

Efecto del mononitrato de isosorbide a nivel cervical para inducción de trabajo de parto en pacientes con embarazo de término

Edgar Alain Becerra Márquez,* Gilberto Ramírez López**

RESUMEN

Introducción: La maduración cervical se refiere al reblandecimiento del cérvix como una característica anatómica necesaria para la progresión del trabajo de parto. Los fármacos más comunes para ello son las prostaglandinas sintéticas como el misoprostol. En los últimos años el uso de fármacos donadores de óxido nítrico reportados como facilitadores de la maduración cervical ha adquirido gran importancia. Los donadores de óxido nítrico incrementan el estado proinflamatorio e inducen la producción de prostaglandinas F2a. **Objetivo:** Determinar la eficacia del mononitrato de isosorbide en la inducción al trabajo de parto con embarazo de término en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México. **Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo y descriptivo con diseño de cohorte. Se incluyeron pacientes elegidas entre el 1 de septiembre y el 31 de diciembre de 2014 con Bishop inicial menor de seis puntos, embarazo de término y primigestas del Servicio de Urgencias y Hospitalización. A cada paciente se le aplicó mononitrato de isosorbide 20, 40 y 60 mg vía vaginal cada ocho horas con una exploración vaginal, previa aplicación, para determinar el índice de Bishop actual. **Resultados:** Se incluyeron 25 pacientes. El promedio de edad fue de 19.9 años. 72% presentó un Bishop inicial mayor de nueve puntos. Todas ellas con embarazo de término. 20% de las pacientes mostró una maduración cervical con 20 mg de mononitrato de isosorbide. La vía de resolución por parto se presentó en 68% de las pacientes. **Conclusiones:** La maduración cervical resultante después del uso de mononitrato de isosorbide es adecuada y eleva el puntaje del índice de Bishop, según los resultados de este estudio, obteniendo un mayor número de partos vaginales.

Palabras clave: Isosorbide, Inducción de trabajo de parto, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: Cervical ripening refers to the softening of the cervix as a necessary anatomical feature for the progression of labor. The most common drugs for this are synthetic prostaglandins such as misoprostol. In recent years the use of nitric oxide donors drugs reported as facilitators of cervical ripening has become important. The nitric oxide donors increases the proinflammatory state and induce the production of F2a prostaglandins. **Objective:** To determine the efficacy of isosorbide mononitrate in the induction of labor with term pregnancy in the Hospital of Gynecology and Obstetrics of Mother and Child Institute of the State of Mexico. **Material and methods:** Observational, prospective and descriptive study with cohort design. Patients chosen between September 1 and December 31, 2014 with initial Bishop less than six points, term pregnancy and first time pregnant from the Emergency and Hospitalization Department were included. To each patient was applied isosorbide mononitrate 20, 40 and 60 mg vaginally every eight hours with a vaginal examination, upon application, to determine current Bishop index. **Results:** 25 patients were included. The average age was 19.9 years. 72% had an initial Bishop index higher than nine points. All of them with term pregnancy. 20% of patients showed a cervical ripening with 20 mg of isosorbide mononitrate. The route of resolution by childbirth delivery occurs in 68% of patients. **Conclusions:** The resulting cervical ripening after use of isosorbide mononitrate is adequate and raises the score of Bishop index, according to the results of this study, obtaining a greater number of vaginal deliveries.

Key words: Isosorbide, induction of labor, pregnancy.

* Especialista en Ginecología y Obstetricia. Exresidente del Hospital de Ginecología y Obstetricia.

** Especialista en Ginecología y Obstetricia. Jefe de Urgencias del Hospital de Ginecología y Obstetricia.

INTRODUCCIÓN

El cérvix humano normal está compuesto principalmente de colágeno 85-90% y 10-15% de músculo liso, mide aproximadamente de 3 a 3.5 cm de longitud. El tejido conectivo extracelular son moléculas predominantes de colágeno tipo 1 y 3, están intercaladas por una cantidad de moléculas como glucosaminoglucanos, proteoglucanos, ácido hialurónico, dermatán sulfato y heparán sulfato.¹

