

**INDUCCIÓN CON PROSTAGLANDINA E2 FRENTE A OXITOCINA
INTRA VENOSA Y FRENTE A CONDUCTA EXPECTANTE EN GESTANTES
CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**



EVA MARÍA MARTÍNEZ LOPERA



Eva María Martínez Lopera
Granada, octubre 2010

TESIS DOCTORAL
Inducción Con Prostaglandina E2 Frente a Oxitocina Intravenosa y
Frente a Conducta Expectante en Gestantes con Rotura Prematura de
Membranas



Directores: María Carmen Padilla Vinuesa, Milagros Cruz Martínez,
Jesús Florido Navío

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Eva María Martínez Lopera
D.L.: GR 1973-2011
ISBN: 978-84-694-1150-6

“La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio”

Gregorio Marañón (1887-1960)

A **Sergio**

por el apoyo durante estos años

A mi **madre**

gracias a la cual aprendí
el difícil arte del Power Point.

A mi **padre**

por sus ideas originales
y por transmitirme ese toque literario.

AGRADECIMIENTOS

A Carmen Padilla por ofrecerme la oportunidad de realizar una tesis y con ello profundizar en el mundo de la Obstetricia. Por haberme enseñado tantas cosas durante los años transcurridos, en el campo de la clínica y de la vida.

A Milagros Cruz por su inestimable ayuda y su constancia. Por haberme enseñado a tener paciencia y a buscar siempre la perfección.

A Jesús Florido por su colaboración y ayuda prestada, desde el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Granada.

A Amanda Rocío por su paciente colaboración en el método estadístico y por ofrecerme su tiempo y su ayuda. Por ser mi talismán y confidente en ocasiones.

A Rosa, Olga y María Jesús por las duras horas pasadas en la sala de documentación.

A todos los profesionales de la Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario San Cecilio, por formarme como ginecóloga y por su ayuda durante la fase de trabajo de campo.

A la Fundación Hospital Clínico por concederme la ayuda para la realización de la tesis doctoral.

CARMEN PADILLA VINUESA DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA PROFESORA ASOCIADA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que Eva María Martínez Lopera, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de TESIS DOCTORAL cuyo título es: **``INDUCCIÓN CON PROSTAGLANDINA E2 FRENTE A OXITOCINA INTRAVENOSA Y FRENTE A CONDUCTA EXPECTANTE EN GESTANTES CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS``**. El trabajo quedó finalizado con máximo aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para la obtención del grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal.

Granada, octubre de 2010

MILAGROS CRUZ MARTÍNEZ DOCTORA EN MEDICINA Y
CIRUGÍA PROFESORA ASOCIADA DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que Eva María Martínez Lopera, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de TESIS DOCTORAL cuyo título es: **``INDUCCIÓN CON PROSTAGLANDINA E2 FRENTE A OXITOCINA INTRAVENOSA Y FRENTE A CONDUCTA EXPECTANTE EN GESTANTES CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS``**. El trabajo quedó finalizado con máximo aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para la obtención del grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal.

Granada, octubre de 2010

JESÚS FLORIDO NAVÍO PROFESOR TITULAR DE OBSTETRICIA
Y GINECOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que Eva María Martínez Lopera, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de TESIS DOCTORAL cuyo título es: **``INDUCCIÓN CON PROSTAGLANDINA E2 FRENTE A OXITOCINA INTRAVENOSA Y FRENTE A CONDUCTA EXPECTANTE EN GESTANTES CON ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS``**. El trabajo quedó finalizado con máximo aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para la obtención del grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal.

Granada, octubre de 2010

ÍNDICE

I INTRODUCCIÓN.....	1
1) Estructura, desarrollo, histogénesis y funciones metabólicas del amnios.....	3
2) Cambios fisiológicos previos al parto.....	7
3) Indicaciones de la maduración cervical.....	9
4) Valoración de las condiciones antes de la maduración cervical.....	12
5) Métodos utilizados para la maduración cervical a lo largo de la historia.....	14
5.1 Métodos mecánicos.....	14
5.2 Otros métodos.....	17
6) Rotura prematura de membranas (RPM). Morbilidad materno-fetal y justificación del tratamiento antibiótico.....	23
7) Métodos de inducción más utilizados en la actualidad. Comparación de su efectividad. Discusión entre la inducción inmediata y diferida.....	33
II HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	51
III MATERIAL Y MÉTODO CLÍNICO.....	55
IV MÉTODO ESTADÍSTICO.....	59
V DISEÑO DEL ESTUDIO.....	63

VI CONSIDERACIONES ÉTICAS Y SEGURIDAD DEL PACIENTE.....	69
VII RESULTADOS.....	73
1. Estudio de la homogeneidad de la muestra.....	81
1.1 Distribución de las gestantes en los diferentes grupos de estudio.....	81
Figura 1. Distribución de las pacientes en los tres grupos de estudio.....	81
1.2 Distribución de las gestantes por edad materna.....	82
Tabla I. Distribución de la edad materna en los tres grupos de estudio....	82
1.3. Distribución de las gestantes por edad gestacional.....	82
Tabla II. Distribución de la edad gestacional en los tres grupos de estudio.....	82
1.4 Distribución de las gestantes según paridad.....	83
Tabla III. Distribución porcentual para la paridad en los tres grupos de estudio.....	83
Figura 2. Distribución porcentual para la paridad en los tres grupos de estudio.....	84
1.5 Distribución de las gestantes según el índice de Bishop basal y estudio del mismo por grupos comparados dos a dos.....	85
Tabla IV. Comparación del índice de Bishop basal (al ingresar en la Unidad de Obstetricia) para los tres grupos de estudio.....	86
Tabla V. Índice de Bishop basal en los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos: Control vs Oxitocina.....	87
Tabla VI. Índice de Bishop basal en los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos: Control vs Dinoprostona.....	88
2. Estudio de la efectividad de la maduración cervical.....	89

2.1. Distribución de las gestantes según el índice de Bishop al llegar a la sala de partos y estudio del mismo por grupos comparados dos a dos.....	89
Tabla VII a. Índice de Bishop al ingresar en la sala de partos para los diferentes grupos de estudio.....	90
Tabla VII b. Índice de Bishop mínimo y máximo al ingresar en la sala de partos para los diferentes grupos de estudio.....	91
Tabla VIII. Índice de Bishop al ingresar en la sala de partos para los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos. Dinoprostona vs Oxitocina.....	91
2.2. Motivo del traslado de la paciente a la sala de partos.....	92
Tabla IX. Distribución porcentual del motivo de traslado de la paciente a la sala de partos palos tres grupos.....	93
Tabla X. Distribución porcentual del motivo de traslado de la paciente a la sala de partos en ambos grupos de inducción.....	94
Figura 3. Distribución porcentual del motivo de traslado de la paciente a la sala de partos palos tres grupos.....	95
2.3 Análisis del tiempo medio en horas de permanencia de la paciente en la sala de partos para los tres grupos de estudio.....	96
Tabla XI Duración media en horas de la estancia en la sala de partos para los tres grupos.....	97
Figura 4 Duración media en horas de la estancia en la sala de partos para los tres grupos.....	97
Tabla XII Análisis de la varianza (ANOVA) para la estancia media en la sala de partos en los tres grupos.....	98
Tabla XIII Test de comparaciones múltiples para la estancia media en la sala de partos en los tres grupos.....	98

