



## Isosorbide y dinoprostona en inducción del trabajo de parto

Gustavo Romero-Gutiérrez\*, Oscar Eduardo Bernal González\*\*, Ana Lilia Ponce-Ponce de León\*\*\*

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

**Antecedentes:** los generadores de óxido nítrico, como el dinitrato de isosorbide, pueden ser una alternativa para imitar los efectos de la traducción de señales de los mecanismos que llevan a la maduración cervical, sin afectar la contractilidad uterina.

**Objetivo:** comparar el dinitrato de isosorbide y la dinoprostona en la inducción del trabajo de parto en embarazo a término.

**Material y método:** ensayo clínico controlado, cegado, en el que se estudiaron 66 pacientes que se dividieron en dos grupos iguales: a las del primero se les administraron 20 mg de dinitrato de isosorbide y a las del segundo 0.5 mcg de dinoprostona. En ambos grupos la aplicación del medicamento fue por vía vaginal, con intervalo de 6 h y 3 dosis como máximo. Para determinar la existencia o no de actividad uterina y excluir las alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal se realizó un estudio cardiotocográfico y una exploración vaginal para evaluar las condiciones cervicales y determinar el índice de Bishop a las 0, 6 y 12 horas.

**Resultados:** no hubo diferencias entre los grupos en las determinaciones de presión arterial media, frecuencia cardiaca materna, frecuencia cardiaca fetal y valoración de Bishop registradas a las 6 y 12 horas posteriores al tratamiento. El tiempo de trabajo de parto fue  $20.7 \pm 1.8$  h en las mujeres a quienes se aplicó dinoprostona y  $16.3 \pm 1.4$  h en las mujeres que recibieron dinitrato de isosorbide ( $p=0.032$ ). El costo fue mayor en las pacientes con dinoprostona (\$560 vs \$12 pesos, respectivamente,  $p=0.001$ ). No hubo diferencia entre los grupos en: frecuencia de líquido meconial ( $p=1.000$ ), vía de nacimiento por cesárea ( $p=0.918$ ), Apgar al minuto ( $p=0.764$ ) y 5 minutos ( $p=0.294$ ) y alta de la paciente con hijo sano ( $p=1.000$ ).

**Conclusiones:** el dinitrato de isosorbide se asocia con menor duración del trabajo de parto comparado con la dinoprostona. No existe diferencia en la evolución materno-fetal con la aplicación de cualquiera de estos fármacos.

**Palabras clave:** dinitrato de isosorbide, dinoprostona, inducción del trabajo de parto.

### ABSTRACT

**Background:** it has been suggested that nitric oxide generators, such as isosorbide dinitrate, may be an alternative to mimic the effects of signal transduction mechanisms leading to cervical ripening, without affecting uterine contractility

**Objective:** to compare the isosorbide dinitrate and dinoprostone for induction of labor in term pregnancy.

**Material and methods:** in a randomized controlled blinded clinical trial, we studied 66 patients divided into 2 groups: 33 patients were given 20 mg of isosorbide dinitrate and to the other 33 were administered 0.5 mcg of dinoprostone; in both groups the drugs were administered vaginally each 6 h and at maximum 3 times. It was carried out a cardiotocographic study in order to determine the presence or absence of uterine activity and to exclude disorders of the fetal heart frequency; it was performed a vaginal examination to assess cervical conditions determining the Bishop score at 0, 6 and 12 h.

**Results:** there were no differences between the groups in the determinations of mean arterial pressure, maternal heart frequency, fetal heart frequency and Bishop score registered at 6 y 12 h followed the drugs administration. The time of delivery was  $20.7 \pm 1.8$  h in the group of women treated with dinoprostone; and  $16.3 \pm 1.4$  h in women treated with isosorbide dinitrate ( $p=0.032$ ). The cost was higher in women treated with dinoprostone (\$560 vs \$12, respectively,  $p=0.001$ ). There was no difference between the groups related to: frequency of meconium stained liquid ( $p=1.000$ ), mode of delivery by caesarean section ( $p=0.918$ ), Apgar score at 1 minute ( $p=0.764$ ) and 5 minutes ( $p=0.294$ ) and mother discharged with healthy baby ( $p=1.000$ ).