El estroma muestra una matriz extracelular principalmente de colágena tipo I y III. El colágeno tipo IV se encuentra en células musculares lisas y paredes de los vasos. La fibronectina y elastina están también dispuestas entre las fibras de colágena, entre la interfase de corion y la decidua que son utilizadas como prueba para predecir el trabajo de parto.²

La integridad de la estructura del cérvix es la pieza clave para un embarazo normal, en cambio las anomalías de la estructura cervical están asociadas a parto pretérmino.³ Los cambios cervicales son inducidos por citoquinas, la síntesis enzimática de óxido nítrico, prostaglandinas y hormonas como progesterona, relaxina y estrógeno. Las propiedades mecánicas del tejido cérvix provienen de la matriz extracelular y la relación entre los constituyentes bioquímicos de la matriz extracelular y las propiedades mecánicas del estroma.⁴

La remodelación cervical ocurre en los embarazos normales antes del trabajo de parto y podemos clasificarla en dos fenómenos principales: la primera fase es el reblandecimiento cervical y la segunda es la maduración cervical. Sin embargo, estas fases son con fines de investigación a nivel de la matriz extracelular, ya que en la clínica debe manejarse con mucho cuidado esta terminología porque puede confundirse el «reblandecimiento cervical» con «maduración cervical», que en la práctica hablamos del mismo fenómeno.^{5,6}

Por lo que la maduración cervical se refiere al reblandecimiento del cérvix como un paso necesario para la progresión del trabajo de parto a los cambios en la estructura cervical que son evaluados con la escala de Bishop.^{5,7}

Debe valorarse el inicio de un agente farmacológico o mecánico para la maduración cervical si el índice de Bishop es igual o menor de seis puntos. Los fármacos más comunes para la inducción de trabajo de parto son las prostaglandinas sintéticas como la dinoprostona (PGE2) y misoprostol (PGE1), los cuales han demostrado su eficacia para lograr la dilatación cervical, siendo la PGE2 la que tiene aprobación para su uso obstétrico. Las Guías NICE 2011 están basadas en múltiples ensayos con mujeres con cuello desfavorable, todos los regímenes de prostaglandinas E2 vaginales son efectivos y mejoran las condiciones cervicales, reducen el uso de oxitocina y la presencia de tinción meconial cuando se les compara con placebo o ausencia de tratamiento; no obstan-

te, también a todos ellos se les asoció a hiperestimulación uterina. La PGE1 y PGE2 deben usarse de forma cautelosa, ya que farmacológicamente tienen una alta tasa de incidencia de provocar hiperestimulación a nivel del miometrio produciendo hipertonía uterina, taquisistolia y alteraciones fetales, por lo que su uso es exclusivamente hospitalario y con estrecha monitorización del binomio.^{2,6}

Por lo tanto, un agente que no tenga actividad a nivel del miometrio uterino, sería el ideal para el uso de pacientes hospitalizadas y extra hospitalarias. Väisänen-Tommiska demostró en 2005 la efectividad del misoprostol como liberador de óxido nítrico en mujeres embarazadas y el papel del ON, en los últimos años el uso de fármacos donadores de óxido nítrico (ON) ha adquirido gran importancia. La maduración cervical es compleja y son muchos los factores que actúan en la remodelación del tejido, en particular del proceso inflamatorio. En resumen, la vasodilatación, los macrófagos, la invasión de neutrófilos, la liberación de metaloproteínas de la matriz (MMP) y el fenómeno de apoptosis en conjunto juegan un papel determinante en este proceso.⁸

El óxido nítrico interviene en muchos de estos mecanismos, por ejemplo los donadores de óxido nítrico incrementan el estado proinflamatorio por la expresión local de citoquinas, en especial interleucina 8. Un paso necesario en la degradación de colágena son las MMP, el ON puede inducir a la producción de MMP-1 y posiblemente la MMP-9.⁹

Aunado a lo anterior, los donadores de ON inducen la producción de prostaglandinas principalmente F2a, en consecuencia, sustancias que pueden actuar como donadores de ON a nivel cervical pueden también inducir modificaciones cervicales. Históricamente se han estudiado muchos esquemas de donadores de ON que incluyen mononitrato y dinitrato de isosorbide, nitroprusiato de sodio, trinitrato de glicerol administrado vaginalmente con diferentes dosis.¹⁰

Los datos del uso de donadores de óxido nítrico para inducción de trabajo de parto y terminación de embarazos del primer trimestre han arrojado resultados contradictorios e inconclusos a nivel mundial.

