applied PGE₂ gel related to gestational age inpatient with an unripe cervix. Act Obstet Gynecol Scand 1983; 113, 173-175.
- 6.- Globerg J, Allen J: Experience with an industrially manufactured gel PGE₂ for cervical priming. Arch Gynecol 1983; 223, 225-228.

- 7.- García AA, Chávez AJ, Jimenez SG: Modificaciones cervicales inducidas con prostaglandina E₁. Estudio doblemente ciego. Ginec Obstet Méx 1990; 58: 8-13.
- 8.- Hill NC, Mackenzie IZ: Second trimester terminations using extra amniotic or extraamniotic prostaglandin E₁: an analysis of efficacy and complications. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 1424-1431.
- 9.- Hill NC, Selinger M, Ferguson J: Management of intra-uterine fetal death with vaginal administration of gemeprost of prostaglandin E₁: a random allocation controlled trial. J Obstet Gynaecol 1991; 11: 422-426.
- 10.- Keirse MJ: Prostaglandin in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. J Reprod Med 1993; 38: 89-100.
- 11.- René AM, Parra J, Del Solar J: Inducción del parto tras maduración cervical con PGE₁: en la rotura de membranas. Clin Invest Gin Obst 1989; 16: 23-28.
- 12.- Santoja JJ, Nohales A, Matallin P: Gel intracervical para madurar el cuello en la inducción del parto. Clin Invest Gin Obst 1989; 16: 145-148.
- 13.- Salamalekis E, Loghis C, Kassanos D: Comparison of extra-amniotic prostaglandin F₁ and dinoprostone use for labour

induction after second trimester intra-uterine fetal death.
J Obstet Gynaecol 1992; 12: 118-119.

- 14.- Speroff L, Glass RH: Prostaglandinas. Speroff L, Glass RH: Endocrinología Ginecológica e infertilidad. 3 Ed. Ediciones Toray. Barcelona. 1986; II: 311-336.
- 15.- Thiery M, Amy J: Induction of labour with prostaglandins. Karim SM: Prostaglandins and reproduction. I Ed. University Park Press. Baltimore 1975; 4: 149-229.
- 16.- Thiery M, Vanderheyden K: Intravenous prostaglandin E₁ and amniotic for the elective induction of labor at term. J Perinat Med 1973; 1: 268-282.
- 17.- Ulidbjerg N, Fporman A, Petersen LK: Biomechanical and biochemical changes of the uterus and cervix during pregnancy. Reece EA, Hobbins JC: Medicine of the fetus and mother JB Lippincot Company Philadelphia 1992; 55: 849-864.
- 18.- Ulmsten V, Wingorup L: Intracervical application of prostaglandin for induction of labor. Obstet Gynecol 1982; 59: 336-339.
- 19.- Wilkin D, Graham F: Selective induction of labour following administration of an oral prostaglandin E₁ 0.5 mg tablet hourly. Prostaglandin 6: 405-411.

- 20.- Wingerup I, Andersson KE, Ulmsten U: Ripening of the cervix and induction of labor in patients at term by single intra-cervical application of prostaglandin E₁ in viscous gel. Acta Obstet Gynecol Scand. 1979; 84: 11-14.