2.4 Análisis del tiempo medio en horas de bolsa rota hasta el expulsivo en los tres grupos de estudio.....	99
Tabla XIV Tiempo medio en horas de bolsa rota desde el ingreso hasta el expulsivo en los tres grupos.....	100
Figura 5 Tiempo medio en horas de bolsa rota desde el ingreso hasta el expulsivo en los tres grupos.....	100
Tabla XV Análisis de la varianza (ANOVA) del tiempo medio en horas de bolsa rota desde el ingreso hasta el expulsivo en los tres grupos.....	101
Tabla XVI Test de comparaciones múltiples para el tiempo medio en horas de bolsa rota desde el ingreso hasta el expulsivo en los tres grupos.....	101
2.5 Estudio del modo de terminación del parto en los tres grupos de estudio.....	102
Tabla XVII Modo de terminación del parto en los tres grupos de estudio.....	103
Figura 6 Modo de terminación del parto en los tres grupos de Estudio.....	104
Tabla XVIII Chi cuadrado para el modo de terminación del parto en los tres grupos de estudio.....	105
2.6 Análisis del motivo de terminación mediante cesárea en los tres grupos de estudio.....	105
Tabla XIX Motivo de terminación mediante cesárea en cada grupo.....	106
Tabla XX Terminación mediante cesárea por fracaso de inducción en cada grupo.....	107
3. Estudio del bienestar materno.....	107

3.1 Estudio de la necesidad de analgesia epidural en la sala de partos y comparación de la misma por grupos dos a dos.....	107
Tabla XXI Requerimiento de analgesia epidural en los tres grupos.....	108
Tabla XXII Necesidad de analgesia epidural en los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos.....	109
Figura 7 Necesidad de analgesia epidural en los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos.....	110
3.2 Aparición de fiebre intraparto o postparto inmediato en los tres grupos de estudio.....	110
Tabla XXIII Aparición de fiebre intraparto o postparto en los tres grupos de estudio.....	111
Figura 8 Aparición de fiebre intraparto o postparto en los tres grupos de estudio.....	112
3.3 Aparición de hemorragia puerperal inmediata y necesidad de alumbramiento manual en los tres grupos de estudio.....	113
Tabla XXIV Incidencias maternas intraparto/postparto en los tres grupos de estudio.....	113
4. Estudio del bienestar fetal.....	114
4.1 Estudio del índice de Apgar al minuto y a los cinco minutos en los tres grupos de estudio.....	114
Tabla XXV Índice del test de Apgar al minuto para los tres grupos de estudio.....	114
Tabla XXVI Índice del test de Apgar a los cinco minutos para los tres grupos de estudio.....	115
4.2 Estudio del pH de arteria y vena umbilical tras el parto en los tres grupos de estudio.....	116

Tabla XXVII pH de arteria y vena del cordón umbilical del recién nacido en los tres grupos de estudio.....	117
Tabla XXVIII Distribución de las pacientes con pH menor de 7,20 en arteria y/o vena umbilical.....	118
Tabla XXIX Análisis de la varianza (ANOVA) para el pH de arteria y vena del cordón umbilical del recién nacido en los tres grupos de estudio.....	119
4.3 Necesidad de ingreso del recién nacido en la Unidad de Cuidados Intensivos o en la Unidad de cuidados Intermedios en los tres grupos de estudio.....	119
Tabla XXX Distribución porcentual para el resultado perinatal en los tres grupos de estudio.....	121
Figura 9 Distribución porcentual para el resultado perinatal en los tres grupos de estudio.....	122
Tabla XXXI Distribución porcentual para las alteraciones de la FCF y el líquido teñido en ambos grupos de inducción.....	123
VIII DISCUSIÓN.....	125
IX CONCLUSIONES.....	149
X BIBLIOGRAFÍA.....	153

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos
- **ANOVA:** análisis de la varianza
- **APP:** amenaza de parto pretérmino
- **ARN:** ácido ribonucleico
- **ARNm:** ácido ribonucleico mensajero
- **BHCG-b:** gonadotropina coriónica humana fracción beta
- **°C:** grados centígrados
- **cc:** centímetros
- **cel/ml:** células por mililitro
- **CIR:** crecimiento intrauterino restringido
- **cm:** centímetros
- **cols:** colaboradores
- **CRH:** hormona liberadora de corticotropa
- **DE:** desviación estándar
- **DIP I:** desaceleración precoz de la frecuencia cardiaca fetal
- **DIP II:** desaceleración tardía de la frecuencia cardiaca fetal
- **DPPNI:** desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta
- **e. coli:** escherichia coli
- **EGB:** estreptococo beta agalactiae
- **F:** F de Snedecor
- **g:** gramos
- **GL:** grados de libertad
- **h:** horas

- **HLA:** sistema de histocompatibilidad
- **HUSC:** Hospital Universitario San Cecilio
- **IGFBP:** factor de crecimiento similar a la insulina ligando de la proteína 1
- **IGF-1:** factor de crecimiento similar a la insulina
- **IL-6:** interleucina-6
- **IL-8:** interleucina-8
- **IMN:** mononitrato de isosorbide
- **mg:** miligramos
- **ml:** mililitros
- **MPC-1:** proteínas quimiotácticas que atraen monocitos uno
- **mcg/ml:** microgramos por mililitro
- **mm:** milímetros
- **mcg:** microgramos
- **N:** tamaño muestral
- **NS:** no significativo
- **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa
- **PAMG-1:** placenta alfa macroglobulina uno
- **PGE1:** prostaglandina E1
- **PGE2:** prostaglandina E2
- **RPM:** rotura prematura de membranas
- **RCTG:** registro cardiotocográfico
- **RNN:** Unidad de Cuidados Mínimos Neonatales
- **RNP:** Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales
- **S:** significativo
- **T^a:** temperatura

- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **UI/ml:** Unidades Internacionales por mililitro
- **vs:** versus

I. INTRODUCCIÓN

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

1) ESTRUCTURA, DESARROLLO, HISTOGÉNESIS Y FUNCIONES METABÓLICAS DEL AMNIOS

El amnios es una membrana resistente y firme pero a la vez flexible; es la membrana fetal que está en contacto con el líquido amniótico y es avascular. El amnios es el tejido que da mayor resistencia a la tracción de todas las membranas fetales para evitar una ruptura pretérmino de las mismas, por eso el desarrollo de sus componentes es fundamental para conseguir una gestación a término exitosa (1).

La división en cinco capas distintas fue descrita en 1962 por Bourne (2) La capa más interna está en contacto con el líquido amniótico y es una capa continua de células cúbicas derivada del ectodermo. Esta capa está unida a la capa acelular compacta a través de una membrana basal; principalmente esta segunda capa está compuesta por colágeno de tipo I, III y V. Más externamente se encuentra la capa derivada del mesodermo embrionario que consta de una fina línea de células mesenquimatosas semejantes a fibroblastos. En el amnios también podemos encontrar macrófagos dispersos. La capa más externa del amnios es la esponjosa que está contigua al corion liso. Los elementos de los que carece el amnios son las células musculares lisas, vasos sanguíneos y linfáticos y nervios.

Entre el embrión y el trofoblasto se crea un espacio cubierto por células pequeñas llamadas amniogénicas y que son precursoras del epitelio amniótico. Este amnios se puede identificar al séptimo u octavo día del desarrollo embrionario; al principio de su desarrollo el amnios es una vesícula diminuta que cubre la superficie dorsal del embrión. A medida

que aumenta de tamaño va englobando al embrión hasta rodearlo totalmente de tal modo que queda sumergido en el líquido amniótico (3).