En todo el mundo se hacen esfuerzos para disminuir la tasa de cesáreas debido a la alta morbilidad y mortalidad que existe para la madre y el feto en torno a la operación cesárea. Por ello, el parto por vía vaginal constituye uno de los actos obstétricos más importantes cuando las condiciones materno-fetales son viables y favorables para este desenlace. La maduración cervical implica cambios en la estructura y bioquímica del tejido conectivo, denominado disolución de las fibras de colágena, disminución del dermatán sulfato e incremento en el ácido hialurónico y contenido de agua. La maduración cervical se logra por una disminución en la cantidad de colágeno y por cambios en la sustancia fundamental. Se habla de la maduración cervical para referirse a la fase previa del trabajo de parto en la que cambian las

características del cuello uterino (consistencia, posición, borramiento, longitud y permeabilidad). Los maduradores cervicales son componentes de la inducción que se emplean en casos en los que el cuello es desfavorable para facilitar el borramiento y la dilatación cuando aún no se ha instalado el trabajo de parto. Está demostrado que el parto vaginal conlleva menor índice de morbilidad y mortalidad materno fetal que el parto por cesárea, así como menor costo-beneficio.¹⁰⁻¹³

En la Guía de Práctica Clínica SSA-218-09 inducción del trabajo de parto en el segundo nivel se menciona que «la inducción del trabajo de parto consiste en desencadenar los fenómenos fisiológicos del mismo después de las 20 semanas de gestación para reproducir lo más fielmente posible el parto normal y espontáneo, estimulando artificialmente las contracciones uterinas que conducen al borramiento y dilatación del cuello uterino y al nacimiento».¹⁰

De lo anterior se destaca la referencia que hace la guía sobre la estimulación al útero y las contracciones del miometrio, asimismo se recomienda el uso de prostaglandinas sólo como madurador cervical para la inducción de trabajo de parto, pues tienen una amplia variedad de efectos adversos materno fetales, ya que desencadenan actividad uterina. Por este motivo su empleo debe vigilarse estrechamente.

La inducción del parto electiva comparada con el manejo expectante de 37 a 40 semanas de gestación sin ninguna indicación médica se asoció a mayor incidencia de parto vaginal instrumentado y a menor incidencia de cesárea (NICE 2011).

Puesto que la inducción del parto es una conducta no carente de riesgos, ésta deberá realizarse con la gestante ingresada y con la previsión de los medios adecuados para la finalización inmediata del embarazo, si la evolución así lo precisara.¹¹ Se considera cérvix favorable para resolución del trabajo de parto cuando sus características clínicas corresponden a un Bishop mayor de seis, con un éxito de 80 a 85%.¹³

Las condiciones del cérvix constituyen un factor muy importante para la resolución del parto por vía vaginal porque cuanto menor sea la puntuación del índice de Bishop, las posibilidades de éxito en la inducción de parto son menores. La principal indicación para inducir el trabajo de parto son los embarazos prolongados en más de la mitad de los casos y aproximadamente de 5 a 10% de las mujeres excederá los 294 días (42 semanas).¹⁰

Cuando se plantea la inducción del parto, debe informarse a la madre con claridad sobre la naturaleza del método de inducción y de la importancia que tiene para ella y su hijo, intentando explicar sus beneficios y sus riesgos. La inducción del parto debe ser, en lo posible, una experiencia grata y la madre debe considerarla como una contribución positiva para asegurar su salud y la de su hijo.