**Conclusions:** the isosorbide dinitrate is associated with lower duration of labor compared with dinoprostone. There was no difference in the maternal-fetal outcome by using whatever drug.

**Key words:** isosorbide dinitrate, dinoprostone, induction of labor

### RÉSUMÉ

**Contexte:** générateurs de monoxyde d'azote, tels que le dinitrato d'isosorbide peut être une alternative à imiter les effets des mécanismes de transduction du signal conduisant à la maturation cervicale sans affecter la contractilité utérine.

**Objectif:** comparer les dinoprostone et le dinitrato d'isosorbide pour l'induction du travail dans la grossesse à terme.

**Matériel et méthode:** étude clinique contrôlée, en aveugle, qui a étudié 66 patients divisés en deux groupes égaux: lors de la première ont reçu 20 mg de dinitrate d'isosorbide et de 0,5 mcg dinoprostone seconde. Dans les deux groupes a été la demande de drogue par voie vaginale, avec un intervalle de 6 heures et 3 doses maximum. Pour déterminer la présence ou l'absence de l'activité utérine et d'exclure des modifications du rythme cardiaque foetal, un CTG étude et un examen vaginal pour évaluer les conditions de col de l'utérus et de déterminer le score de Bishop aux heures 0, 6 et 12.

**Résultats:** Il n'y avait pas de différences entre les groupes dans les mesures de la pression artérielle moyenne, fréquence cardiaque, la mère et du foetus d'évaluation de la fréquence cardiaque de l'évêque qui s'élevait à 6 et 12 heures après le traitement. Le temps de travail était de  $20,7 \pm 1,8$  h chez les femmes qui ont terminé dinoprostone et  $16,3 \pm 1,4$  h chez les femmes qui ont reçu le dinitrate d'isosorbide ( $p = 0,032$ ). Le coût était plus élevé chez les patients atteints dinoprostone (560 vs 12 pesos, respectivement,  $p = 0,001$ ). Il n'y avait aucune différence entre les groupes: la fréquence de méconium ( $p = 1,000$ ), accouchement par césarienne ( $p = 0,918$ ), d'Apgar à une minute ( $p = 0,764$ ) et à 5 minutes ( $p = 0,294$ ) et de patients à haut avec des enfants en bonne santé ( $p = 1,000$ ).

**Conclusions:** dinitrate d'isosorbide a été associée à une durée plus courte du travail comparativement à dinoprostone. Il n'y a pas de différence dans le développement foeto-maternelle à la demande de chaque médicament.

**Mots-clés:** dinitrate d'isosorbide, dinoprostone, l'induction du travail.

## RESUMO

**Antecedentes:** geradores de óxido nítrico, tais como dinitrato de isossorbida, pode ser uma alternativa para imitar os efeitos dos mecanismos de transdução de sinal levando a maturação cervical, sem afetar a contratilidade uterina.

**Objetivo:** comparar dinoprostona e dinitrato de isossorbida para indução do parto em gravidez a termo.

**Material e método:** ensaio clínico controlado, cego, que estudaram 66 pacientes divididos em dois grupos iguais: na primeira foram injetados 20 mg de dinitrato de isossorbida e 0,5 mcg dinoprostona segundo. Em ambos os grupos a aplicação da droga foi entregue na vagina, com um intervalo de seis horas e 3 doses máximas. Para determinar a presença ou ausência de atividade uterina e para excluir alterações na frequência cardíaca fetal, um CTG de estudo e um exame vaginal para avaliar as condições do colo do útero e determinar o índice de Bishop em horas 0, 6 e 12.

**Resultados:** não houve diferenças entre os grupos nas medidas da pressão arterial média, frequência cardíaca, avaliação taxa materna e fetal do coração do bispo gravado em 6 e 12 horas após o tratamento. O tempo de trabalho foi de  $20,7 \pm 1,8$  h em mulheres que completaram dinoprostona e  $16,3 \pm 1,4$  h em mulheres que receberam dinitrato de isossorbida ( $p = 0,032$ ). O custo foi maior nos pacientes com dinoprostona (560 vs 12 pesos, respectivamente,  $p = 0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos: a frequência de meconio ( $p = 1,000$ ), parto por cesariana ( $p = 0,918$ ), Apgar de um minuto ( $p = 0,764$ ) e 5 minutos ( $p = 0,294$ ) e paciente de alto com crianças saudáveis ( $p = 1,000$ ).

