

11217  
46



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

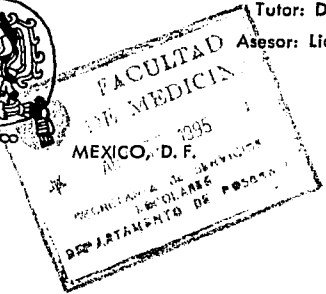
USO DE DINOPROSTONA EN  
EMBARAZOS DE TERMINO  
COMPLICADOS CON PRECLAMPSIA

*[Signature]*  
DR. SAMUEL KARCHMER K.  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR

*[Signature]*  
LICENCIADO EN CIENCIAS  
DIRECTOR GENERAL DE INSENCIA  
Y EDUCACION PROFESIONAL

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y  
O B S T E T R I C I A  
P R E S E N T A  
MAGDALENA ENRIQUEZ PEREZ

Tutor: Dr. Carlos Quesnel  
Asesor: Lic. Esther Casanueva



1995



## **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.

**A mis padres:**

**Magdalena Pérez Ruíz y Jesús Enríquez Santamaría,  
por que gracias a ellos he logrado realizar una de  
las metas más importantes en mi vida. Con un  
inmenso respeto y cariño, les dedico ahora y siempre mis esfuerzos.**

**A DIOS:**

**Por darme la posibilidad de vivir y ver nacer día  
a día su grandeza en cada ser humano.**

**A las pacientes:**

**Por que sin ellas nunca hubiese podido  
aprender que cada día debo brindarles  
lo mejor de mi.**

**A todas las personas que algún día creyeron en  
mí.**

## INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	5
CONSIDERACIONES ESTRUCTURALES	6
ACCION BIOLOGICA Y FARMACOLOGICA	7
ACCION DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL EMBARAZO	11
CERVIX Y PROSTAGLANDINAS	13
PROSTAGLANDINAS Y MADURACION CERVICAL	16
DOSIS Y ADMINISTRACION	17
PRECAUCIONES ANTES DE LA ADMINISTRACION	19
EFECTOS COLATERALES	20
CONTRAINDICACIONES	21
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA ASOCIADA AL EMBARAZO	22
ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA EHAE	27
OBJETIVOS	29
MATERIAL Y METODOS	30
RESULTADOS Y DISCUSION	33
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	40

## **INTRODUCCIÓN**

El trabajo de parto es el resultado final de las contracciones miométricas coordinadas y la dilatación cervical. La base de este proceso son los cambios funcionales que toman lugar en el cérvix y en el miometrio durante la finalización del embarazo.

El cérvix esta compuesto primariamente de elementos de tejido conectivo, y la maduración cervical durante el embarazo está caracterizada por disminución de la resistencia acompañándose de la dilatación debida a cambios en la estructura de la colágena y los proteoglicanos. En varias especies el sistema pituitario adrenal determina el inicio del trabajo de parto a través de cambios en la secreción de estrógenos y progesterona, los cuales controlan la liberación de prostaglandinas. En los seres humanos este mecanismo es menos obvio, sin embargo la importancia del papel de las prostaglandinas en el proceso del trabajo de parto está ampliamente aceptado.

Durante la mayor parte del embarazo, el cuello uterino esta constituido sobre todo por colágena y una sustancia rica, fundamentalmente en glicosaminoglicanos, la estructura y distribución de estos componentes es tal, que el cuello uterino constituye una sólida

barrera protectora para el feto, contra el ambiente externo.

Durante los días o semanas previas al inicio del trabajo de parto la consistencia del cuello uterino suele cambiar de manera que se hace más blando y fácil de distender. Coincidentemente el cuello uterino empieza a acortarse (borramiento) y el conducto endocervical se amplía (dilatación).

Este proceso de maduración cervical parece ser la culminación de una serie de sucesos bioquímicos dirigidos por hormonas que modifican la composición de la colágena y de las sustancias fundamentales.<sup>1,2</sup> La colágena, con enlaces cruzados en la matriz extracelular se fragmenta y se solubiliza en tanto que su contenido total disminuye. De manera concomitante, la sustancia fundamental aumenta y la distribución de glucosaminoglucanos cambia de dermatán y condroitín sulfato al ácido hialurónico, más hidrofílico; de esta manera pruebas directas e indirectas apoyan la premisa de que la maduración cervical está bajo control hormonal, aunque no todos los mecanismos se conocen.<sup>3</sup>

Durante el embarazo, la progesterona probablemente inhibe o retrasa la maduración cervical. En modelos animales se ha demostrado que la eliminación de progesterona o el uso de antagonistas de ella aceleran el proceso de maduración, por otro lado estudios en seres humanos y en animales sugieren que los estrógenos y posiblemente la relaxina, promuevan la maduración cervical, tal vez mediante la regulación ascendente de las colagenasas y otras enzimas proteolíticas. Los estrógenos y la relaxina también parecen

contribuir a la inducción de la actividad de la fosfolipasa, que incrementa la producción local de prostaglandina capaz de promover la maduración cervical por vías aún no definidas.<sup>4,5</sup>

Existe la duda de que la maduración cervical facilita el trabajo de parto, y finalmente favorece las esperanzas de un parto vaginal, sobre todo en nulíparas. El cuello uterino no maduro aumenta mucho la posibilidad de parto post término y cesárea, particularmente cuando se considera necesaria la inducción del trabajo de parto.<sup>6</sup> En estas circunstancias si no se toman medidas para mejorar el estado cervical antes de la inducción, la sola administración de oxitocina pudiera ser relativamente ineficaz y causar prolongación y fracaso del procedimiento y una tasa inaceptable de cesáreas, estancias prolongadas, aumento de los costos de atención médica e incremento global de la morbilidad materna y fetal. Se ha mencionado que el despegamiento de membranas (aunque muy usado) tiene una eficiencia inconstante, la maduración cervical resultante puede deberse a una secreción local de prostaglandinas de las membranas corioamnióticas y de la decidua adyacente o bien del mismo cuello.<sup>7,8</sup>

En 1968 se informó de la inducción efectiva del trabajo de parto con la administración intravenosa de prostaglandinas. Desde entonces muchos estudios utilizando fórmulas sistémicas, bucal y locales han demostrado la eficacia de las prostaglandinas para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto. Existen muchos grupos de control que demuestran que incluso pequeñas dosis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) aplicada en

forma local mejora significativamente la calificación de Bishop, independientemente de la actividad uterina y tiene pocos efectos sistémicos colaterales;<sup>8-10</sup> sin embargo aún continúa la búsqueda de la mejor vía y dosis para evitar los posibles riesgos. Actualmente es controversial el uso de las prostaglandinas en la enfermedad hipertensiva del embarazo (EHA) ya que existen diferentes opiniones de su uso.<sup>8,10,11</sup>



## Antecedentes históricos

En 1930 Kurzrok y Lieb, dos investigadores neoyorquinos, estudiaron la acción biológica del semen humano, sobre tiras humanas de músculo uterino, observando si se contraían o se relajaban, lo que interpretaron como efecto de la acetilcolina. En 1934 Goldbarth en Inglaterra y Von Euler en Suecia, en forma independiente, comunicaron que un compuesto aislado del líquido seminal y de las glándulas accesorias de la reproducción en animales, poseía tanto la propiedad de contraer el músculo liso, como una acción vasodepresora y antihipertensiva. Von Euler bautizó este compuesto como **prostaglandina**, suponiendo que era producida por la próstata. Posteriormente se conoció que estos compuestos formaban parte de una familia y que podían encontrarse en todos los tejidos y líquidos del organismo.