La aplicación local (cervical y vaginal) de prostaglandinas no puede considerarse, en el sentido es-

tricto, un método de inducción del parto, aunque en ocasiones puede desencadenarlo. Se trata de una práctica cuyo objetivo primordial es la maduración cervical y se desvía, por tanto, del objetivo de este apartado. Su uso como agente para la inducción del parto debe restringirse al área de partos y su administración debe hacerse siempre con bomba de infusión y con monitorización de la frecuencia cardíaca fetal y de las contracciones uterinas. Cada hospital debería disponer de un protocolo escrito sobre la preparación, administración y vigilancia de la utilización de oxitocina. Si después de 12 horas no se ha alcanzado una dilatación de 2-3 cm con dinámica uterina adecuada, la mayoría de los autores consideran que se trata de un fracaso de inducción y se inclinan por la práctica de cesárea.^{9,10}

Los donadores de óxido nítrico como el mononitrato de isosorbide (IMN) y trinitrato de glicerol han demostrado su eficacia como inductores de trabajo de parto provocando modificaciones cervicales sin causar contracciones uterinas por reajuste de la colágena cervical y sustancias extracelulares de la matriz. En contraste con las prostaglandinas, los donadores de óxido nítrico inhiben la actividad uterina y promueven el aumento de flujo sanguíneo al útero.¹⁴

Diversos autores han realizado investigaciones que demuestran la eficacia y seguridad del uso de ISMN administrado vaginalmente. La mayoría de los estudios clínicos que utilizan donadores de óxido nítrico para maduración cervical emplean presentaciones creadas para la administración vía oral.¹⁴⁻¹⁹

Bullardo, Habib y Bollapragada^{15,20,21} en trabajos por separado, doble ciego con placebo control utilizando ISMN como modificador cervical en pacientes no hospitalizadas obtuvieron distintos resultados. Agarwal²² realizó un estudio aleatorizado, placebo control con 200 pacientes extra hospitalizadas con embarazo post-término obteniendo buenos resultados sin efectos adversos o secundarios maternos, ni alteraciones uterinas o fetales y comentó que el mononitrato de isosorbide (ISMN) es liberador de óxido nítrico con un proceso lento, el cual es más efectivo en mujeres multíparas.

Bates²³ llevó a cabo un estudio aleatorizado en 23 pacientes para medir los niveles séricos de mononitrato de isosorbide con dosis de 20 y 40 mg respectivamente administradas a 11 y 12 pacientes por vía vaginal en fondo de saco, encontrando el pico máximo a las dos horas, con una vida media de alrededor de cinco horas. Se observó una diferencia marcada en la disminución de la presión arterial materna con la dosis de 40 mg por vía vaginal. Se sugiere un intervalo de seis horas para la administración por vía vaginal.

No hay estudios suficientes sobre el uso y eficacia del mononitrato de isosorbide por vía vaginal como madurador cervical. El dinitrato de isosorbide tiene un comportamiento distinto al mononitrato en relación con el tiempo de acción y concentraciones plas-

máticas, así como algunos efectos secundarios que el mononitrato no presenta con tanta frecuencia debido a la diferencia en la producción de óxido nítrico.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la eficacia del mononitrato de isosorbide en la inducción al trabajo de parto con embarazo de término en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México y el resultado de la inducción posterior a la aplicación de mononitrato de isosorbide valorada con la escala de Bishop de acuerdo con la dosis de ISMN, desde 20 mg dosis basal, cuando el índice de Bishop es menor de seis puntos y después de ocho horas, previa evaluación con Bishop menor de seis puntos 20 mg más y posterior a ocho horas 20 mg más para sumar 60 mg respectivamente en quienes lo requieran.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

Se incluyeron pacientes del Hospital de Ginecología y Obstetricia seleccionadas del Servicio de Urgencias y Hospitalización con embarazos de término confirmado con feto único, en presentación cefálica, con índice de Bishop menor de seis puntos (*Cuadro I*), con indicación de inducción al trabajo de parto y sin contraindicaciones para la inducto-conducción del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México en el periodo del 1 de septiembre al 31 de diciembre de 2014. Se realizó un muestreo no probabilístico, por oportunidad y secuencial, no aleatorizado que incluyó pacientes con embarazo de término confirmado, con feto único; con frecuencia cardíaca fetal documentada por un medio no electrónico o por Doppler; con presentación cefálica e indicación para inducción de trabajo de parto, con índice de Bishop de 0; ausencia de patología materno-fetal y ausencia de desproporción céfalo-pélvica y/o macrosomía fetal. No se incluyeron pacientes alérgicas a los donadores de óxido nítrico principalmente isosorbide o sus derivados ni pacientes con antecedentes de cardiopatía materna. Se excluyeron pacientes con efectos secundarios que ameritan interrumpir el esquema de medicación o pacientes que indican interrupción del embarazo

por vía abdominal. El protocolo fue autorizado por el Comité Local de Enseñanza, Investigación, Capacitación y Ética del Hospital.