**Conclusões:** dinitrato de isossorbida foi associado com menor duração do trabalho, em comparação com dinoprostona. Não há diferença no desenvolvimento materno-fetal com a aplicação de uma ou outra droga.

**Palavras-chave:** dinitrato de isossorbida, dinoprostona, indução do parto.

\* Ginecoobstetra perinatólogo. Director de Educación e Investigación.

\*\* Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

\*\*\* Maestría en Epidemiología y Administración en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Gineco-Pediatría número 48, León, Guanajuato. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Gustavo Romero-Gutiérrez. Hospital de Gineco-Pediatría número 48, primer piso. Instituto Mexicano del Seguro Social. Fuego 216, colonia Jardines del Moral, León 37160, Guanajuato. Correo electrónico: gustavo.romerog@imss.gob.mx  
Recibido: 11 de agosto 2010. Aceptado: 31 de marzo 2011.

Este artículo debe citarse como: Romero-Gutiérrez G, Bernal-González OE, Ponce-Ponce de León AL. Isosorbide y dinoprostona en inducción del trabajo de parto. Ginecol Obstet Mex 2011;79(5):285-291.

**E**l trabajo de parto se induce cuando no se desencadena espontáneamente y se busca que el nacimiento sea por vía vaginal en las mejores condiciones perinatales y, sobre todo, cuando la continuación del embarazo implica un riesgo para la madre o el feto. El mecanismo que regula la maduración cervical durante el parto sigue sin conocerse por completo; sin embargo, últimamente se ha sugerido que el óxido nítrico puede tener participación en este proceso. El óxido nítrico lo sintetiza la L-arginina por la sintetasa del óxido nítrico, que es un poderoso vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, neurotransmisor y mediador decisivo de la citotoxicidad de los macrófagos y de la apoptosis.<sup>1</sup>

Los cambios que suceden durante la maduración cervical se caracterizan por disminución de la concentración de colágena, consecutiva a la síntesis incrementada de enzimas que degradan el tejido conectivo y las metaloproteinasas de matriz extracelular.<sup>2</sup> Ya que el óxido nítrico induce la síntesis de metaloproteinasas de matriz extracelular, éste puede ser el mecanismo para la degradación de colágena durante el proceso de maduración cervical.<sup>3</sup>

Hace poco se recomendó realizar la inducción del trabajo de parto en forma ambulatoria debido a sus ventajas en relación con los costos hospitalarios; sin embargo, aún existen dudas respecto a su seguridad. En este sentido, la aplicación vaginal de donadores del óxido nítrico (mononitrato y dinitrato de isosorbide) puede ser una alternativa promisoria debido a sus ventajas de no producir hiperestimulación uterina.<sup>4</sup>

Prevalece la controversia respecto a la utilidad de los derivados del óxido nítrico en la inducción del trabajo de parto; por ejemplo, Wolfler y sus colaboradores<sup>5</sup> refieren que no existen diferencias en cuanto al tiempo de inicio de la inducción y el momento del parto cuando se administra mononitrato de isosorbide o placebo. Bollapragada y su grupo<sup>6</sup> tampoco encontraron acortamiento del intervalo que va desde la admisión hospitalaria hasta el parto; sin embargo, sí hubo mejor calificación de la evaluación de Bishop en pacientes a quienes se les aplicó mononitrato de isosorbide. En un estudio efectuado en el Reino Unido se reportó que el intervalo entre la inducción del trabajo de parto y el nacimiento fue más largo en las mujeres a quienes se aplicó mononitrato de isosorbide.<sup>7</sup> En otro estudio de costo-efectividad, Eddama y sus colaboradores tampoco encontraron diferencia en el costo, al comparar el mononitrato de isosorbide con placebo.<sup>8</sup>