La gran distensión del saco amniótico hace que éste se ponga en contacto con el corion liso. El amnios y el corion aunque están adheridos no lo harán del todo nunca de tal manera que incluso al término de la gestación pueden separarse con facilidad.

Las células epiteliales del amnios derivan del ectodermo fetal del disco embrionario y no por laminación del trofoblasto, por eso la expresión genética del HLA clase I en el amnios es más afín a las células del embrión que a las del trofoblasto.

Además de las células epiteliales que revisten la cara más interna del amnios, hay una capa de células mesenquimáticas similares a fibroblastos que probablemente también deriven del mesodermo embrionario. Durante la fase temprana de la embriogénesis, las células mesenquimatosas del amnios quedan adyacentes a la superficie basal del epitelio; por ello en este momento, el amnios se compone de dos capas con células epiteliales y mesenquimatosas por igual. Según se va desarrollando el amnios se deposita entre estas dos capas colágeno intersticial, constituyendo la capa compacta del amnios.

Al principio de la gestación las células epiteliales del amnios se reproducen mas rápido y al final de la gestación conforman un epitelio continuo e ininterrumpido. Éstas son las células más estudiadas en investigaciones sobre funciones del amnios; la región apical de cada célula

posee múltiples microvellosidades muy desarrolladas que cumplen las funciones de transferencia con el líquido amniótico. También tienen actividad metabólica con la síntesis del inhibidor tisular de la metaloproteinasa-I.

En cambio, las células mesenquimatosas están muy dispersas y quedan conectadas por una red fina de matriz extracelular, con aspecto de fibrillas largas y delgadas. Las células mesenquimáticas del estrato fibroblástico del amnios, son las responsables de las principales funciones amnióticas. En ellas se produce el colágeno que conforma la capa compacta del amnios, lo que confiere la mayor resistencia al amnios. También tiene capacidad para sintetizar citocinas (IL-6, IL-8) y proteínas quimiotácticas que atraen monocitos-1 (MCP-1); Su respuesta se ve incrementada como respuesta a toxinas bacterianas. El amnios replegado está fusionado al corion liso. El amnios placentario cubre la superficie fetal de la placenta y por eso se halla en contacto con la superficie adventicia de los vasos coriónicos, que atraviesan la placa coriónica y se ramifican dentro de los cotiledones. El amnios umbilical cubre el cordón umbilical (4).

Mathew Duncan en 1968 (3) halló que la decidua y el corion liso cedían bastante antes de que se rompiera el amnios como consecuencia de una tracción mantenida. Las membranas pueden extenderse hasta el doble de su tamaño durante el embarazo a expensas del amnios que es la más resistente. Esta capacidad del amnios se la confiere su capa compacta compuesta por fibras cruzadas de colágeno I y III sobre todo y en menor cantidad, los tipos V y VI.

Esta resistencia es debida a que el colágeno es la macromolécula principal en la mayoría de los tejidos conectivos. Así, el colágeno tipo I es el que más abunda en tejidos caracterizados por su resistencia a la tracción como los tendones y los huesos; el colágeno tipo III sirve para aumentar la extensibilidad de los tejidos y la resistencia a la tracción. Como en el amnios hay un poco de extensibilidad, puede ser que ésta sea aportada por el colágeno tipo III. Tanto el colágeno tipo I como el III son sintetizados por células mesenquimatosas (5).

En las células epiteliales amnióticas se expresa en grandes cantidades una proteína con gran afinidad por el cobre: la Metalotioneína. Parece que en mujeres fumadoras, el Cadmio inhalado a través del humo del cigarrillo, ingresa en el líquido amniótico y provoca un aumento en el nivel de esta proteína. Como resultado hay un déficit de Cobre y por ello una dificultad de las células mesenquimatosas para formar colágeno, lo que explica el mayor riesgo de rotura prematura de membranas en mujeres fumadoras (6, 7, 8).

Pero el amnios no es sólo una membrana de contención avascular, sino que transporta agua y solutos para mantener la homeostasis del líquido amniótico y produce péptidos vasoactivos, factores de crecimiento y citocinas. También parece que produce endotelina 1 (vasoconstrictora), la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (vasorrelajante), péptido natriurético cerebral y hormona liberadora de corticotropina (miorrelajantes). Estos péptidos vasoactivos pueden acceder a la superficie de los vasos coriónicos y por lo tanto modular así el flujo sanguíneo.

Después estas sustancias ingresan en el líquido amniótico donde quedan a disposición del feto (9, 10, 11).

2) CAMBIOS FISIOLÓGICOS PREVIOS AL PARTO

Aunque aún hoy día no son bien conocidos los mecanismos que desencadenan el parto, sí sabemos de la existencia de una serie de factores que están presentes en el inicio del mismo. Son mecanismos interrelacionados: los cambios hormonales, la mayor actividad de los receptores de oxitocina, la distensión del miometrio, la maduración fetal, la hormona liberadora de corticotropina y la liberación de prostaglandinas.

El hipotálamo del feto produce la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual estimula la producción de adenocorticotropa por la hipófisis actuando sobre la corteza suprarrenal y aumentando la liberación de glucocorticoides fetales (12,13).

La CRH también estimula la producción de prostaglandinas en el corion, amnios y decidua. Hay otros factores que también están implicados en la liberación de CRH como son la noradrenalina, la angiotensina II y la vasopresina. También cuando hay un déficit en el aporte sanguíneo placentario al feto (preclampsia, diabetes pregestacional, etc.) aumenta la producción de CRH (14, 15, 16).

Al final del embarazo, parece producirse un aumento de los estrógenos. Los estrógenos estimulan la producción de oxitocina en el

amnios, corion y decidua al final del embarazo. Además éste aumento de estrógenos favorece la síntesis de ARN mensajero de la oxitocina; por tanto los receptores de estrógenos pueden regular los receptores de oxitocina y estar relacionados así con el desencadenamiento del parto (12).

La oxitocina, al inducir contracciones uterinas tiene una acción directa sobre el miometrio y otra indirecta al favorecer la liberación de prostaglandinas por el amnios y la decidua. Incluso sólo con la producción fetal de oxitocina, en caso de que la materna no participara, podría desencadenarse el parto (12). Para ello los receptores de oxitocina van aumentando a lo largo de la gestación hasta alcanzar su máximo antes del parto. A dosis bajas la oxitocina es capaz de madurar el cervix, por lo que hay autores (17) que defienden el uso de dosis fisiológicas ya que dosis altas pueden bloquear los receptores de oxitocina temporalmente. Dichos receptores disminuyen después de una hora de exposición según la dosis empleada.

También es conocido que la dilatación cervical es debida a la degradación del colágeno del cervix con la implicación de la prostaglandina E2, los estrógenos y la progesterona; al final del embarazo hay una disminución de los receptores de estrógenos y progesterona lo que provoca un descenso en la concentración de colágeno y una mayor solubilidad del mismo debido a la acción de la pepsina. También en el cervix de la mujer gestante al final del embarazo, se incrementan los niveles de IGF-1 ARNm debido a los altos niveles de estrógenos y gestágenos circulantes y puede explicar el inicio de la degradación del colágeno cervical (12).