Ambache demostró que la actividad biológica de los ácidos grasos que componen las prostaglandinas dependía tanto del grupo hidroxilo como del grupo ácido.<sup>1,9,11</sup>

Bergstrom y Sjoval en Suecia identificaron la estructura de 2 de las 3 clases de prostaglandinas (PGE y PGF), más tarde se aislaron otras prostaglandinas y se determinó que estaban formadas por ácidos grasos insaturados de 20 carbonos, con un anillo ciclopentano entre los carbonos 8 y 12. En 1964 Bergstrom y Van Drop, independientemente, sintetizaron la PGE<sub>2</sub> y a partir de ácido araquidónico y del ácido di-homogama-linoléico, ambos derivados del ácido linoléico, que es un nutrimento indispensable en la dieta. En 1968 Karim logró inducir el trabajo de parto con una prostaglandina y en 1970 comunicó la inducción del aborto por la PGF<sub>2</sub>α. En 1974

Hamberg y sus colaboradores comunicaron el descubrimiento de dos precursores ahora conocidos como  $\text{PGG}_2$  y  $\text{PGH}_2$  y en 1975 se describió la posible transformación de esas sustancias en tromboxanos ( $\text{TXA}_2$ ) o compuestos que promueven la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. En 1976 Vane y Moncada describieron una sustancia de acción contraria a los tromboxanos y originada en paredes vasculares. Este compuesto se ha llamado prostaciclina o  $\text{PGI}_2$ . Del conocimiento así acumulado, se estableció que los precursores endoperóxidos de las prostaglandinas pueden originar prostaciclina por una vía y tromboxanos por otra, siendo este concepto el que prevalece.<sup>1,2,9</sup>

### **Consideraciones estructurales**

En el hombre, la síntesis de prostaglandinas se inicia a partir de ácidos grasos que derivan a su vez del ácido linoléico ingerido en la dieta. Este ácido insaturado posee 18 carbonos y se elonga para originar 3 ácidos de 20 carbonos que difieren en su grado de insaturación: ácido hemolinoléico, ácido araquidónico y ácido eicosapentanoico. El ácido araquidónico es el precursor graso más importante de donde derivan la  $\text{PGE}_2$  y la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , los cuales son biológicamente más activos. El ácido araquidónico es enviado por la sangre a todo el organismo y se incorpora a los componentes fosfolipídicos de la membrana celular, de donde pueden liberarse por acción de la fosfolipasa  $\text{A}_2$  específica (Fig 1). Una vez liberado el ácido graso de la membrana celular, la síntesis de prostaglandinas comienza en forma automática y se considera que la disponibilidad del

ácido graso es el factor limitante para que ocurra. Cabe mencionar que no existe almacenamiento de prostaglandinas, por lo que deben sintetizarse en el momento en el que se requieren. La regulación de síntesis de prostaglandinas esta determinada por la fosfolipasa específica, que se activa en respuesta a una gran variedad de estímulos químicos, físicos u hormonales.

El ácido araquidónico puede sufrir 2 tipos de acción enzimática, ya sea por medio de la lipooxigenasa (que da origen a los leucotrienos) o de la ciclooxigenasa (de la cual se derivan prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos) (Fig 1). El pulmón y el hígado son los sitios de mayor catabolismo de las prostaglandinas (90%), por captación y lisis enzimática en las células epiteliales. Las enzimas responsables de la oxidación de estos compuestos se encuentran en diferentes órganos de la economía principalmente: pulmón, bazo, riñón, tejido adiposo e intestino. La vida media promedio de las prostaglandinas  $PGE_2$  y  $PGF_{2\alpha}$  es aproximadamente de 8 minutos. Se ha demostrado que al suministrarse por vía intravenosa a los 90 segundos, solo continúa circulando del 3 al 4 %, en este tiempo del 15 al 20 % de la sustancia circula como metabolitos.<sup>12</sup>

### **Acción biológica y farmacológica de las prostaglandinas .**

Las prostaglandinas y su acción en los procesos celulares no han sido bien definidos, probablemente actúan a nivel de diferentes receptores de membranas y esto explique acciones distintas, por ejemplo, contracción o relajación del músculo liso.

Las prostaglandinas y otros eicosanoides son hormonas locales, ya que son de vida breve alteran actividades de las células en las que se sintetizan y las adyacentes. La naturaleza de estos efectos varía de una célula a otra, a diferencia de las acciones más uniformes de las hormonas globales, tales como la insulina y el glucagón. El mecanismo de acción de la prostaglandina  $PG_1$  en tejido adiposo se ha estudiado en detalle, y se ha observado que una concentración de  $10^{-8}$  moles inhibe los efectos lipolíticos de la adrenalina, glucagón, corticotropina y la hormona estimulante de tiroides. Un hallazgo relacionado con este fenómeno es que la  $PG_1$  impide el aumento en el nivel intracelular de AMPc que producen estas hormonas, cuyos receptores se encuentran asociados a sistemas de proteínas G. Sin embargo, la  $PG_1$  no inhibe la lipólisis producida por la adición del dibutilil AMPc, un análogo que atraviesa fácilmente la membrana plasmática. Por tanto la  $PG_1$  inhibe la adenilato ciclasa en las células del tejido adiposo. En otras células las prostaglandinas estimulan la adenilato ciclasa. Otros efectos de las prostaglandinas son la estimulación de la inflamación, la regulación del flujo sanguíneo a otros órganos, el control del transporte iónico a través de las membranas, y la modulación de la transmisión sináptica. De este modo las prostaglandinas intervendrán en uno de los sistemas reguladores más importantes del organismo. Se ha propuesto la hipótesis de que las prostaglandinas actúan inhibiendo a la adeniliclasa, evitando el paso de ATP a AMPc, o estimulando a la fosfodiesterasa que degrada el AMPc, por estas vías se piensa que pueda funcionar como un antagonista de las hormonas que estimulan a la adeniliclasa. Una segunda hipótesis sugiere que las hormonas que actúan

estimulando la adenilciclasa para iniciar la formación de AMPc, al mismo tiempo estimulan la liberación o formación de las prostaglandinas que tienen actividad Inhibidora sobre la adenilciclasa tendiendo así a limitar la acción de las hormonas, por un efecto de retroalimentación negativa.<sup>13</sup>

Las prostaglandinas poseen diferentes actividades biológicas y como se mencionó anteriormente, muchas de ellas son antagonicas, en forma general se pueden resumir en:

- \* Inhibición o estimulación del músculo liso
- \* Inhibiendo la liberación de noradrenalina o regulación de los efectos a nivel neuroefector
- \* Activación de segundos mensajeros intracelulares con efectos de acuerdo con el sistema activado (AMP y GMP)

El mecanismo de acción parece ser por competición de receptores periféricos para prostaglandinas, las cuales deben ser específicas para cada una de ellas y se localiza en todo tipo de órganos estructurales, al parecer son calcio dependientes originando la activación del sistema específico, ya que la respuesta de estas sustancias es similar a la que se produce por activación del AMPc.<sup>2</sup>

En el hombre se ha demostrado el papel que juegan las hormonas esteroideas en la síntesis de las prostaglandinas. *In vitro* se ha comprobado que la síntesis de las

prostaglandinas es estimulada por los estrógenos y que la progesterona las bloquea. La progesterona inhibe la actividad de la fosfolipasa  $A_2$ .<sup>14</sup>

Por otra parte, la oxitocina estimula la liberación de ácido araquidónico y la  $PGF_{2\alpha}$  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 tanto en la producción de prostaglandinas en el amnios y posiblemente en el corión liso y la decidua vera. Un aumento en la concentración intracelular del calcio activa la fosfolipasa  $A_2$ , la cual promueve la síntesis de prostaglandinas. La orina fetal estimula la producción de  $PGE_2$  por las células amnióticas de una forma específica del tejido, la sustancia estimuladora de síntesis de prostaglandinas en la orina fetal es proteica, o esta estrechamente asociada a proteína. También se han obtenido pruebas de que la sustancia estimuladora de la síntesis de  $PGE_2$  es sintetizada por el riñón. Por lo tanto el riñón y la orina fetal parecen ser componentes importantes en la regulación de la síntesis de  $PGE_2$  renal fetal que actúa sobre el amnios provocando la síntesis de  $PGE_2$ . De esta forma, se puede suponer que el aumento de la síntesis de  $PGE_2$  en el amnios constituye el hecho clave del desencadenamiento del parto.<sup>14,15</sup>

### Metabolismo

El metabolismo de las prostaglandinas tiene lugar principalmente en pulmón, riñón e hígado. Los pulmones son importantes en el metabolismo de las prostaglandinas E y F. Existe un mecanismo de transporte activo que específicamente translada las prostaglandinas E y F, desde la circulación hacia los pulmones. Tiene una vida media corta, y en muchos casos ejerce su acción en el lugar de su síntesis.