Se solicitó consentimiento informado y firmado a cada paciente. Antes de la aplicación del mononitrato de isosorbide se evaluaron los signos vitales maternos tales como presión arterial sistémica, frecuencia cardíaca materna, frecuencia respiratoria, evaluación del estado general materno, el estado basal cervical valorado con índice de Bishop y el estado cardíaco fetal, así como rastreo sonográfico para valoración de líquido amniótico.

El fármaco utilizado fue mononitrato de isosorbide (Monocorat de laboratorios Armstrong) en tabletas de 20 mg, se aplicó en fondo de saco posterior con una dosis inicial (DI, 0 horas) de 20 mg vía vaginal; a las ocho horas se hace una nueva evaluación cervical (índice de Bishop), si el puntaje de Bishop es menor de siete puntos se aplica la segunda dosis de mononitrato de isosorbide 20 mg vaginal y se efectúa otra evaluación en ocho horas con una nueva valoración vaginal para el cálculo del índice de Bishop y aplicación de la tercera y última dosis si así lo requiere la paciente.

La maduración cervical se consideró fallida cuando la paciente no presentó condiciones cervicales adecuadas con base en un índice de Bishop menor de seis puntos después de la aplicación de tres dosis de mononitrato de isosorbide de 20 mg o/a 24 horas de iniciado el protocolo y se consideró satisfactoria cuando las condiciones cervicales fueron adecuadas con un índice de Bishop mayor de siete puntos en cualquiera de las evaluaciones, ya sea a las ocho, 16 o 24 horas de iniciado el protocolo y con la dosis establecida.

Se realizó el análisis de los resultados y datos de forma estadística descriptiva con la utilización del software SPSS.

RESULTADOS

En total se incluyeron 25 pacientes con un rango de edad de 16 a 27 años, una media de 19.9 y una desviación estándar de ± 2.6 años. De acuerdo con el rango de edad, las pacientes se dividieron en tres grupos, de 15 a 19 años, de 20 a 24 años y de 25 a 29 años. La edad presentó una distribución bimodal,

www.medigraphic.org.mx

Cuadro I. Índice de Bishop. Sistema de puntuación de Bishop para la evaluación de la inducibilidad.⁷

Puntuación:	0	1	2	3
Altura (con relación a las espinas ciáticas)	-3	-2	-1, 0	+1, +2
Borramiento (%)	0-30	40-50	60-70	80
Consistencia	Firme	Medio	Blando	-
Dilatación (cm)	Cerrado	1-2	3-4	5-6
Posición	Posterior	Intermedio	Anterior	-

de 20 a 21 años, quizá porque haber tenido un primer embarazo era un requisito para ingresar al estudio. En el *cuadro II* se describe la frecuencia y el porcentaje de las pacientes por grupos de acuerdo con el rango de edad materna cuyo mayor porcentaje corresponde a 20-24 años con 48% (n = 12); sin embargo más de 90% de las pacientes es menor de 24 años, lo cual se explica por las características de nuestra población con respecto a la edad del primer embarazo y también se debe a que sólo se incluyeron en el estudio a mujeres primigestas. El grupo con el rango de edad de 25 a 29 años es el menos homogéneo, ya que sólo cuenta con dos pacientes y los grupos de 15 a 19 años y de 20 a 24 años son muy similares en relación con la cantidad de 11 y 12 pacientes respectivamente.

Cuadro II. Frecuencia y porcentaje de pacientes por grupos de edad materna.

Grupos de edad materna	Número de pacientes	Porcentaje
15-19 años	11	44.0
20-24 años	12	48.0
25-29 años	2	8.0

Cuadro III. Evaluación inicial de las pacientes con el índice de Bishop.