De las membranas fetales, el amnios es la principal productora de prostaglandinas. Libera grandes cantidades de ácido araquidónico que es el principal precursor para la producción de prostaglandinas. La prostaglandina E-2 es un potente vasodilatador. Aumenta la permeabilidad vascular en el cervix favoreciendo la llegada de neutrófilos al estroma. La interleukina 8 activa a los neutrófilos y éstos a su vez liberan colagenasa que degrada el colágeno favoreciendo la maduración cervical (16)

Estos cambios ocurren generalmente en el parto, por eso según Leppert (18), no se pueden achacar los mismos sólo a la acción de las contracciones uterinas. Es de sobra sabido que la inducción del parto tiene más posibilidades de éxito si el cervix tiene un Bishop favorable antes de comenzar, es decir un Bishop mayor de seis puntos (12).

3) INDICACIONES DE LA MADURACIÓN CERVICAL

Hay muchas situaciones en la práctica clínica diaria en las que consideramos que el feto se encuentra en una situación precaria en el útero o bien que la extracción del mismo disminuirá su morbimortalidad. En este momento, los obstetras debemos decidir si la extracción del feto se realizará mediante inducción del parto o mediante cesárea. La decisión está influenciada por las condiciones individuales de cada paciente como la situación obstétrica, la propia indicación de finalización de la gestación, el grado de bienestar materno-fetal, etc.

Uno de los factores más importantes a tener en cuenta es si disponemos o no en la actualidad de una metodología de inducción del parto que aporte unos beneficios reales.

La inducción consiste en la indicación de una serie de actuaciones tendentes a provocar de forma artificial, pero lo más fisiológicamente posible, que se desencadene el parto. También en la inducción del parto, ocurren los fenómenos propios del parto. Primero tiene lugar la maduración cervical y posteriormente se establecen los mecanismos que conforman el parto en si mismo. Por eso debemos considerar por separado la maduración cervical y la inducción del parto propiamente dicha.

No existe un método único de inducción y por eso hay que escoger el que mejor se adecue al grado de bienestar materno-fetal y a las condiciones obstétricas. A pesar de ello el porcentaje de cesáreas es elevado cuando se induce el parto, unas veces debido a la patología obstétrica (riesgo de pérdida del bienestar fetal, CIR, diabetes, preclampsia, etc.) y otras debido al fracaso de la técnica utilizada para inducir el parto (12).

Entre las indicaciones (12) de inducción tenemos:

- Médicas: Cuando la continuación del embarazo suponga un peligro para la madre o el feto.
 - Enfermedad hipertensiva del embarazo
 - Crecimiento intrauterino restringido

- Embarazo cronológicamente prolongado
 - Isoinmunización Rh.
 - Alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal
 - Enfermedades maternas graves que requieran la extracción fetal para realizar un tratamiento materno agresivo.
 - Colestasis gravídica.
 - Éxitus fetal
 - Rotura prematura de membranas amnióticas
- No médicas:
 - Distocias sociales como distancia al hospital desde el domicilio de la paciente
 - Patología fetal que debe ser tratada lo antes posible en un hospital de tercer nivel.

En cuanto a las contraindicaciones, existen algunas circunstancias que impiden la maduración cervical y la inducción, teniendo que optar por la realización de una cesárea electiva:

- Desproporción cefalopélvica demostrada
- Placenta previa
- Presentación fetal anómala
- Riesgo de pérdida del bienestar fetal
- Carcinoma invasor de cérvix
- Infección herpética activa
- Condilomatosis importante que obstruya el canal cervical

4) VALORACIÓN DE LAS CONDICIONES ANTES DE LA MADURACIÓN CERVICAL

El éxito o el fracaso de un mecanismo de inducción depende de algunos factores, por eso antes de la realización de una maduración cervical se deben tener en cuenta varios puntos como la indicación de la inducción, que no existan contraindicaciones para la misma, valoración del estado fetal y valoración del cérvix uterino.

Existen varios métodos para la valoración cervical, aunque el más utilizado es el descrito por Bishop, que evalúa el grado de maduración cervical basándose en la dilatación, el borramiento, la consistencia, la posición del cérvix centrado o no en la vagina y la altura de la presentación de la cabeza fetal.

TEST DE BISHOP				
PUNTUACIÓN	0	1	2	3
POSICIÓN CERVICAL	Posterior	Media	Centrado	
CONSISTENCIA	Dura	Media	Blanda	
BORRAMIENTO	3 cm	2 cm	1 cm	borrado
DILATACIÓN	0 cm	1-2 cm	3-4 cm	>4 cm
PLANO DE HODGE	Libre	I-II	III	IV

Cuando un cérvix no está maduro es más probable que la inducción no tenga éxito. Por eso se intenta establecer la mejor forma de maduración cervical previa a inducción del parto.

Fueron Calders y cols ⁽¹⁹⁾ quienes en 1974 introdujeron el concepto de maduración cervical. Así, dependiendo de la puntuación en el test de Bishop, se valora realizar maduración cervical previa a la inducción propiamente dicha. Cuando el test de Bishop es igual o superior a seis se considera que el cérvix está maduro y que no requiere maduración previa.

Existe otra forma de valoración cervical basada en la dilatación. Según Williams ⁽²⁰⁾ la dilatación cervical es mejor forma de evaluación cervical que el test de Bishop. Otros autores como Sieroszewski y Banach abogan por otros métodos de evaluación cervical como el ultrasonográfico, siendo más efectivo que el método de Bishop ⁽²¹⁾.

5) MÉTODOS UTILIZADOS PARA LA MADURACIÓN CERVICAL A LO LARGO DE LA HISTORIA

5.1: Métodos mecánicos: fueron los primeros métodos desarrollados para la maduración del cuello uterino o para la inducción del trabajo de parto. Los dispositivos utilizados incluían diversos tipos de sondas, tallos de laminaria etc. que se introducían en el canal cervical o en el espacio extraamniótico. Estos métodos nunca se han abandonado completamente pero en las últimas décadas se han remplazado por métodos farmacológicos ⁽²²⁾.

a) Maniobra de Hamilton: es un procedimiento sencillo también denominado despegamiento de las membranas que se suele realizar como técnica ambulatoria. Consiste en despegar digitalmente la bolsa amniótica en su polo inferior. Con esto se consigue la liberación de prostaglandinas. Parece ser que los lisosomas de las células deciduales liberan diversas enzimas, sobre todo fosfolipasa, que actúa sobre los fosfolípidos de la membrana celular y produce las prostaglandinas (12).

Boulvain y cols en 2008 (23) concluyeron que la maniobra de Hamilton como uso rutinario a partir de la semana 38 de gestación podía producir beneficios clínicamente importantes, pero había que tener en cuenta sus contraindicaciones por ejemplo en el caso de placenta baja y también asumir el riesgo de infección y de rotura prematura de membranas.

b) Sondas con globo: se han utilizado diversos tipos de sonda desde la sonda de Foley con el globo hinchado a 40 cc con suero, hasta el globo doble de Atad y cols (1996) que es una sonda con dos globos; el primero se queda por encima del orificio cervical y el segundo por debajo. El mecanismo de actuación es mediante la estimulación mecánica del útero (12).

Hemlin (24) utiliza una sonda de Foley a la que le infla el balón nada más superar el orificio cervical interno, con 30 ml de suero fisiológico y a la vez instila suero fisiológico en el espacio extraamniótico. Se unen los dos efectos de estimulación mecánica del útero y la liberación del prostaglandinas por la separación de las membranas.