### Catabolismo

A excepción de una discreta isomerización, las prostaglandinas no sufren cambios de su estructura en la sangre, aunque se degradan rápidamente. Entre el 80% y 90% se degradan a su paso por el pulmón, la PGE no se comporta de esta manera, pues su depuración hepática es de 50% y casi nula en los pulmones, así mismo, la PGI<sub>2</sub> sólo se degrada en 50% al paso por el pulmón. Por esta estabilidad en la circulación se tiende a considerar estas dos sustancias (sobre todo PGI<sub>2</sub>) como hormonas circulantes.

### **Acción de las prostaglandinas durante el embarazo**

Las prostaglandinas intervienen netamente en el parto y muchos datos señalan que gran parte de los cambios fisiológicos del útero tienen lugar en el embarazo, pueden guardar relación con la acción de las prostaglandinas. Es sabido que la administración de estas

últimas pueden provocar el parto en cualquier momento del embarazo; este efecto se ha utilizado para finalizar el embarazo en cualquier trimestre, y actualmente es un método de elección para inducir el aborto o bien el trabajo de parto en embarazos inmaduros en casos indicados.

Parece existir una importante relación entre la sensibilidad de las células del miometrio a las prostaglandinas y la concentración de progesterona en la circulación. En la mujer, durante las últimas 24 hrs antes del parto la sensibilidad del miometrio esta aumentada debido principalmente a la disminución en la producción placentaria de progesterona. Se ha sugerido que la supresión de la progesterona placentaria (por vasoconstricción, isquemia o efectos directos de las prostaglandinas) inicia la inducción de las contracciones uterinas cíclicas. Estas hormonas, claro esta no son los únicos reguladores hormonales del parto y pueden mediar su acción en la oxitocina, pues la inhibición de su síntesis origina una neta disminución de los efectos estimulantes de la oxitocina sobre la contracción del útero.

Las prostaglandinas también pueden intervenir en la regulación del riego sanguíneo uterino, que esta muy aumentado durante la gravidez. La acción de las prostaglandinas en la estimulación de la contracción uterina puede estar mediada por alteraciones del flujo de  $Ca^{++}$  en las células del miometrio. Los datos que demuestran que las prostaglandinas inhiben el secuestro de calcio por el retículo sarcoplásmico dependiente de ATP, sugieren que el aumento de Ca intracelular libre puede ser la causa del aumento



de contractilidad del miometrio. La posibilidad de que la progesterona desempeñe un papel modulando este flujo de  $Ca^{++}$  o estabilizando la fosfolipasa  $A_2$  localizada en las membranas fetales, se ha propuesto como explicación de la manifiesta acción inhibitoria de la progesterona sobre el comienzo del parto y sobre la sensibilidad del miometrio a las prostaglandinas.

Las prostaglandinas actúan como biomoduladoras hormonales por un mecanismo de retroalimentación a nivel de eje hipotálamo-hipófisis-ovario reforzando o antagonizando los efectos de hormonas y transmisores químicos. Al final del embarazo existe un sistema de comunicación feto-materna que hace que el feto envíe una señal bioquímica a través del líquido amniótico, amnios, corión que llega a la madre a través de la decidua. Esta señal es el cortisol producido por la suprarrenal fetal el cual provoca conversión de la progesterona placentaria en estrona, que induce a su vez la síntesis de prostaglandinas por estímulo de la prostaglandín sintetasa. Es importante mencionar que desde el punto de vista farmacológico y fisiológico las prostaglandinas ejercen dos acciones directas asociadas al parto; maduración del cuello uterino y una acción oxitócica.

### **Cérvix y prostaglandinas**

El tejido cervical humano consta de 3 componentes estructurales principalmente músculo liso, colágena y tejido conectivo, esto es la sustancia fundamental. Aproximadamente el 25% del cuello uterino está constituido por músculo liso, sin embargo en la mujer este

músculo aparentemente no desempeña ningún papel en el proceso de maduración: El colágeno domina el tejido cervical y constituye el 85%, la fibra de colágena esta 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 glucosaminoglucanos sulfatados (dermatán sulfato, condroitín sulfato y heparina), los glucosaminoglucanos no sulfatados son el ácido hialurónico y el condroitín.

Las propiedades mecánicas del cérvix están determinadas por la concentración de colágena y por la presencia de proteoglicanos. Exámenes histológicos han demostrado que el cérvix a término de la gestación contiene menos colágena; por otra parte provoca una disociación de sus componentes fibrilares y en algunos casos el colágeno desaparece, siendo sustituido por una sustancia amorfa desconocida.

Hoy en día, se sabe que una disminución en la concentración de proteoglicanos, dermatán sulfato y colágena es más pronunciada en las áreas donde hay infiltración de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos, por lo tanto se sabe que la reacción inflamatoria esta involucrada en el proceso de maduración cervical. Por otra parte se sabe que las concentraciones de prostaglandinas favorecen la formación de puentes miometriales, liberación de calcio intracelular y conversión de energía química del ATP en AMP; estos prostanoides inducen cambios bioquímicos y estructurales del cuello consistentes en: aumento de colagenasa, elastasa, proteinasa, provocando disminución

de colágena, dermatán sulfato, condroitín sulfato y aumento del ácido hialurónico y agua.

Sobre el cuello en maduración, la contractilidad uterina ocasiona dilatación e inicia del trabajo de parto.

Esta comprobado por diferentes autores que la  $PGF_{2\alpha}$  tiene mayor acción sobre la contractilidad uterina miometrial a diferencia de la prostaglandina E2 que provoca los fenómenos de maduración del cuello mencionados anteriormente, donde la  $PGF_{2\alpha}$  no tienen ningún efecto, por lo tanto se puede concluir que el cuerpo del cuello juega un papel muy activo en el desencadenamiento y conducción del trabajo de parto; cabe señalar que los estrógenos y la progesterona a nivel intracelular produce formación de segundos mensajeros que activan el sistema prostaglandín sintetasa con formación de prostaglandinas que desencadenan el trabajo de parto.

Finalmente es importante mencionar que la inducción del trabajo de parto permite interrupción del embarazo siempre que exista riesgo para la madre o el feto y es uno de los métodos más valiosos que siguen teniendo vigencia en la obstetricia moderna. El éxito de una inducción depende de la coordinación entre la contractilidad uterina y la disminución de la resistencia cervical, como ya se menciona muchos investigadores han analizado en recientes años que con el conocimiento de la bioquímica y la histología del cérvix uterino, éste juega un papel más activo, decisivo e importante en el éxito del parto.

Habitualmente se desencadenan las contracciones en forma regular y coordinadas, es decir cuando se inicia la fase activa del trabajo de parto, ésta ha estado precedida de un período de días o semanas, durante las cuales las contracciones de Braxton Hicks aumentan su actividad y el cuello sufre una serie de cambios bioquímicos y estructurales que traen como consecuencia cambios físicos que lo hacen más corto, central y reblandecido esto es lo que finalmente se ha nombrado maduración del cérvix, fenómeno que lo condiciona para obtener menos resistencia y permitir su fácil dilatación y de esta manera presentar un adecuado trabajo de parto con condiciones óptimas para esperar una resolución vía vaginal.<sup>1,14</sup>

### **Prostaglandinas y la maduración cervical**

De acuerdo al Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, la inducción del trabajo de parto puede ser indicada por una variedad de complicaciones maternas y fetales. El estado del cérvix está claramente relacionado con los sucesos de la inducción del trabajo de parto. En 1964 Bishop designó un sistema de puntaje y determinó que 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.