Índice de Bishop	Frecuencia	Porcentaje acumulado
0	5	20.0
1	4	36.0
2	7	64.0
3	4	80.0
4	3	92.0
5	2	100.0
Total	25	

En la primera evaluación del estado cervical, antes de la aplicación del medicamento, todas las pacientes mostraron un índice de Bishop menor de cinco puntos; no obstante, en la evaluación inicial 80% de las pacientes observó un índice de Bishop de tres puntos o menos (*Cuadro III*). Más de 60% de las pacientes presentó un índice de Bishop menor de dos puntos, por lo que las pacientes incluidas en el estudio en su mayoría tenían un cérvix formado y cerrado, lo que se considera desfavorable. Solamente 20% (n = 5) de las pacientes mostró un índice de Bishop de 4 y 5 puntos (3 y 2 pacientes respectivamente).

Con respecto a la evaluación de la eficacia en los tres grupos de edad materna valorada por las condiciones cervicales como desfavorables para las pacientes sin efectividad de mononitrato de isosorbide, es decir índice de Bishop menor de seis puntos y condiciones cervicales favorables para las pacientes en las que el mononitrato de isosorbide fue efectivo (independientemente de los miligramos de mononitrato de isosorbide), el grupo de edad materna en el cual las condiciones cervicales no eran favorables con un porcentaje mayor fue de 15 a 19 años con 16% (n = 4) y de los grupos de edad materna con cérvix favorable en los que la efectividad del mononitrato de isosorbide fue mayor con una respuesta clínica de 40% (n = 10) de las pacientes pertenece al grupo de edad materna de 20 a 24 años (*Cuadro IV*).

En relación con los resultados globales de la inducción en las pacientes después de la aplicación del fármaco; independientemente del número de dosis de isosorbide, (20 mg n = 5; 40 mg n = 12; 60 mg n = 8), 72% de las pacientes (n = 18) presentó un cérvix favorable para conducción del trabajo de parto después de la aplicación del mononitrato de isosorbide (*Cuadro V*).

Hay un grupo de cinco pacientes que tuvieron una respuesta favorable a nivel cervical, con 20 mg de ISMN y mostraron un índice de Bishop de 10 puntos a las ocho horas de aplicada la primera dosis, lo que representa 20% de las pacientes sometidas al protocolo y 48% (n = 12) tuvo una respuesta favorable a la dosis de 40 mg ISMN.

De las 18 pacientes que presentaron un índice de Bishop mayor de 7, sólo una paciente tuvo resolución

Cuadro IV. Evaluación de la efectividad del mononitrato de isosorbide en relación con los grupos de edad de las pacientes.

Grupos de edad materna	No efectividad de ISMN		Efectividad de ISMN	
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje
15-19 años	4	16	7	28
20-24 años	2	8	10	40
25-29 años	1	4	1	4
Total	7	28	18	72

del embarazo por cesárea secundaria a taquicardia fetal y circular de cordón a cuello (*Cuadro VI*), es decir, aunque la respuesta al medicamento fue adecuada, la indicación de cesárea fue por una causa fetal.

DISCUSIÓN

La indicación para inducción de trabajo de parto es más común cada día en la práctica obstétrica, de acuerdo con estudios recientes se tiene una frecuencia que va de 9.5 a 33.7%, dependiendo del país y la población estudiada. En cualquier caso debe justificarse correctamente la indicación, la edad gestacional y método, a fin de establecer la relación riesgo-beneficio con base en los antecedentes y en el caso muy particular de cada paciente.

En este estudio el uso de la valoración propuesta por Bishop permite establecer, sobre todo en pacientes multíparas (*Cuadro I*), un pronóstico aproximado en la evolución de la paciente cuando hablamos de trabajo de parto. Asimismo, nos permite diferenciar entre cérvix favorables y desfavorables para el trabajo de parto. Es decir, cuando el índice de Bishop es menor de tres la tasa de éxito es 50-55%, con un índice de 4-6, 80-85% y con puntuaciones mayores de siete el éxito se sitúa entre 95-99%.

Dentro de los métodos farmacológicos los agentes disponibles para la maduración cervical e inducción de trabajo de parto incluyen prostaglandinas, mifepristona, oxitocina y relaxina; cada una con indicaciones, características y contraindicaciones específicas.