La utilización de sondas como método mecánico de inducción del parto no está exenta de riesgos. Así, en 2008 Heinemann y cols (25) concluyeron que la utilización de sonda de Foley para la maduración cervical, concurría en un aumento de la tasa de infección neonatal.

c) Tallos de laminaria y dilatadores higroscópicos: la laminaria es un alga perteneciente al grupo de las algas pardas, llamadas también *feófitos*. Esta alga en cuestión tiene la forma de una gran hoja plana, sostenida por un largo peciolo que se agarra a las rocas submarinas mediante una especie de raíces. Este peciolo es precisamente lo que se utiliza para la dilatación introduciéndolo en el canal cervical. El tallo de laminaria posee una gran capacidad hidrofílica por lo que absorbe el agua contenida en el tejido cervical aumentando de tamaño y provocando la dilatación del canal por el efecto mecánico de distensión.

Su utilización produce cambios en el test de Bishop después de 12 horas de aplicación lo cual no supone un descenso en el número de cesáreas que es lo que se pretende ya que no implica necesariamente el inicio de la fase activa del parto (12).

Boulvain y cols en 2001, (22) sobre los métodos mecánicos de inducción del parto, concluyen que no existen pruebas suficientes para evaluar la efectividad de los métodos mecánicos en comparación la maduración con prostaglandinas u otros tratamientos, en cuanto a la probabilidad de conseguir un parto tras 24h. Es cierto que reducen el riesgo de hiperestimulación cuando se comparan con la oxitocina o las prostaglandinas.

d) Amniotomía: la amniotomía estimula la secreción endógena de prostaglandinas y la secreción de oxitocina por la hipófisis debido al llamado reflejo de Fergusson. (12). Briker y Luckas (26) en el 2008 concluyeron que la amniotomía había perdido valor como único método para la inducción del trabajo de parto. Más tarde, Howarth y cols, encontraron que la inducción combinada con amniotomía y oxitocina intravenosa provocaba más partos vaginales a las 24 horas de inducción que la amniotomía sola (27).

5.2: Otros Métodos: además de los métodos mecánicos, a lo largo de la historia de la obstetricia se ha investigado con una serie de procedimientos farmacológicos y no farmacológicos, la mayoría de los cuales están en desuso.

a) Estimulación mamaria: su probabilidad de éxito es muy baja. Esta técnica ya fue descrita por Hipócrates. En aquellos tiempos un lactante era el encargado de estimular los pezones de la parturienta con un parto sin progresión. Actualmente la técnica ha evolucionado y se utiliza un sacaleches durante 15 minutos en cada mama con 15 minutos de descanso entre ambas. Se trata de una técnica sencilla e inocua, segura en las mujeres con cesárea anterior (12) La estimulación de las mamas provoca la liberación hipofisiaria de oxitocina provocando contracciones uterinas. Kavanagh y cols (28) encontraron una reducción importante aunque no significativa de la hemorragia postparto. Sin embargo no obtuvieron resultados significativos en cuanto a las tasas de parto en mujeres con Bishop desfavorable.

b) Acupuntura: se basa en la colocación de agujas muy finas en puntos específicos del cuerpo. Lo más común es insertar 4 agujas en cada mano y en cada pierna aunque también se han utilizado las agujas en el abdomen. Pueden utilizarse de forma estática o aplicando electricidad (electroacupuntura). Aunque hay muy pocos estudios al respecto parece ser que no entraña riesgos y que aplicado en gestantes a término o posttérmino, consigue desencadenar el trabajo de parto frente a placebo y además aporta una analgesia durante el trabajo de parto. (12, 29).

c) Enemas: la distensión de la musculatura lisa induce la liberación de prostaglandinas (12).

d) Coito: se desconoce el papel exacto de la relación sexual como método de inducción del parto. Podría ser debido a que el esperma humano contiene una gran cantidad de prostaglandinas. También durante el coito se estimula el segmento inferior del útero y se produce una liberación de oxitocina como consecuencia del orgasmo. Además la estimulación del pezón tiene un efecto liberador de prostaglandinas como describíamos anteriormente. Kavanagh y cols en 2008 (30) concluyeron que se desconoce el papel exacto de la relación sexual como método de inducción del parto y es difícil estandarizar la misma. Se requieren más estudios comparando éste con otros métodos

e) Homeopatía: la homeopatía incluye el uso de sustancias diluidas que causan ciertos síntomas. Una sustancia homeopática estimulará el organismo y las funciones necesarias para alcanzar un estado

de equilibrio y aliviar los síntomas. La sustancia mas utilizada es el *caulophyllum* (12).

Smith en el año 2008, (31) concluyó que no hay pruebas suficientes para recomendar el uso de la homeopatía como método de inducción del trabajo de parto.

f) Aceite de ricino: es un potente catártico que se deriva del grano de la planta de ricino. Parece ser que era utilizado en el antiguo Egipto para inducir el trabajo de parto. Puede administrarse mediante enemas. Kelly y cols en 2008 (32) afirman que se necesitan más investigaciones para demostrar la efectividad del aceite de ricino como inductor del parto

g) Infusión salina extraamniótica: se realiza con la ayuda de un catéter de Foley a través del canal cervical. Levey y cols en 2006, (33) encuentran un aumento de la tasa de cesáreas cuando se compara este método con el inicio espontáneo del parto y con otros métodos de inducción como las prostaglandinas. También se ha encontrado un aumento en el índice de corioamnionitis tras el uso de este método (34).

h) Relaxina: es una hormona proteica compuesta por dos cadenas de aminoácidos. Está producida por la decidua, el corion y el cuerpo amarillo principalmente. Actúa formando proteasas y activando a las colagenasas. Su uso como agente inductor del trabajo del parto viene siendo debate desde los años cincuenta (12).

Gracias al avance de la tecnología del ADN recombinante, la relaxina humana ha podido estudiarse. Debido al posible efecto inhibitorio de las contracciones uterinas podría estar indicado como método de maduración cervical en gestaciones con compromiso fetal donde es necesario evitar la hiperestimulación uterina. Kelly y cols analizaron el uso de la relaxina porcina y la relaxina humana recombinante concluyendo que no está claro el papel que ocupa esta sustancia y que son necesarios más estudios (35).

i) Hialuronidasa: La dilatación y borramiento no sólo depende del efecto de las contracciones uterinas sino también de procesos intrínsecos de maduración que ocurren en el cervix exclusivamente. El cuello uterino está compuesto por ácido hialurónico, colágeno y proteoglicanos. El ácido hialurónico aumenta después del inicio del parto. Esto provoca un aumento en el contenido de agua en la matriz. Se ha postulado que la inyección de ácido hialurónico en el cuello uterino aumenta la madurez del mismo.

Kavanagh y cols en 2008 (36) sostienen que las inyecciones intracervicales de hialuronidasa son beneficiosas para la maduración cervical aunque esta no es una práctica frecuente ya que se trata de un método invasivo. Las paciente se muestran reacias a este método ya que existen métodos efectivos y menos invasivos y molestos.

j) Mononitrato de Isosorbide (IMN): se trata de un fármaco que actúa facilitando la formación de óxido nítrico en el organismo, lo que provoca la relajación de los vasos sanguíneos y por tanto un mayor flujo

sanguíneo al miocardio. Se utiliza habitualmente como prevención de la angina de pecho. El óxido nítrico es un radical libre con un tiempo de vida corto y es el mediador fundamental en la dilatación cervical. El IMN se administra en vagina en forma de tabletas.