Como se ha mencionado en líneas anteriores, el proceso de reblandecimiento o

maduración cervical es un proceso complejo el cual debe culminar con la distensibilidad del cérvix. En la mayoría de los embarazos existe algún grado de maduración cervical sin embargo existe una proporción de embarazos con unas condiciones cervicales desfavorables, esto aunado a las condiciones de ciertos estados patológicos, los cuales indican la necesidad de inducir el trabajo de parto; tal es el caso de la EHAE.<sup>9,10</sup>

Existen varios métodos de maduración cervical incluyendo desde dilatadores mecánicos hasta técnicas farmacológicas, la mayoría de estas últimas se refieren a la aplicación local de prostaglandina  $E_2$ , ya sea en vagina o en canal cervical. El Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, ha aprobado la aplicación de  $PGE_2$  en gel para inducir la maduración cervical en pacientes embarazadas y en aquellas que tienen indicación para el trabajo de parto.

### **Dosis y Administración**

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. La prostaglandina  $E_2$  es administrada en dosis de 0.5 mg por vía intracervical con un aplicador especial. La Dinoprostona ( $PGE_2$ ) posee un efecto oxitócico sobre el miometrio, provocando un efecto local que, como ya se mencionó provoca reblandecimiento, borramiento y dilatación cervical.

Las preparaciones vaginales son usadas en muchos lugares, y últimamente se ha

mencionado que los pesarios vaginales con PGE<sub>2</sub> son medicamentos que pueden ser removidos si ocurriese hipertonía uterina a diferencia de otras vías de aplicación.

En algunos estudios se hace referencia a la vía intravenosa, sin embargo se ha observado que la PGE<sub>2</sub> a través de esta vía, tiene un efecto uterotónico diez veces mayor que la PGF<sub>2</sub>α. Además cabe mencionar que una gran desventaja de esta ruta son la gran cantidad de efectos colaterales.<sup>15,16</sup>

Otra vía de administración es la bucal. La prostaglandina E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>α estimulan las contracciones uterinas indistinguiblemente de las producidas espontáneamente durante el trabajo de parto, así como las producidas mediante la infusión endovenosa. La PGE<sub>2</sub> se utilizó en un principio a dosis única 5mg, observándose respuesta adecuada, sin embargo su uso ha sido discontinuado debido a los fuertes efectos gastrointestinales. La PGE<sub>2</sub> a dosis de 0.5 mg a 1 mg con intervalos de dos horas, hasta lograrse dilatación cervical de aproximadamente 5 a 6 cm, ha sido utilizada eficazmente observándose resultados similares a otras vías, pero es importante mencionar que la cantidad de efectos gastrointestinales son los que hacen que se limite su uso por esta vía.

La vía intravaginal se ha comparado con la vía intracervical, siendo una técnica aceptada y no invasiva, pudiéndose aplicar en diferentes presentaciones (supositorios, gel y tabletas). Existiendo estudios que pregonan una mejor absorción del medicamento, provocando más rápidamente el efecto deseado.<sup>17-19</sup>

La vía intracervical de aplicación de prostaglandinas es una de las formas de aplicación que ha ganado más atención en los últimos tiempos, debido a la baja dosis utilizada y a los efectos colaterales escasos que se presentan durante esta aplicación, por tal motivo se han visto mejores resultados en relación a las demás vías de administración.

La forma de presentación más utilizada es en gel de PGE<sub>2</sub> disuelta en triacetina conteniendo 0.5 mg como ingrediente activo. 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 colaterales. Se recomienda una dosis máxima de 1.5 mg en 24 hrs y al realizar la administración, no pasar del orificio cervical interno ya que esto pudiese provocar hipertensión uterina.

### **Precauciones antes de la administración**

Las mujeres y los fetos deben ser evaluados clínicamente para descartar desproporción cefalopélvica. Debe tenerse precaución en pacientes con historia de glaucoma, asma o enfermedades del pulmón, riñón e hígado durante la aplicación debe someterse a la paciente a una monitorización para saber si hay evidencia de hiperestimulación uterina o cambios en la frecuencia cardíaca fetal, la cual fetal debe ser vigilada clínicamente o bien con un monitor electrónico, por un período de observación de 30 minutos a 2 hrs. Se recomienda que cuando exista hiperestimulación uterina la paciente debe colocarse en decúbito lateral izquierdo y se debe administrar oxígeno, si la actividad uterina persiste

se recomienda el uso de agentes tocolíticos.<sup>20-22</sup>

### **Efectos colaterales**

En diversos estudios se han informado efectos colaterales que incluyen reacciones maternas y secundariamente fetales, asociándose principalmente al uso de altas dosis de prostaglandinas. 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.

La hiperestimulación uterina puede provocar cambios en la frecuencia cardíaca fetal, ruptura prematura de membranas y sufrimiento fetal, así mismo acidosis fetal. En cuanto a los efectos gastrointestinales más frecuentes se han informado: náusea, vómito y diarrea. Estos se encuentran asociados a la dosis y a la vía de administración del medicamento. Siendo este el factor el principal limitante del uso de la vía bucal y endovenosa, siendo más frecuentes con el uso de  $\text{PGF}_2\alpha$ . Algunos autores refieren fiebre, de origen central, más frecuentemente encontrada con el uso de  $\text{PGF}_2\alpha$  que con  $\text{PGE}_2$ . Particularmente, con la administración de  $\text{PGF}_2\alpha$  ocurre broncoconstricción y siendo que es más factible 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.<sup>17</sup> Ocasionalmente se refiere cefalea y aumento de la presión intraocular.



Los efectos sobre el feto y el neonato están reflejados por la alteración en la frecuencia cardíaca fetal o por el estado ácido-base, los cuales se pueden evaluar a través de la reserva fetal.

### **Contraindicaciones**

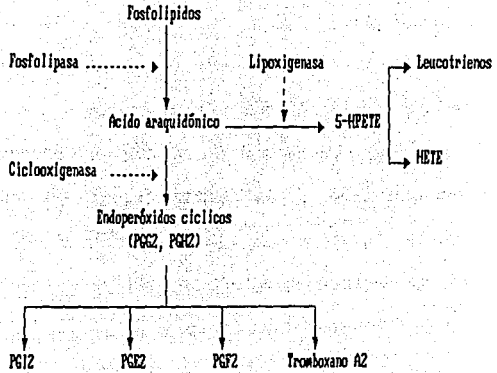
La administración endocervical de gel no es recomendada en pacientes en las cuales este contraindicada a la inducción del trabajo de parto; tales contraindicaciones incluyen:

- \* Evidencia de desproporción cefalopélvica.
- \* Urgencias obstétricas que puedan requerir intervención quirúrgica.
- \* Placenta previa, sangrado inexplicable durante el embarazo.
- \* Infecciones genitales maternas con riesgo para el neonato.

En pacientes con historia de cesárea previa, cirugía uterina mayor, gran multiparidad o en ruptura prematura de membranas, pueden utilizarse prostaglandinas con vigilancia estrecha.<sup>10</sup>

La prostaglandina E<sub>2</sub> en gel, debe ser usada después de un análisis cuidadoso considerando los riesgos, los beneficios y otros métodos alternativos para cada caso en particular.