En una investigación realizada en Suecia,<sup>9</sup> sí encontraron mejor maduración cervical en mujeres a quienes se les administró mononitrato de isosorbide, aunque refieren que la mayoría tuvo efectos colaterales, no se encontró ningún efecto adverso fetal o materno que requiriera alguna medicación específica o realización de cesárea de urgencia. En otro estudio realizado en el Cairo, Egipto,<sup>10</sup> se reportó menor intervalo entre la inducción y el parto en mujeres a quienes se les aplicó mononitrato de isosorbide, y además refieren que no hubo diferencia entre el número de cesáreas y los resultados perinatales. Similarmente en un estudio realizado en mujeres con embarazo de 41 semanas Rameez y su grupo<sup>11</sup> encontraron que el mononitrato de

isosorbide es efectivo para inducir la maduración cervical y el porcentaje de cesáreas en comparación con los controles fue similar.

En otro estudio efectuado en mujeres con embarazo de 42 semanas, Bullarbo y sus colaboradores<sup>12</sup> evaluaron la eficacia, seguridad y aceptabilidad del mononitrato de isosorbide utilizado en forma ambulatoria para inducir el trabajo de parto; los autores encontraron mayor porcentaje de mujeres que entraron en trabajo de parto a las 24 horas después de la aplicación del medicamento en relación con las controles, sólo se encontró como efecto secundario cefalea y no se registraron otros efectos colaterales: rash cutáneo, náuseas, vómitos, hipotensión y taquicardia; los investigadores concluyen que el mononitrato de isosorbide es efectivo, seguro y bien tolerado para inducir la maduración cervical en forma ambulatoria.

Debido a estos resultados controversiales es necesario determinar la utilidad de los derivados de isosorbide en la inducción del trabajo de parto en embarazos de término. En nuestro medio no existen estudios que hayan evaluado la utilidad de este medicamento, comparado con la prostaglandina E2 (dinoprostona), que es el patrón de referencia para la atención de pacientes que requieren inducción del trabajo de parto.

La finalidad de este estudio fue comparar el dinitrato de isosorbide y la dinoprostona en la inducción del trabajo de parto en embarazo a término.

## MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico, controlado, con asignación al azar cegada en el que se estudiaron las pacientes que ingresaron para atención obstétrica a la Unidad Médica de Alta Especialidad número 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, del 1 de febrero al 31 de agosto de 2009, con diagnóstico de embarazo a término e indicación de inducción del trabajo de parto. El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación y las pacientes aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes embarazadas con indicaciones obstétricas para interrupción del embarazo de término como 41 semanas y 6 días; embarazo con producto único; presentación cefálica e índice de Bishop menor de 6.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con fetos con sufrimiento fetal agudo; desproporción céfalo-pélvica;

alergia al isosorbide o a la dinoprostona; pacientes cardíopatas; con placenta previa; mujeres con oligohidramnios con índice de líquido amniótico menor de 5; con cesárea previa o mujeres con ruptura prematura de membranas.

Los criterios de eliminación fueron: mujeres con datos incompletos o que decidieron abandonar el estudio sin terminar el esquema completo de medicamentos.

Los datos recabados fueron: edad materna (en años); semanas de gestación; medición basal y a las 6 y 12 horas de las siguientes variables hemodinámicas: presión arterial media, calculada tomando en cuenta la presión sistólica, sumada a la multiplicación de la presión diastólica por 2 y dividido todo el numerador entre 3, (en mmHg), frecuencia cardiaca materna, frecuencia cardiaca fetal y valoración del índice de Bishop. Debido a que no se ha asociado el uso de dinitrato de isosorbide con las alteraciones de la contractilidad uterina como polisistolia o hipersistolia, esta variable no fue evaluada.

Para valorar la evolución materna y neonatal se recabaron los siguientes datos: número de dosis empleadas; costo del tratamiento (en pesos). La inducción de trabajo de parto se determinó mediante el tiempo de duración del trabajo de parto (considerado desde el inicio del borramiento y la dilatación hasta la expulsión del producto) (en horas); presencia o ausencia de líquido meconial; si la vía de nacimiento fue por cesárea o parto; Apgar al minuto y a los 5 minutos; si el neonato ingresó o no a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), y alta de la madre con hijo sano.