Bollapragada y cols en 2006, ⁽³⁷⁾ valoraron la eficacia, coste-efectividad y aceptación de la maduración cervical con mononitrato de isosorbide, versus placebo. Este grupo de investigadores ya demostraron previamente la eficacia del IMN para la modificación cervical en el primer trimestre. En este caso argumentan que 40 mg intravaginales de IMN reducen el tiempo de estancia hospitalaria, el coste por inducción y mejora la satisfacción materna.

k) Estrógenos: Thomas y cols en el año 2006, ⁽³⁸⁾ revisaron el uso pasado de los estrógenos para la maduración cervical. La hipótesis de que los estrógenos maduran el cérvix se basa en que previo al trabajo del parto hay un incremento en el nivel de estrógenos en sangre y una disminución de la progesterona (en estudios ovinos), lo que estimula la producción de prostaglandinas. En humanos no se ha conseguido una equivalencia en este mecanismo.

Los resultados de esta revisión concluyeron al comparar el estrógeno (por todas las vías de administración) con placebo, que no hay diferencias en la tasa de cesáreas. Cuando se comparó con prostaglandinas vaginales no hubo conclusiones significativas. Tampoco hubo datos suficientes al comparar estrógenos y oxitocina o estrógenos con prostaglandinas. Por tanto la conclusión final es que hacen falta más

estudios para poder darle a los estrógenos el título del mejor método de maduración cervical.

I) Corticosteroides: No está claro el papel de los corticoides, en infusión intraamniótica, en el proceso del trabajo de parto en humanos. Parece ser que la secreción por parte de la glándula suprarrenal del feto en ovejas tiene relevancia en este aspecto. También se ha demostrado que la infusión de corticoides en el feto oveja induce parto prematuro. Kavanagh y cols en 2008, (39) concluyeron que se desconoce la efectividad de los corticoides en infusión intraamniótica para la inducción del parto. Debido a que el uso de este método es muy infrecuente, no está justificado realizar más investigaciones en esta área.

LI) Mifepristona (RU 486): La progesterona inhibe las contracciones uterinas. Se han creado las antiprogestinas para actuar como antagonistas de la acción de la progesterona. Una de estas antiprogestinas es la Mifepristona o RU486. Se trata de un agente 19 noresteroide que tiene una mayor afinidad por los receptores de progesterona que la misma progesterona bloqueando la acción de ésta a nivel celular. En cuanto a su farmacocinética, se trata de un compuesto de absorción rápida y una vida media prolongada entre 25 y 30 horas. Sus metabolitos también tienen alta afinidad por los receptores de progesterona.

La Mifepristona ya tiene un papel reconocido como agente eficaz en la finalización de la gestación en el primer y segundo trimestre y está siendo estudiada como agente anticonceptivo.

En el último trimestre del embarazo, debido a su acción inhibitoria de los receptores de progesterona, produce contracciones uterinas e induce el trabajo de parto en roedores.

Neilson en el 2006 ⁽⁴⁰⁾ concluye que la Mifepristona podría resultar un agente útil en la inducción del trabajo de parto cuando se compara con placebo. Sin embargo faltan estudios que comparen la Mifepristona con otros agentes como las prostaglandinas que son las más usadas para este fin.

6) ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM). MORBILIDAD MATERNO-FETAL Y JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Se entiende por rotura prematura de membranas (RPM), la pérdida de la integridad de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto, con salida de líquido amniótico y por tanto con la consiguiente comunicación de la cavidad amniótica con el canal cervical y la vagina.

Aproximadamente el 80% de los casos de RPM ocurren al término del embarazo y casi un 90% de ellos van seguidos del inicio de parto espontáneo en unas 48 horas. Este tiempo desde que se produce la rotura de las membranas hasta que se inicia el parto se denomina periodo de latencia. La RPM ocurre entre el 3 y el 18% de todas las gestaciones y es la causa del 40% de los parto pretérmino con un 10% de mortalidad

perinatal. Por tanto, hay mayor peligro cuánto más precozmente se produzca la rotura de las membranas (41).

Las complicaciones más graves tras la RPM son la corioamnionitis, la endometritis y la sepsis puerperal. En las gestaciones a término estas complicaciones son infrecuentes.

Otras complicaciones que se pueden presentar son la sepsis neonatal, el prolapso de cordón umbilical y el desprendimiento de la placenta. También habrá un mayor número de intervenciones obstétricas. La incidencia de complicaciones como el síndrome de distrés respiratorio, el fallo respiratorio, la hemorragia intraventricular y la anemia se incrementan conforme disminuye la edad gestacional y aumenta el periodo de latencia (41).

Plucinska y cols comparan estos recién nacidos con otros no infectados y observan como los primeros se caracterizan por tener menor peso al nacer y menor Apgar a los cinco minutos (42). Incluso se ha demostrado invasión microbiana mediante técnicas de PCR en líquido amniótico de gestantes con fetos pequeños para la edad gestacional (43).

La RPM se produce cuándo la presión intrauterina vence la resistencia de las membranas ovulares. Generalmente, esto ocurre porque las membranas sufren alguna patología que las debilita como características de tipo congénito, adquirido (déficit de vitamina C, hábito tabáquico), lesión física por amniocentesis o amnioscopias agresivas, infecciones del polo inferior sobre todo por trichomona, estreptococo

grupo B, vaginosis bacteriana, etc. y por último fallo en el soporte mecánico, por ejemplo la dilatación cervical (41).

Durante la gestación hay un equilibrio entre la síntesis y la degradación de los componentes de las membranas ovulares. La degradación se realiza en el compartimento intracelular gracias a la apoptosis celular y en el compartimento extracelular gracias a la metaloproteinasa.

Cuando hay un desequilibrio entre la síntesis y la degradación, acontece la rotura de las membranas, semanas después del inicio de estos acontecimientos. Esto puede ser debido a infección, factores hormonales, déficit en la fusión de las membranas, estrés oxidativo y factores mecánicos como la APP, entre otros (44, 45).

Si se cultiva el líquido amniótico tras realizar una punción transabdominal en una gestante poco tiempo después de la RPM, en un 30% de los casos el resultado es positivo aunque no exista corioamnionitis clínica (41) Aquí vemos el riesgo elevado de infección que representa la rotura prematura de membranas a pesar de las propiedades bacteriostáticas del líquido amniótico (46).

La rotura prematura de membranas se puede clasificar según sea en gestaciones pretérmino (<37 semanas) o a término (>37 semanas) y según la localización de la rotura:

- Rotura alta: Persiste bolsa amniótica delante de la presentación
- Rotura baja: No hay bolsa amniótica delante de la presentación.

El diagnóstico de la rotura prematura de membranas se realiza con una anamnesis detallada y una exploración. A primera vista la salida de líquido a través de la vulva o del cervix es suficiente para confirmar el diagnóstico.

Si existen dudas sobre si se trata de orina se colocará un espéculo estéril y se pedirá a la paciente que realice maniobras de Valsalva colocando una compresa y esperando para ver si se humedece; si aun así persisten las dudas diagnósticas, se pueden recurrir a las siguientes exploraciones:

- Ecografía: si comprobamos la presencia de un oligoamnios que previamente no existía.
- Medida de la hormona BHCG-b en el fondo de saco vaginal posterior: Se ha demostrado un método sencillo y rápido para diagnosticar la RPM (41, 47).
- Medida del pH: se utiliza el papel de nitrazina introducido en el fondo de saco vaginal posterior. El pH vaginal es de 4,5-5,5 mientras que el pH del líquido

amniótico es de 7-7,5 por lo que la nitrazina al entrar en contacto con el líquido amniótico que es alcalino cambia su color de amarillo a azul. Hay ocasiones en las que se puede obtener un falso positivo como ocurre en presencia de semen, sangre, moco cervical y antisépticos alcalinos (41, 48, 49).