Figura 1



Uldberg M, Farwán A, Petersen K, Svane D (2)

## Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo

Los estados hipertensivos del embarazo desafían la habilidad médica y obstétrica del equipo de atención materno-fetal. Las decisiones en cuanto al posible uso y elección apropiada de agentes farmacológicos requieren no solo una comprensión de la fisiopatología de las alteraciones hipertensivas y un conocimiento de los cambios farmacocinéticos que ocurren durante el embarazo, sino también una posible apreciación de los efectos fetales de tales agentes terapéuticos. Informes recientes han proporcionado nuevos conocimientos de la fisiopatología de la hipertensión del embarazo y han sugerido métodos para evaluar y tratar a la paciente con estas alteraciones.

El manejo de la presión arterial elevada y el impacto sobre la madre y su feto son más diferentes cuando la hipertensión precede al embarazo, que cuando el aumento de la presión arterial señala el comienzo de una condición vasoespástica específica relacionada con el embarazo. Según las normas del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) se define a la EHAE como un padecimiento que complica frecuentemente el embarazo (mayor de 20 semanas) o al puerperio (no más de 14 días) que se caracteriza por hipertensión arterial, edema, proteinuria y en casos severos convulsiones o estado de coma. La norma antes mencionada adopta la clasificación del Comité Americano de Salud Materna.<sup>16</sup>

I Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo (aparición después de la semana 20) .

- \* pre-eclampsia

- \* leve + severa

- \* eclampsia

## II Enfermedad vascular crónica hipertensiva con embarazo (hipertensión esencial)

- \* sin toxemia aguda agregada (no existe exacerbación de la hipertensión, ni aparición de la proteinuria)

  - + hipertensión comprobada antes del embarazo

  - + hipertensión descubierta durante el embarazo (antes de las 20 semanas de gestación)

- \* con toxemia aguda sobreagregada

## III Toxemia recurrente

## IV Toxemia no clasificada (datos insuficientes para realizar el diagnóstico)

El diagnóstico de pre-eclampsia está determinado por un aumento de la presión arterial acompañado de proteinuria, edema o ambos. La presión arterial debe aumentar por lo menos 30 mm Hg de sistólica o 15 mm Hg de diastólica. Si la presión arterial previa no se conoce, lecturas de 140/90 mm de Hg después de la semana 20 de gestación se consideran suficientemente altas para un diagnóstico de pre-eclampsia, este aumento debe estar presente en varias mediciones tomadas durante un período de 6 hrs (según la norma del INPer). Algunos autores consideran necesario el uso de la presión media durante el embarazo, esto elimina la confusión en cuanto al significado de la hipertensión diastólica y la sistólica. Se define un aumento de la presión arterial media de 20 mm de

Hg o si la presión arterial previa no se conoce, una presión arterial media de 105 mmHg como un riesgo indicativo de hipertensión. La proteinuria se define como la excreción de 0.1 g/lit de proteínas en una muestra al azar o 0.3 g/lit en una muestra de 24 hrs. El edema se diagnostica como una tumefacción clínicamente evidente, pero la retención de líquido también puede manifestarse como un rápido aumento de peso.

A pesar de la dificultad de hacer un diagnóstico clínico de pre-eclampsia, no hay dudas de que existe un trastorno único del embarazo y caracterizado por una mala perfusión de muchos órganos vitales, incluyendo la unidad fetoplacentaria, y totalmente reversible con la terminación del embarazo.<sup>11,16</sup>

Los hallazgos patológicos, fisiopatológicos y pronósticos indican claramente que esta condición que se denomina pre-eclampsia no es meramente un desenmascaramiento de una hipertensión subyacente pre-existente.

La vasodilatación, la disgregación plaquetaria, asociada con las prostaglandinas ( $PGI_2$  y PGE) incrementan durante el embarazo normal esto puede contribuir de manera importante a provocar cambios hemodinámicos, los cuales aparecen tempranamente durante el embarazo, es decir durante el primer trimestre.<sup>16</sup>

En contraste con incremento relativo en la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y prostaglandinas (tromboxano  $A_2$  y  $PGF_2\alpha$ ) que se observan en la pre-eclampsia; el

desequilibrio entre estos dos hechos puede jugar un papel importante en la etiología de la pre-eclampsia, este concepto está ampliamente discutido y aún se encuentra en investigación.

Los cuatro agentes más estudiados que caracterizan las prostaglandinas son: prostaglandina E(PGE), prostaglandina  $F_{2\alpha}$  (PGF $_{2\alpha}$ ), prostaciclina (PGI $_2$ ) y tromboxano A $_2$ .

La prostaglandina E es frecuentemente dividida en dos tipos PGE $_1$  y PGE $_2$ , ambas son vasodilatadoras, la prostaglandina E $_1$  es inhibidora de la agregación plaquetaria.

Los cambios fisiopatológicos de la pre-eclampsia son muy variados, se han analizado principalmente los cambios de los vasos uteroplacentarios, se propone que el primer cambio o fase la lesión vascular en la pre-eclampsia es el daño ocurrido en el endotelio este daño ocurre generalmente en las arterias. Por consecuencia es posible analizar que los cambios que ocurren en el cerebro, hígado y riñón son similares a nivel de sus vasos principales. Existe evidencia del daño endotelial, de los depósitos de fibrina subendoteliales y de la isquemia que ocurre en estos órganos. Muchos de estos cambios fisiopatológicos son reversibles cuando se resuelve el embarazo.

Una teoría muy estudiada en cuanto al papel que juegan las prostaglandinas en la pre-eclampsia se refiere a un desajuste entre las prostaglandinas vasopresoras y las

vasodilatadoras. Una deficiencia en estas prostaglandinas vasodilatadoras pudiera ser la que provocara un incremento en la sensibilidad de la angiotensina. Por tal motivo se piensa que un aumento en la concentración de tromboxano  $A_2$  y  $PGF_{2\alpha}$  (prostaglandinas vasoconstrictoras) y un relativa o absoluta disminución de  $PGI_2$  y  $PGE_2$  (prostaglandinas vasodilatadoras) son las causantes de gran parte de los cambios patológicos ocurridos en la pre-eclampsia.

Con todo lo anteriormente señalado esta enfermedad acarrea múltiples consecuencias graves para el binomio materno-fetal, de tal manera que una indicación importante para suspender el embarazo es la aparición de enfermedad hipertensiva, ya que como se mencionó este estado patológico es potencialmente reversible. En ninguna pacientes debe permitirse que el embarazo se prolongue más allá de las 38 semanas. Los antecedentes obstétricos, la causa de la hipertensión, la severidad de la misma, la poca respuesta al tratamiento, etc, pueden hacer que el embarazo se interrumpa antes de término.<sup>16</sup>

El criterio obstétrico, debe estar relacionado con el tipo de complicación, el estado materno-fetal y la edad gestacional. Deben tomarse encuentra las siguientes consideraciones:

- \* Condiciones cervicales
- \* Contraindicaciones para la vía vaginal
- \* En la vía vaginal la aplicación de fórceps profilácticos.

- \* La pre-eclampsia-eclampsia es y debe ser considerada una urgencia médica, pero nunca intervenir quirúrgicamente si no se tiene una valoración adecuada y un mínimo de estudio y tratamiento para corregir el grado de compromiso de las funciones vitales.

Finalmente vale la pena hacer mención que los propósitos últimos de cualquier esquema de tratamiento de la pre-eclampsia debe incluir primero seguridad de la madre y después nacimiento de un niño maduro que no requiera de cuidados neonatales intensivos prolongados. El primer paso en el tratamiento de la pre-eclampsia incluye hospitalización para valorar las condiciones maternas y fetales. La terapéutica definida es la interrupción del embarazo y por ende el propósito deseado, ya que constituye la única curación de la pre-eclampsia. Como resultado la decisión entre interrupción inmediata del embarazo y tratamiento expectante depende de uno o más de los siguientes factores: estado materno y fetal en el momento de la valoración inicial, edad gestacional fetal y presencia del trabajo de parto.