Con el presente estudio, demostramos la eficacia de agentes donadores de óxido nítrico, específicamente de mononitrato de isosorbide, el cual presenta

una tasa muy baja de efectos adversos en el universo de pacientes, con una paciente que presentó cefalea intensa que cedió con analgésicos intravenosos.

Romero-Gutiérrez y cols.²⁴ utilizaron en 2011 dinitrato de isosorbide como agente donador de óxido nítrico y demostraron un tiempo promedio de 16.3 horas en el trabajo de parto. Sin embargo, en la investigación antes mencionada no se hace énfasis en el efecto a nivel cervical a diferencia de este estudio, en el cual se comprobó la eficacia en 20% de las pacientes con la primera dosis de mononitrato de isosorbide de 20 mg. Por otra parte, el presente trabajo es el único en el que se utiliza mononitrato de isosorbide aplicado a población mexicana, demostrando que es efectivo para lograr una maduración cervical adecuada para el trabajo de parto.

No se encontraron diferencias anatómicas macroscópicas a nivel cérvico-vaginal, por ejemplo alteraciones müllerianas como tabique vaginal o cervical en ninguna de las pacientes.

CONCLUSIONES

El mononitrato de isosorbide es efectivo como madurador cervical en los embarazos a término, por lo que puede utilizarse como un fármaco en la inducción de trabajo de parto. Asimismo acorta el periodo de trabajo de parto sin efectos adversos materno-fetales de importancia.

Los resultados perinatales evaluados con la escala de Apgar en las pacientes a quienes se aplicó mononitrato de isosorbide fueron buenos en todas las pacientes, ya que el resultado menor de Apgar fue de siete puntos.

Del total de embarazos la mayoría se resolvió por vía vaginal con 17 casos, cinco partos en las primeras ocho horas.

Sin embargo, se requieren futuros estudios enfocados al riesgo-beneficio y evaluación en la práctica clínica con un número mayor de pacientes.

RECOMENDACIONES

En la actualidad los lineamientos sobre control prenatal e inducción de trabajo de parto están destinados a la disminución de la morbilidad y mortalidad materno-

Cuadro V. Resultado de la inducción posterior a 24 horas aplicada a la primera dosis de mononitrato de isosorbide.		
Condiciones cervicales	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Desfavorable	7	28
Favorable	18	72

Cuadro VI. Estado cervical después de aplicado el mononitrato de isosorbide y la modalidad de solución del embarazo.			
Modalidad de parto	Resultado de la inducción		Total
	Desfavorable	Favorable	
Parto vaginal	0	17	17
Cesárea	7	1	8
Total	7	18	25

fetal. De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, el uso de mononitrato de isosorbide como agente donador de óxido nítrico para inducción de trabajo de parto es efectivo y seguro, principalmente porque no tiene efectos en la actividad uterina y no es necesaria una monitorización fetal electrónica continua. Aunque no es uno de los objetivos de este estudio, podemos mencionar que el costo-efectividad comparado con las prostaglandinas es menor, por lo que su uso es más accesible; el precio unitario de mononitrato de isosorbide es de seis pesos cada tableta y de misoprostol 100 pesos, es decir más de 16 veces el costo de mononitrato de isosorbide.

Nuestros resultados en la población del Hospital de Ginecología y Obstetricia sirven como antecedente para llevar a cabo estudios con una mayor cantidad de pacientes y con diferentes antecedentes gineco-obstétricos, por ejemplo pacientes con cesárea previa y criterios para inducción de parto; o su empleo en pacientes extra hospitalarias, lo que disminuye más aún los días de estancia en el hospital.

Esperamos que el uso de mononitrato de isosorbide como madurador cervical sea útil para disminuir el índice de embarazos prolongados y con ello el riesgo de muerte fetal intrauterina por esta causa, así como para aumentar el número de embarazos inducidos, ya sea de forma electiva o terapéutica con la finalidad de lograr un mayor número de nacimientos por vía vaginal.