Mediante el proceso de aleatorización con tablas de números aleatorios se asignaron las pacientes a dos grupos; el grupo A incluyó a las mujeres tratadas con dinoprostona y el grupo B pacientes tratadas con dinitrato de isosorbide. El estudio fue doble ciego debido a que las pacientes y la persona que realizó la medición de las variables no supieron qué medicamento se les aplicó. Previo a la administración del fármaco se realizó un trazo cardiotocográfico para determinar la presencia o ausencia de actividad uterina y excluir las alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal como signo de sufrimiento fetal.

A las pacientes del grupo A se les administraron 0.5 mcg de dinoprostona y a las mujeres del grupo B 20 mg de dinitrato de isosorbide; en ambos grupos la aplicación del medicamento fue por vía vaginal con intervalo de 6 h y 3 dosis como máximo. Una vez alcanzado un índice de Bishop mayor de 9 se inició la inducción del trabajo de

parto con oxitocina a 2 mUI/minuto con incremento cada 30 minutos de 1 mL UI/min. En caso de no haber modificaciones cervicales se interrumpió el embarazo por vía abdominal por considerarse inducción fallida.

### Análisis estadístico

Los datos se registraron en hojas especiales y se vaciaron en una base de datos para su tabulación y análisis. El análisis se realizó mediante cálculos de valores porcentuales, estadística descriptiva que incluyó media y error estándar; para comparar los promedios de duración del trabajo de parto, se utilizó t de Student no pareada y para comparar proporciones se utilizó la ji al cuadrado o prueba exacta de Fisher. Se asignó un nivel de alfa de 0.05.

### RESULTADOS

Se estudiaron 66 mujeres que se dividieron en dos grupos iguales (33). La edad global del grupo de estudio fue de  $25.7 \pm 0.6$  años, con límites de 16 y 42 años. El promedio de embarazos fue de  $2.2 \pm 0.2$  con límites de 1 y 11. El promedio de semanas de gestación fue de  $40.2 \pm 0.1$  con límites de 37 y 41 semanas.

En la comparación de las características basales entre los grupos no se encontró diferencia en edad materna ( $p=0.344$ ), semanas de gestación ( $p=0.056$ ), frecuencia cardiaca materna ( $p=0.704$ ) y frecuencia cardiaca fetal ( $p=0.573$ ); pero sí la hubo en la presión arterial media ( $p=0.030$ ) y la valoración de Bishop ( $p=0.003$ ). Cuadro 1.

Al realizar el seguimiento de las variables hemodinámicas entre los dos grupos a las 6 y 12 h hubo diferencia entre la presión arterial media a las 6 h ( $p=0.001$ ) pero no existió en el resto de las variables hemodinámicas, que incluyeron: presión arterial media a las 12 h ( $p=0.890$ ), frecuencia cardiaca materna a las 6 ( $p=0.179$ ) y 12 h ( $p=0.142$ ), frecuencia cardiaca fetal a las 6 ( $p=0.211$ ) y 12 h ( $p=0.214$ ) y valoración de Bishop a las 6 ( $p=0.181$ ) y 12 h ( $p=0.903$ ). Cuadro 2.

La evolución materna y neonatal se muestra en el Cuadro 3, en donde se observa que las variables significativas fueron: mayor tiempo de trabajo de parto en las mujeres que recibieron dinoprostona (20 h vs 16 h, respectivamente,  $p=0.032$ ) y mayor costo en las pacientes a quienes se administró dinoprostona \$560.00, comparado con \$12.00 en las mujeres tratadas con dinitrato de iso-

**Cuadro 1.** Características basales entre los grupos (media aritmética ± EE)

Variable	Grupo A (Dinoprostona)	Grupo B (Isosorbide)	p
Edad materna (años)	25.0 ± 0.8	26.3 ± 0.1	0.344
Semanas de gestación	39.9 ± 0.2	40.5 ± 0.2	0.056
Presión arterial media (mmHg)	87.3 ± 1.4	83.0 ± 1.3	0.030
Frecuencia cardíaca materna	77.9 ± 0.8	78.5 ± 1.2	0.704
Frecuencia cardíaca fetal	143 ± 1.4	144 ± 1.2	0.573
Bishop	2.8 ± 0.1	2.1 ± 0.1	0.003