### **Aspectos epidemiológicos de la EHAE**

Dentro del marco teórico del estudio de la EHAE es importante mencionar que como problema de salud mundial, en varios países se informa que la pre-eclampsia complica del 6-8% de las gestaciones mayores de 24 semanas. Las estadísticas comprueban que la EHAE es la primera causa de morbilidad y mortalidad perinatal de tal manera que la



importancia que acarrea este problema de salud obedece a la atención multidisciplinaria que resuelva esta entidad patológica brindando las mejores posibilidades de vida para el binomio materno-fetal que es el objetivo principal de nuestro estudio.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo General:**

Evaluar el efecto de la aplicación de una dosis de Dinoprostona (análogo de PGE) en mujeres pre-eclámpticas controladas con embarazos de término.

### **Objetivos Específicos:**

- \* Valorar las modificaciones cervicales (maduración), que favorezcan el trabajo de parto.
- \* Analizar el efecto de la aplicación de Dinoprostona en la tensión arterial.
- \* Establecer las mejores condiciones maternas, en embarazos complicados con EHAE, con la finalidad de brindarles la oportunidad de una resolución vía vaginal.

## **MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio fue realizado en el Departamento de Tococirugía del Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido de noviembre de 1993 a octubre de 1994. Se incluyeron 28 pacientes con las siguientes características:

### **Criterios de inclusión:**

- \* Embarazos de término, corroborado por clínica, fecha de última menstruación, y/o ultrasonido.
- \* EHAE diagnosticada y controlada según la norma del Instituto Nacional de Perinatología .
- \* Índice de Bishop menor o igual a 3.
- \* Presencia de registro cardiotocográfico REACTIVO.

### **Criterios de Exclusión:**

- \* Antecedente de dos cesáreas y cesárea corporal.
- \* Antecedente de ruptura prematura de membranas.
- \* Existan datos de sufrimiento fetal agudo o registro cardiotocográfico no REACTIVO
- \* Que exista otra patología de base.
- \* Hipersensibilidad a las prostaglandinas.
- \* Que no cumplan las criterios de inclusión.

Las pacientes incluidas en el estudio, se manejaron de la siguiente manera:

- 1.- Se capturó la paciente en el servicio de urgencias, con previa autorización de la misma, se incluyó en el protocolo si reunía los criterios de inclusión.
- 2.- Una vez aceptado el estudio, se ingresó a la paciente en el servicio de tococirugía y previa valoración médica se realizó un Registro Cardiotocográfico, si se reportaba REACTIVO se procedía a colocar Dinoprostona (dosis única 0.5 mg) intracervical.
- 3.- Posterior a la colocación del mismo se realizó nuevamente otro RCTG y se envió a piso durante un período de observación de 6 hrs.
- 4.- Al completar el período de observación y vigilancia por médico, se valoraron condiciones cervicales y utilizando el Índice de Bishop, se envió a la Unidad de Tococirugía con el plan de interrupción vía abdominal o bien en condiciones de iniciar la conducción del trabajo de parto siempre y cuando no hubiese contraindicaciones para ésta intentando así disminuir el índice de cesáreas por EHAE y cérvix desfavorable. Cabe señalar que todas las pacientes que se consideraron candidatas para inducción del trabajo de parto se manejaron con Oxitocina a dosis usuales .

Se analizó la posibilidad de incluir un grupo control (mujeres con EHAE con embarazo de término y sin aplicación de Dinoprostona), sin embargo de acuerdo a la Normas institucional todas las pacientes que son ingresadas con diagnóstico de EHAE y sin trabajo de parto son candidatas a operación cesárea, ya que las posibilidades de que

inicien trabajo de parto espontáneo son muy escasas y hay que recordar que su padecimiento de base (EHAE) es una indicación de interrupción del embarazo; de tal manera que por razones éticas no se incluyó grupo control. Ver flujograma de manejo.

Para el análisis de los resultados se calcularon estadísticos de tendencia central y de dispersión no paramétricos, dadas las características de la información. Cuando se contó con variables continuas se utilizó la prueba de t para establecer diferencias entre los grupos y la prueba de McNemar para significación de los cambios antes y después del tratamiento.

Se analizó el efecto de la dosis de Dinoprostona, comparando los valores de la tensión arterial y el registro cardiotocográfico antes y después de la aplicación, en función de la edad gestacional, los antecedentes obstétricos, y la puntuación de Bishop inicial para cada caso en particular. Por lo que toca a los determinantes del establecimiento o progreso del trabajo de parto, se analizó el efecto de las siguientes variables: edad gestacional, gestaciones previas y calificación inicial de Bishop.

El efecto de la Dinoprostona sobre la tensión arterial materna se evaluó calculando la presión arterial media.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En el tiempo en el que se realizó el estudio se capturaron 28 pacientes. En la tablas 1 se describen las características generales de la población. De manera general se puede mencionar que las mujeres estudiadas tenían una media de edad de 24 años, donde el 57% eran primigestas y la media de la edad gestacional fue de 38 semanas. A su ingreso, todas las mujeres fueron valoradas utilizando el índice de Bishop, que según el criterio de inclusión debía ser menor que 3.

En la tabla 2 se pueden observar las características de los recién nacidos. La media del peso al nacer fue de 3050 g, el Apgar al minuto fue de 8 y 9 para el minuto y los cinco minutos respectivamente. De 28 recién nacidos, el 0.21 fue a UCIREN y el 0.79 alojamiento conjunto. De los 6 recién nacidos que se trasladaron a UCIREN las causas específicas fueron: en 2 casos síndrome de adaptación pulmonar, en 4 casos por antecedente de baja reserva fetal.

De los 28 casos tratados, 9 se resolvieron por vía vaginal por lo que la eficiencia de la aplicación de la Dinoprostona fue del 32% (9/28); sin embargo si se eliminan aquellos casos en los que la resolución del embarazo fue por vía abdominal, por causas diferentes a falta de progreso en trabajo de parto (2 casos de desproporción cefalo-pélvica, 1 con dehiscencia de histerorrafia y 3 con baja reserva fetal no causada por hipertonia o

polisistolia<sup>1</sup>), se tiene que la eficiencia del procedimiento aumenta. Expresado en términos matemáticos la eficiencia del procedimiento se calcula como sigue:

\*Eficiencia cruda= Total nacimientos por vía vaginal/ total de la población estudiada

$$= 9/28 \times 100 = 32\%$$

\*Eficiencia Corregida= Total de nacimientos por vía vaginal/ total de las mujeres que podían parir

$$= 9/23 \times 100 = 39\%$$

Ver esquema I .

En cuanto a las indicaciones de la cesárea el 50% del total fue por falta de progreso de trabajo de parto, y el resto por otras indicaciones, lo que sugiere que la aplicación de Dinoprostona si modificó las condiciones cervicales, y que a pesar de ello existió otra indicación para la vía abdominal. Entre las otras indicaciones de cesárea fueron baja reserva fetal, desproporción cefalopélvica y compromiso de histerorrafia, entre otras (tabla 3). En relación a este mismo punto vale la pena mencionar que de las 28 mujeres estudiadas, 19 mostraron una maduración cervical (67.8%).

En cuanto al efecto de la Dinoprostona sobre la tensión arterial se encontró una disminución estadísticamente significativa entre el valor de la tensión media antes de colocar el medicamento y la registrada en forma posterior a la aplicación del

1

se considera que la hipertonia y la polisistolia pueden ser efectos secundarios a la aplicación de Dinoprostona

medicamento (  $t$ pareada 5.04  $p > 0.001$ ). La disminución en la tensión arterial, probablemente se dio como resultado de las condiciones de reposo en que las mujeres se encontraron una vez que se les aplicó el medicamento.