BIBLIOGRAFÍA

- Myers KM, Paskaleva AP, Huose M, Socrate S. Mechanical and biochemical properties of human cervical tissue, *Acta Biomater*, 2008; 4 (1): 104-116.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery, *N Engl J Med*, 1996; 334 (9): 567-572.
- Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth, *JAMA*, 2001; 286 (11): 1340-1348.
- Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts, *Semi Reprod Med*, 2007; 25 (1): 69-79.
- Read CP, Word RA, Ruscheinsky MA, Timmons BC, Mahndroo MS. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice, *Reproduction*, 2007; 134 (2): 327-340.
- Sennström MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmström A, Bryström B, Endréson et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines, *Mol Hum Reprod*, 2000; 6 (4): 375-381.
- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction, *Obstet Gynecol*, 1964; 24: 266-268.
- Szczesny W, Kjøllesdal M, Karlsson B, Nielsen S. Bishop score and the outcome of labor induction with misoprostol, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006; 85 (5): 579-582.
- Keirse MJ. Prostaglandins in pre-induction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med*, 1993; 38 (1 Suppl.): 89-100.
- McCarthy FP, Kenny LC. Induction of labor: review, *Obstet Gynecol Rep Med*, 2010; 21 (1): 1-6.
- Consejo de Salubridad General, Guía de Práctica Clínica SS-218-09. Inducción del trabajo de parto en el segundo nivel de atención. México, 2012. URL Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/218_SSA_09_TDP/GPC_218-09_Induccion_Trabajo_de_PartovEVR.pdf
- Mandrizzato G, Alfievic, Chervenak A, Heinonen S, Levane M, Salvesen K et al. Guidelines for the management of post-term pregnancy, *J Perinat Med*, 2010; 38 (2): 111-119.
- Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labor for improving birth outcomes for women at or beyond term, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 6: CD004945. doi: 10.1002/14651857.CD004945.pub3.
- Norman J. Nitric oxide and the myometrium, *Pharmacol Ther*, 1996; 70 (2): 91-100.
- Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, Granström L, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction post-term: a randomized controlled study, *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196 (1): 50.e1-5.
- Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Potential efficacy of nitric oxide for cervical ripening in pregnancy at term, *Int J Gynecol Obstet*, 2000; 71 (3): 217-219.
- Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term, *Obstet Gynecol*, 2000; 96 (4): 549-553.
- Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term, *Int J Gynecol Obstet*, 2002; 78 (2): 139-145.
- Sharma Y, Kumar S, Mittal S, Misra R, Dadhwal V. Evaluation of glyceryl trinitrate, misoprostol, and prostaglandin E2 gel for pre-induction cervical ripening in term pregnancy, *J Obstet Gynaecol Res*, 2005; 31 (3): 210-215.
- Habib SM, Emam SS, Saber AS. Outpatient cervical ripening with nitric oxide donor isosorbide mononitrate prior to induction of labor, *Int J Gynecol Obstet*, 2008; 101 (1): 57-61.
- Bollapragada SS, MacKenzie F, Norrie JD, Eddama O, Petrou S, Reid M et al. Randomised placebo-controlled trial of outpatient (at home) cervical ripening with isosorbide mononitrate (IMN) prior to induction of labour-clinical trial with analyses of efficacy and acceptability. The IMOP study, *BJOG*, 2009; 116 (9): 1185-1195.
- Agarwal K, Batra A, Batra A, Dabral A, Agganwal A. Evaluation of isosorbide mononitrate for cervical ripening prior to induction of labor for postdated pregnancy in an outpatient setting, *Int J Gynecol Obstet*, 2012; 118 (3): 205-209.
- Bates CD, Nicoll AE, Mullen AB, Mackenzie F, Thomson AJ, Norman JE. Serum profile of isosorbide mononitrate after vaginal administration in the third trimester, *BJOG*, 2003; 110 (1): 64-67.
- Romero-Gutiérrez G, Bernal GOE, Ponce-Ponce de León AL. Isosorbide y dinoprostona en inducción del trabajo de parto, *Ginecol Obstet Mex*, 2011; 79 (5): 285-291.

Correspondencia:

Dr. Gilberto Ramírez López

Hospital de Ginecología y Obstetricia
Instituto Materno Infantil del Estado de México.
Paseo Toluca s/n esquina Puerto de Palos,
Col. Isidro Fabela, 50170, Toluca, México.
E-mail: gil_15@hotmail.com