- Cristalización de líquido amniótico en hojas de helecho: tras su extensión en un portaobjetos y dejándolo secar se puede apreciar en el microscopio óptico la imagen similar a múltiples hojas de helecho que es la forma típica en que cristaliza el líquido amniótico.
- Detección de IGFBP-1 (insulina-like-grow factor binding proteína 1), que está presente en el líquido amniótico pero no está en la vagina y es un potente predictor de parto pretérmino (50,51, 52).
- Inyección de índigo carmín o azul de Evans: 1ml en 9 ml de suero salino, en la cavidad amniótica mediante amniocentesis; en caso de haberse producido la rotura de las membranas, se observa el colorante en la vagina. Es una técnica de última elección (41).
- (PAMG-1): Placental alpha microglobulin-1: La concentración en líquido amniótico es de 100 a 1000 veces superior a la que presentan en otros fluidos

orgánicos por lo que su especificidad es cercana al 90-100%. Es una prueba no invasiva de lectura rápida que se presenta como más efectiva que la detección de la IGFBP-1 para el diagnóstico de la rotura de membranas (41,53, 54).

A finales de los años 80, se empezaron a divulgar estudios realizados mediante cultivo del líquido amniótico en gestantes con RPM, gracias a Romero (55) Por ello sabemos que estos cultivos son positivos en un 30 %, mientras que sólo lo son un 10% de los cultivos en gestantes con amenaza de parto pretérmino.

Los gérmenes más comúnmente aislados son ureaplasma urealyticum, chlamydia y micoplasmas. Deben estar en relación con la inflamación causante de la RPM, pero no suelen producir corioamnionitis ni sepsis neonatal que son las responsables de las secuelas neurológicas y la muerte neonatal. Ya en el año 1982, gracias a los trabajos Gibbs y Duff se demostró que de los gérmenes hallados, eran el escherichia coli y el estreptococo beta agalactiae los causantes de la temida corioamnionitis y sepsis neonatal. (56)

También, un estudio realizado en el 2008 por Velemínsky (57) encontró que cultivando el exudado vaginal y endocervical de pacientes con RPM, los gérmenes más frecuentemente hallados eran el estafilococo coagulasa negativo, ureaplasma, cándida álbicans y estreptococo víridans; sin embargo no se encontró en este estudio una relación significativa entre la presencia de estos gérmenes y la consiguiente RPM. Por otro lado sí

encontraron relación significativa entre el hallazgo de estreptococo viridans y la infección intraamniótica.

Los riesgos por tanto de la rotura prematura de las membranas son fundamentalmente la corioamnionitis y la posible formación de abscesos en partes blandas sobre todo si se realiza una cesárea, además de la morbilidad que conlleva el aumento del intervencionismo para la madre. En cuanto al feto, el principal problema que tenemos hoy día es la prematuridad.

También es importante el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI), el prolapso de cordón umbilical y las infecciones neonatales como la sepsis, neumonías y meningitis. Estas afecciones pueden acabar con la vida del neonato o provocarle a consecuencia de la respuesta inflamatoria fetal, la temida leucomalacia periventricular. Debido a esto, el neonato quedará con secuelas neurológicas a largo plazo. Esta es, por lo tanto, la justificación de iniciar lo antes posible el tratamiento antibiótico en las gestantes con RPM, debido sobre todo a que un 40% tendrán infección latente a su ingreso (58, 59, 60, 61, 62, 63).

Sin embargo, Ovalle y cols en 2005 (64), no encuentran que el tratamiento antibiótico reduzca las muertes neonatales ni la sepsis. Tampoco reduce la bacteriemia materna. En este estudio sólo se encontró un descenso en la endometritis puerperal. Se consideró infección ovular clínica o corioamnionitis cuando cumplían los criterios de Gibbs y cols (65) temperatura axilar mayor o igual a 37,8 ° C, acompañado de dos de los

siguientes criterios: hipersensibilidad uterina, secreción vaginal fétida, taquicardia materna y fetal y leucocitosis de $> 15.000 \text{ cel/mm}^3$.

La mayoría de los artículos revisados abogan por un tratamiento antibiótico tras la RPM y por el inicio inmediato de éste, ya que el manejo expectante incrementa el riesgo de infección y es poco tolerado por las pacientes (66, 67, 68).

La antibioterapia puede mejorar el resultado final mediante dos procesos. En primer lugar, reduce la morbilidad infecciosa materna y fetal y en segundo lugar puede retrasar la progresión del parto pretérmino, al incidir sobre los fenómenos inflamatorios secundarios a la infección amniótica.

Basándonos en esto, sería de esperar que la prolongación mejorase el ulterior desarrollo infantil, debido a la reducción de los efectos de la prematuridad. Sin embargo, es posible que el tratamiento antibiótico disminuya las contracciones uterinas sin tratar de forma efectiva la infección fetal. Por tanto, siempre que ocurre la RPM en gestaciones pretérmino, sobre todo antes de la semana 34, queda la incertidumbre respecto a los beneficios de prolongar la gestación. Existe una correlación positiva entre la duración de la rotura de membranas y el riesgo de parálisis cerebral o de otros trastornos del neurodesarrollo del neonato.

La rotura prematura de membranas especialmente si va asociada a corioamnionitis y la inflamación que ésta supone favorece la destrucción

celular de las neuronas, siendo la principal responsable de la leucomalacia periventricular, sobre todo en recién nacidos pretérmino (69).

Kenyon y cols (70) evaluaron el efecto de los distintos antibióticos, en mujeres con rotura prematura de membranas, sobre la morbimortalidad fetal, neonatal y materna y el desarrollo infantil a largo plazo. Se basan en el hecho, de que los distintos antibióticos podrían tener efectos distintos. Los macrólidos como la clindamicina y la eritromicina, reducen la virulencia bacteriana y pueden presentar ventajas frente a los betalactámicos (amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas) que al ser bactericidas, liberan endotoxinas y prostaglandinas y por consiguiente podrían empeorar los resultados. Las conclusiones de estos autores fueron que el tratamiento con antibióticos, posterior a la rotura prematura de membranas, está relacionado con un retraso estadísticamente significativo del parto y reducciones en los indicadores más importantes de morbilidad neonatal (aunque no de mortalidad perinatal). En teoría, este retraso en la puesta en marcha del parto, permite en gestaciones pretérmino, administrar los corticoides necesarios para la maduración fetal.

También concluyen que los datos respaldan la administración rutinaria de antibióticos tras la RPM, aunque encontraron un incremento del número de neonatos que desarrollaron enterocolitis necrotizante neonatal tras la prescripción de amoxicilina-clavulánico prenatal en casos de RPM. Esto nos indica que debería sustituirse por eritromicina, en las pacientes con riesgo de parto pretérmino.

Sin embargo, algunos autores como Locatelli y cols en 2008 (71) afirman que la administración de corticoides, en presencia eso sí de corioamnionitis, incrementa la presencia de lesiones cerebrales neonatales severas halladas mediante ecografía.