De acuerdo a los criterios de inclusión el registro cardiotocográfico mostró una prueba reactiva en la evaluación inicial y posterior a la aplicación del medicamento (Dinoprostona), solo 5 de un total de 28 fueron no reactivos, que corresponde a un 0.17 del total y carece de valor estadísticamente significativo. ( $\chi^2$  Mc Nemar 3.20  $p > 0.05$ ). Cabe hacer mención que en los registros cardiotocográficos no reactivos, solo la mitad (3 casos), fue posterior a polisistolía o hipertensión lo que habla de un bajo índice de estas complicaciones; como se menciona en la literatura mundial.<sup>22,24</sup>

En la tabla 4 se puede observar que como era de esperarse existió una asociación significativa en el incremento de puntaje de Bishop y la resolución por vía vaginal<sup>23,24</sup> Cabe hacer notar que el 0.25% (3/12) de las mujeres que mostraron incrementos pequeños en el índice de Bishop, fueron capaces de presentar una resolución del embarazo vía vaginal.

En la tabla 5 en la que se analiza a uno de los determinantes del trabajo de parto, que es número de gestaciones en cada paciente, se observó que no hubo diferencia significativa entre los grupos, probablemente esta falta de asociación, se debió a que el 0.84% de las mujeres estudiadas nunca habían parido, y que sus gestaciones previas



culminaron en aborto o bien fueron resueltas por vía abdominal, es decir cesárea.

En la tabla 6 se puede corroborar que el incremento en la calificación de Bishop, no fue diferente en mujeres con embarazos de 37 semanas o menos y en aquellas con 38 o más semanas de gestación.

En cuanto al grupo de pacientes que se resolvieron por vía vaginal, se observó un promedio de tiempo entre la colocación de Dinoprostona y la resolución del embarazo de 6-10 hrs en 6 pacientes, con Bishop inicial de 1-3, como se muestra en la tabla 7.

## CONCLUSIONES.

De acuerdo a lo comentado en párrafos anteriores, se sabe que la EHAE es una indicación de interrupción de la gestación, y no siempre la vía abdominal es la más adecuada para ello, tomando en cuenta que el poder ofrecer otra vía de resolución pudiera mejorar el futuro para el binomio materno-fetal.

La administración intracervical de Dinoprostona ha demostrado ser eficaz para inducir la maduración cervical (dilatación y borramiento) en mujeres embarazadas con una gestación de término o cerca de término. El uso de Dinoprostona en pacientes con características de inducción desfavorable, previo a la inducción del parto con métodos convencionales, ofrece mejorar el resultado global de la inducción en el trabajo de parto.

Existen múltiples informes en la literatura que documentan la utilidad de la administración de las prostaglandinas como elemento coadyuvante al desencadenamiento y acortamiento en el trabajo de parto, sin embargo todos estos estudios son basados en grupos de pacientes embarazadas sanas, y es prometedor buscar su utilidad en pacientes que a pesar de tener una patología de base, como en el caso de la pre-eclampsia pueda ser un método seguro, confiable y eficaz.<sup>13,15,17,19-22</sup>

En este estudio se pudo demostrar una disminución de la operación cesárea como método de resolución del embarazo, en gestantes con indicación de terminar su

embarazo a través de vía abdominal, lo que sin lugar a duda tuvo efectos benéficos sobre la madre, el recién nacido y la institución (al disminuir costos de atención). Por otra parte un gran número de pacientes tuvo modificaciones cervicales, lo cual indica que el índice de Bishop mejoró.

Con base en los resultados del presente estudio, se deben tomar en cuenta los siguientes factores que pueden en un futuro representar mejores condiciones para el uso de prostaglandinas intracervicales, en pacientes pre-eclámpicas:

- \* Dosis utilizada como inductor en el trabajo de parto.
- \* Índice de Bishop inicial
- \* Tiempo de espera entre la dosis aplicada y la valoración de la paciente.
- \* Dificultades técnicas y propias del modelo en estudio.

Finalmente es importante reiterar que muchos estudios han demostrado que la aplicación de prostaglandinas (una sola dosis) puede ser segura y eficaz para la maduración cervical, en pacientes con cuellos muy desfavorables; de tal manera que los beneficios potenciales del uso de Prostaglandinas intracervicales incluyen menos inducciones seriadas, menos fracasos de la inducción, menos días de estancia hospitalaria, disminución de costos médicos, programación más adecuada del parto, menor morbilidad materna y fetal, y una espera más breve para valorar la necesidad de cesárea. Tal vez con grupos más numerosos y esquemas que permitan la aplicación intracervical seriada de PGE<sub>2</sub> se reconocerá un impacto significativo en las tasas de cesárea en

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

pacientes con objeto de inducción. Independientemente de la fórmula o la vía de administración, deberá respetarse siempre a las **prostaglandinas** como agentes potentes con una amplia variedad de efectos predecibles e idiosincrásicos, por tal motivo cuando se utilicen para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto, deberá tenerse máximo cuidado para asegurar el bienestar materno y fetal.

A partir de los resultados de este estudio, en el esquema 2 se propone una alternativa de manejo en las pacientes con embarazos de término y enfermedad hipertensiva aguda del embarazo con el fin de ofrecer una opción para favorecer la resolución por vía vaginal, sin poner en riesgo el bienestar materno-fetal.

Esquema 1

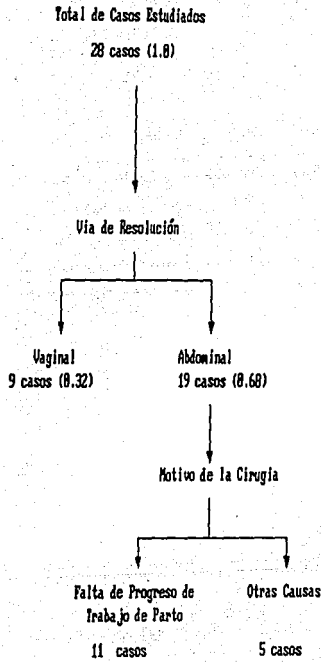


Tabla 1

Descripción de la Población Estudiada

	P25	P50	P75	Intervalo
Edad (años)	18	24	31	15 - 38
Gestaciones	1	1	2	1 - 4
Edad Gestacional (sew)	37	38	39	36 - 48
Bishop Inicial	2	2	3	2 - 4

Tabla 2.

Descripción de los Recién Nacidos

	F25	F58	F75	Intervalo
Peso (g)	2658	3058	3498	2200 - 3750
Apgar 1'	7	8	8	1 - 9
Apgar 5'	9	9	9	7 - 9

Tabla 3

Indicación de cesárea	Cambio de Bishop			Total
	<3 hrs	3 - 6	>6	
Falta de Progreso	7	4	0	11
SAF _ BAP	3	2	0	5
DCP	2	0	0	2
Compromiso de Histerorrafia	1	0	0	1



Tabla 4

Vía de Resolución Según Incremento en la Calificación de Bishop

Incremento de Bishop	Vía de Resolución		Total
	Abdominal	Vaginal	
< 3	9 (8.98)	3 (8.33)	12
> 4	1 (8.18)	6 (8.67)	7

10 (1.8)                      9 (1.8)                      19

P= 0.816

Tabla 5

Incremento de Bishop Según Número de Gestaciones

Gestaciones	Incremento de Bishop		Total
	< 3	> 4	
1	8 (8.67)	4 (8.33)	7 (1.8)
> 2	4 (8.57)	3 (8.43)	12 (1.8)
	12 (8.63)	7 (8.37)	19 (1.8)

P= 0.85

Tabla 6

Edad Gestacional Según Vía de Resolución del Embarazo Mujeres  
Tratadas con Dinoprostona

Edad Gestacional	Incremento de Bishop		Total
	< 3	> 4	
37 semanas	4 (8.67)	2 (8.22)	6 (1.8)
> 38 semanas	8 (8.61)	5 (8.38)	13 (1.8)
	12	7	19