EE: Error estándar

**Cuadro 2.** Seguimiento de variables hemodinámicas entre los dos grupos a las 6 y 12 h (media aritmética ± EE)

Variable	Grupo A (Dinoprostona)	Grupo B (Isosorbide)	p
Presión arterial media a las 6 horas	87.6 ± 1.3	80.0 ± 1.4	0.001
Presión arterial media a las 12 horas	87.2 ± 1.7	87.8 ± 4.3	0.890
Frecuencia cardíaca materna a las 6 horas	78.6 ± 0.7	77.5 ± 1.9	0.179
Frecuencia cardíaca materna a las 12 horas	79.6 ± 0.6	77.6 ± 1.1	0.142
Frecuencia cardíaca fetal a las 6 horas	143 ± 1.3	141 ± 1.4	0.211
Frecuencia cardíaca fetal a las 12 horas	143 ± 1.3	141 ± 1.1	0.214
Bishop a las 6 horas	4.4 ± 0.5	5.4 ± 0.5	0.181
Bishop a las 12 horas	4.9 ± 0.6	4.8 ± 0.9	0.903

EE: Error estándar

sorbide ( $p=0.001$ ). El resto de las variables analizadas no fue significativo y fueron: número de dosis administradas ( $p=0.328$ ), líquido meconial ( $p=1.000$ ), vía de nacimiento por cesárea ( $p=0.918$ ), Apgar al minuto ( $p=0.764$ ), Apgar a los cinco minutos ( $p=0.294$ ), ingreso del neonato a la UCIN ( $p=1.000$ ) y alta de la madre con hijo sano ( $p=1.000$ ).

## DISCUSIÓN

El tiempo de trabajo de parto fue menor en las mujeres a quienes se aplicó dinitrato de isosorbide. Igual sucedió en un estudio reciente realizado por Abdellah y sus colaboradores,<sup>13</sup> quienes reportaron cuatro horas de diferencia en el intervalo entre el inicio del trabajo de parto y el nacimiento del feto. A diferencia de nuestro estudio, ellos compararon mononitrato de isosorbide con misoprostol, que es otra prostagladina muy prescrita para inducción del parto.

En nuestras pacientes, las características basales fueron similares en ambos grupos, y sólo la presión arterial media y el índice de Bishop fueron mayores en las mujeres que recibieron dinoprostona; sin embargo, durante las horas posteriores al seguimiento no hubo diferencia en estas variables entre los grupos. Por esto, ninguno de estos medicamentos influye directamente en la calificación de Bishop o en la presión arterial media.

De la misma manera, durante el seguimiento posterior a la aplicación de los medicamentos, las variables hemodinámicas no fueron diferentes en uno y otro grupo. Este resultado concuerda con lo reportado por Nicoll y su grupo,<sup>14</sup> que refiere algunos cambios hemodinámicos maternos, pero sin significado clínico en mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide para inducción del trabajo de parto.

En la evaluación de los síntomas colaterales no se registraron casos de cefalea o palpitaciones. Al respecto,

**Cuadro 3.** Evolución materna y neonatal en los grupos de estudio [media aritmética ± EE; n (%)]

Variable	Grupo A (Dinoprostona)	Grupo B (Isosorbide)	P
Número de dosis empleadas	2.6 ± 0.1	2.0 ± 0.1	0.328
Costo (pesos)	560 ± 36	12 ± 0.9	0.001
Tiempo de trabajo de parto (horas)	20.7 ± 1.8	16.3 ± 1.4	0.032
Líquido meconial	7 (21.2)	6 (18.1)	1.000
Vía de nacimiento por cesárea	22 (66.6)	15 (45.4)	0.918
Apgar al minuto	7.8 ± 0.1	7.8 ± 0.2	0.764
Apgar a los 5 minutos	8.9 ± 0.03	8.9 ± 0.2	0.294
Ingreso a UCIN	0 (0)	0 (0)	1.000
Alta con hijo sano	33 (100)	33 (100)	1.000

EE: Error estándar; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

Ekerhovd y su grupo,<sup>9</sup> en un estudio realizado en Suecia, encontraron más episodios de cefalea y palpitaciones en las pacientes que recibieron mononitrato de isosorbide que quienes recibieron placebo; sin embargo, ninguna mujer requirió medicamentos para aminorar o eliminar los síntomas.

Los resultados perinatales fueron muy favorables y prácticamente no hubo complicaciones derivadas del dinitrato de isosorbide, lo que concuerda con lo reportado por otros autores,<sup>9,10,12</sup> que no refieren complicaciones neonatales significativas.

Por lo que se refiere al costo de los tratamientos, si bien el número de dosis fue similar en ambos grupos, debido al costo intrínseco de cada medicamento se observó una gran diferencia en el costo entre ambos grupos, que fue en promedio de \$548.00. Esto no ha sido reportado y sería una justificación muy atractiva para indicar dinitrato de isosorbide en pacientes susceptibles de inducción del trabajo de parto. Sin embargo, es necesario un estudio específico de costo-beneficio para determinar la repercusión económica del uso cotidiano del dinitrato de isosorbide en la inducción del trabajo de parto.

Se requieren más estudios enfocados al riesgo-beneficio y con evaluación de la repercusión económica para recomendar el dinitrato de isosorbide en la práctica clínica.

## CONCLUSIONES

El dinitrato de isosorbide acorta el periodo de trabajo de parto sin efectos adversos maternos o fetales. Se requieren más estudios enfocados al riesgo-beneficio y evaluación

del efecto económico de la recomendación del dinitrato de isosorbide en la práctica clínica.

## REFERENCIAS

1. de Pace V, Chiosi G, Facchinetto F. Clinical use of nitric oxide donors and L-arginine in obstetrics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:569-579.
2. Osmers RG, Adelmann-Grill BC, Rath W, Stuhlsatz HW, Kunz W. Biochemical events in cervical ripening dilatation during pregnancy and parturition. *J Obstet Gynaecol (Tokyo)* 1995;21:185-194.
3. Trachtman H, Futtrweit S, Singhal P. Nitric oxide modulates the synthesis of extracellular matrix proteins in cultured rat mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;6:120-125.
4. Rath WH. Outpatient induction-how safe. *J Perinat Med* 2009;37:461-467.
5. Wolfler MM, Faccinetti F, Venturini P, Huber A, et al. Induction of labor at term using isosorbide mononitrate simultaneously with dinoprostone compared to dinoprostone treatment alone: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1617-1622.
6. Bollapragada SS, MacKenzie F, Norrie JD, Eddama O, et al. Randomised placebo-controlled trial of outpatient (at home) cervical ripening with isosorbide mononitrate (IMN) prior to induction of labor - clinical trial with analyses of efficacy and acceptability. The IMOP study. *BJOG* 2009;116:1185-1195.
7. Osman I, MacKenzie F, Norrie J, Murray HM, et al. The "PRIM" study: a randomized comparison of prostaglandin E2 gel with the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1012-1021.
8. Eddama O, Petrou S, Schroeder L, Bollapragada SS, et al. The cost-effectiveness of outpatient (at home) cervical ripening with isosorbide mononitrate prior to induction of labour. *BJOG* 2009;116:1196-1203.
9. Ekerhovd E, Bullarbo M, Andersch B, Norstrom A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate

- for cervical ripening at term: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1692-1697.
- 10. Habib SM, Emam SS, Saber AS. Outpatient cervical ripening with nitric oxide donor isosorbide mononitrate prior to induction of labor. Int J Gynaecol Obstet 2008;101:57-61.
  - 11. Rameez MF, Goonewardene IM. Nitric oxide donor isosorbide mononitrate for pre-induction cervical ripening at 41 weeks' gestation: A randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res 2007;33:452-456.
  - 12. Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, Granstrom L, et al. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 2007;196:50.e 1-5.
  - 13. Abdellah MS, Hussien M, Aboalhassan A. Intravaginal administration of isosorbide mononitrate and misoprostol for cervical ripening and induction of labour: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2010 Jun 26 (Epub ahead of print).
  - 14. Nicoll AE, Mackenzie F, Greer IA, Norman JE. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics. Am J Obstet Gynecol 2001;184:958-964.