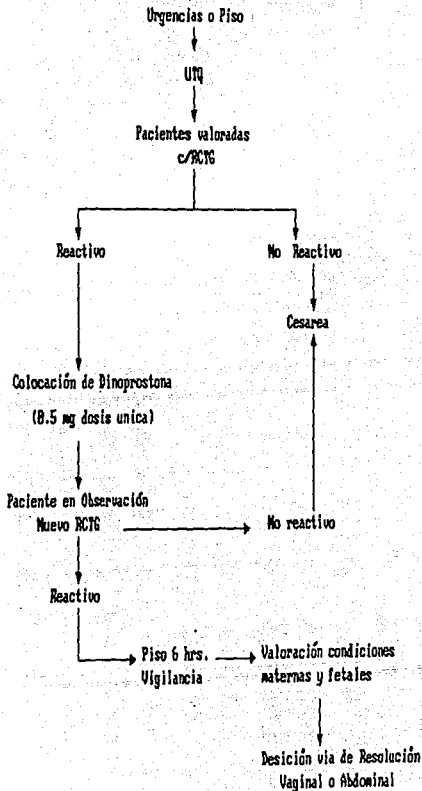
P= 0.85

Tabla 7

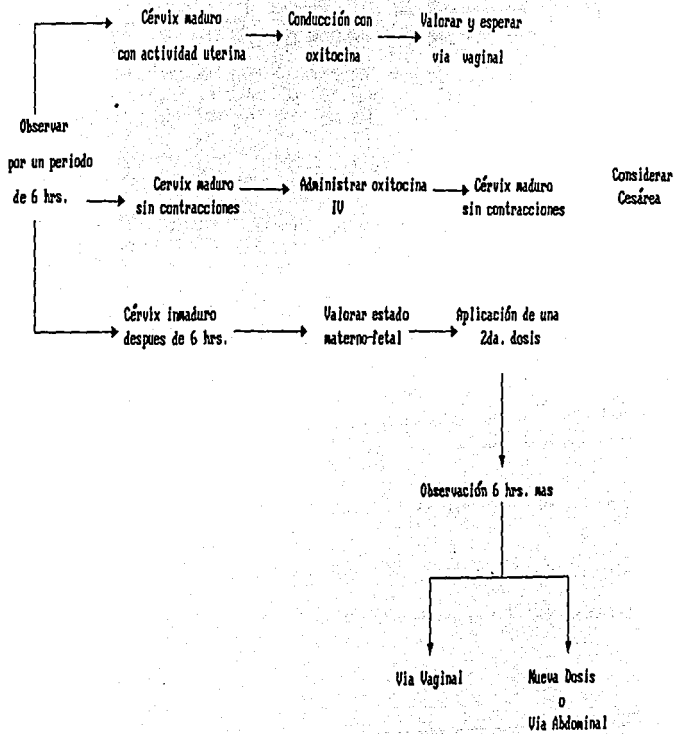
Tiempo de Resolución (Partos)

Bishop Inicial	0 - 5 hrs	6 - 10 hrs	11 - 14	Total
1 - 3	0	6	1	7
4 - 6	0	2	0	2
7 - 9	0	0	0	0

Flujograma de Manejo



### Flujograma para Pacientes con Preeclampsia y Embarazo de Término



## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Kenneth F: Maduración Cervical. *Clinic Obstet and Gynecol* 1992, 2 :459-468.
- 2.- Ulbjerg N, Fporman A, Petersen LK: Biomechanical and biochemical changes of uterus and cervix during pregnancy en: *Medicine of the fetus and mother*, JB Lippincot Company, Philadelphia 1992, 55: 849-864.
- 3.- Arenas I.: La inducción del parto con Prostaglandinas intracervical. Experiencias realizadas en el Hospital Universitario de Colombia: *Rev Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 1993, 44:201-210.
- 4.- García AA, Chávez AL, Jiménez SG: Modificaciones Cervicales inducidas con prostaglandina E2. Estudio doblemente ciego. *Ginec Obstet Mex* 1990, 58:8-13.
- 3.- Norman M, Ekman, Malström A,: Prostaglandin E2- Induced Ripening of the human Cervix Involves Changes in Proteoglycan Metabolism. *Obstetrics and Gynecology* 1993, 82:1013-1020.
- 6.- Miller A., William F, Rayburn: Patterns of uterine activity after intravaginal prostaglandin E2 during preinduction cervical ripening *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:1006-1009.
- 7.- Magmon R, Shulman A, Pomeranz MD: Uterine Rupture at term pregnancy with the use of cervical prostaglandin E2 gel induction of labor *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:368-370.
- 8.- Lilliez MJ, Denis J, Touboul: Maturation of Uterine cervix by repeated intracervical instillation of prostaglandin E2. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165:523-528.
- 9.- Speroff L, Glass RH: Prostaglandinas. En: Speroff L, Glass RH: *Endocrinología Ginecologica o Infertilidad*. 5 Ed . Editoriales Toray, Barcelona 1994, IX, 291-317.
- 10.- American College of Obstetricians and Gynecologist: Prostaglandin E2 gel, for cervical ripening. *Comitee opinion*. Washington. 1993, 123:80-83.
- 11.- Challis JE: Características del Parto. En *Creasy R : Medicina materno-fetal*. Edit Med Panamericana. Buenos Aires 1989, 12:310-318.
- 12.- Christian HE, Husslein: Uterine Hyperstimulation after low-dose prostaglandin E2 therapy: Tocolytic treatment in 181 cases *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163:794-796.
- 13.- Blanco JD, Collins M, Willis: Prostaglandin E2 Gel induction of patients with a prior low transverse cesarean section. *Am J of Perinatology* 1992, 9: 80-83.

- 14.- Karim ES: Prostaglandinas en procesos reproductores. Ginec Obstet Mex 1986, 54:3187-322.
- 15.- Chin SC, Maresh MJ, Wlaton SM: The use of prostaglandin E2 gel for induction of labor in nulliparous patient with a Bishop score of 4 or less J of Obstet and Gynecol 1989, 10:103-105.
- 16.- Gunningham, Lindheimer. Hipertension in Pregnancy. New Eng J of Med 1992, 326: 927-932.
- 17.- Williams K, Worrain G, O'Brien: Use of prostaglandin E2 topical cervical gel in High-Risk patient: A Critical Analysis Obstet Gynecol 1985, 66:769-772.
- 18.- Fairlie F, Pholloppe G, Mc. Laren M. Uterine activity in spontaneous Labor and maternal peripheral plasma prostaglandin E2 and F2 alfa metabolites J Perinat Med 1993, 21:35-42.
- 19.- Yacob T, Lloyd M, Harrison RF: Intracervical prostaglandin E2, 0.5 mg gel or tablet for cervical ripening and induction of labour with an unfavorable cervix?. J Obstet and Gynecol 1993, 13:167-170.
- 20.- Milliez J, Denis J, Touboul C: Two different regimens of preinduction ripening of the uterine cervix with prostaglandin E2: a randomized clinical study Eur J Obstet and Gynecol Reprod 1993, 50:163-168.
- 21.- Payne E, Reed MF, Cietak A: A comparison of prostaglandin E2 vaginal tablet with vaginal gel for ripening the unfavorable cervix and induction of labor J obstet and Gynecol 1993, 13:103-106.
- 22.- Largier DD, Rossellini AP, Lindow: Effect of intracervical Dinoprostone (prostaglandin E2) gel administration on fetal umbilical artery dipler waveforms J Obstet and Gynecol 1992, 12:390-393.
- 23.- Lyndrop J, Weber T, Legarth J: Prediction of mode of delivery and "Dis FIL score" following induction of labor by local PGE2 Eur J Obstet Gynecol Reproduc 1993, 52:11-19.
- 24.- Valle GO, Adair CD, Sánchez R: Cervical ripening in women with previous cesarean deliveries Inter J Gynecol Obstet 1994, 47:17-21.