Diversos artículos apoyan esta afirmación (72, 73) y añaden una serie de datos como que la Penicilina y la Eritromicina tienen beneficios similares, pero la Eritromicina se ha usado en largos ensayos y los resultados son más sólidos en su uso para prevenir la infección tras la RPM (71). Otros afirman que determinados antibióticos estudiados como son Ceftriaxona, Clindamicina y Eritromicina, no son capaces de erradicar la infección intraamniótica en mujeres con RPM, pero sí pueden disminuir la intensidad del proceso inflamatorio (74).

Volviendo al problema de la enterocolitis necrotizante, un artículo publicado en 2008 afirma que existe más riesgo en neonatos de pacientes con RPM entre la semana 29 y la 35 que presenten un aumento de la interleucina 8 en sangre fetal obtenida mediante cordocentesis (75). Sin embargo, un artículo publicado en 2008 por Ehsanipoor y cols (76) afirma que la pauta antibiótica ampicilina-sulbactán seguida de Amoxicilina-Clavulánico no aumenta la incidencia de enterocolitis necrotizante, cuando se administra a gestantes con rotura prematura de membranas.

También es muy importante el hecho de que con tres días de tratamiento antibiótico es suficiente para erradicar el estreptococo del grupo B de la vagina y por lo tanto no son necesarias pautas antibióticas interminables en gestantes con RPM pretérmino (77).

7) MÉTODOS DE INDUCCIÓN MÁS UTILIZADOS EN LA ACTUALIDAD. COMPARACIÓN DE SU EFECIVIDAD. DISCUSIÓN ENTRE LA INDUCCIÓN INMEDIATA Y DIFERIDA

Cuando la rotura de las membranas se produce al término del embarazo o cerca de él, el feto cuenta con la madurez necesaria para adaptarse a la vida extrauterina, por lo que una opción es la interrupción inmediata del embarazo para disminuir los riesgos de la infección.

En la última década, el manejo expectante (esperar el desencadenamiento espontáneo del trabajo de parto tras la RPM), también es una práctica habitual y algunos autores afirman que se asocia con una reducción en el número de cesáreas sin aumentar la morbilidad materna ni fetal (78).

Actualmente, los métodos de inducción más utilizados son la oxitocina y las prostaglandinas, estas últimas en dos formas clínicas: dinoprostona (PGE2) y misoprostol (PGE1) fundamentalmente.

Existe aún gran controversia acerca de cuál es el mejor método para inducir el trabajo de parto. El método de inducción ideal sería aquel que consiguiera madurar el cérvix sin producir dinámica uterina molesta para la paciente, que fuera poco invasivo, permitiera libertad de movimientos a la paciente sin necesidad de estar dependiendo de una vía intravenosa y un portasueros, que fuese poco costoso para el sistema sanitario y que no redundase en un aumento de la tasa de cesáreas por

fracaso de inducción, lo que aumenta la morbilidad materno-fetal y los costes hospitalarios.

Como hoy por hoy no disponemos de ese método ideal, continuamos en la búsqueda del que más se acerque a cumplir las expectativas mencionadas. Para ello analizamos a continuación estos métodos, su efectividad individual y comparada entre si.

a) Oxitocina: La oxitocina endógena es una hormona excretada por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, que se almacena en la hipófisis posterior. La oxitocina sintética ejerce un efecto fisiológico igual que la hormona endógena. La respuesta del útero a la acción de la oxitocina varía con la edad gestacional y aumenta conforme progresa el tercer trimestre.

La oxitocina actúa selectivamente sobre los núcleos de las células del músculo uterino, aumentando la permeabilidad del sodio en las membranas de las miofibrillas. Se producen entonces contracciones rítmicas cuya frecuencia e intensidad aumentan durante el parto debido a un aumento de los receptores de la oxitocina. Grandes dosis de oxitocina disminuyen la presión arterial mediante un mecanismo de relajación del músculo liso vascular. Esta disminución va seguida de un aumento rebote de las cifras de tensión. Pero a las dosis que se utiliza la oxitocina en obstetricia no se producen estos efectos sobre la presión arterial.

La oxitocina es metabolizada por la quimi tripsina en el tracto digestivo motivo por el cual no puede ser administrada por vía oral. La

respuesta a la oxitocina intravenosa es casi instantánea. Después de una administración intramuscular los efectos se observan a los tres o cinco minutos. La semivida de la oxitocina plasmática es de unos seis minutos (79).

La oxitocina es el agente inductor más frecuentemente usado en todo el mundo. Se ha utilizado sola, en combinación con la amniotomía o después de la maduración cervical con otros métodos farmacológicos. Antes de la introducción de las prostaglandinas, la oxitocina se usó también como agente madurador del cérvix en las llamadas inducciones electivas.

Kelly y cols en el 2005 (80) comparan el uso de la oxitocina con placebo y con PGE2 vaginal e intracervical. Al comparar oxitocina frente a placebo se pone de manifiesto el claro beneficio del uso de la oxitocina. El uso inmediato de ésta reduce la morbilidad infecciosa pero supone un aumento en la tasa de cesáreas. Sin embargo, si se demora la administración de oxitocina tras la rotura prematura de membranas, parece desaparecer este incremento de cesáreas.

Cuando comparan la oxitocina intravenosa con la PGE2 vaginal evidencian un descenso de la morbilidad infecciosa en el grupo de la oxitocina, pero con una reducción del número de partos vaginales exitosos a las 24h de inducción y un aumento en la probabilidad de que el cérvix permanezca inmaduro o desfavorable y un aumento en el uso de la analgesia. En cuanto al uso de oxitocina (inmediata o a las 12h de la RPM) y con membranas íntegras, comparada con la PGE2 intracervical, encontró

que la PGE2 intracervical es mejor que la oxitocina sola, aplicándose estos resultados a las pacientes con membranas íntegras a diferencia de la PGE2 intravaginal.

Sin embargo, un estudio realizado en 2007 por Tan BP y Hannah ME ⁽⁸¹⁾ demuestra que la inducción inmediata con oxitocina versus manejo expectante disminuye el riesgo de infección materna y neonatal sin aumentar la tasa de cesáreas.

Sí coinciden en el aumento del dolor y la necesidad de mantener un registro cardiotocográfico (RCTG) constante.

En 2002, un estudio realizado por Yamamoto y cols ⁽⁸²⁾ muestra los resultados de de una conducta expectante por 24h en 115 pacientes con embarazos a término diagnosticadas de RPM en ausencia de signos de infección, riesgo de pérdida del bienestar fetal o trabajo de parto. Una vez cumplidas las 24h, las pacientes que no iniciaron trabajo de parto fueron inducidas con oxitocina. Los resultados muestran una tasa de parto vaginal de 84% y un 9,5% de corioamnionitis clínica en trabajo de parto. La incidencia de infección neonatal fue de 6,9% sin mortalidad ni secuelas a mediano plazo.

b) Prostaglandinas: Las prostaglandinas son hormonas que derivan de un ácido graso, el ácido araquidónico. No fue hasta los años sesenta ⁽⁸³⁾ cuando se descubrió el papel que cumplen las prostaglandinas endógenas en la maduración cervical y el inicio del trabajo de parto. Al

iniciar la década de los setenta, pudimos contar en los países desarrollados con diversas prostaglandinas sintéticas como la E2 y la F2 alfa (12).

Cuando se lleva a cabo la inducción en un cérvix inmaduro, hay un mayor porcentaje de partos por cesárea debido al fracaso de inducción. Generalmente, se asocia la oxitocina a la amniotomía para facilitar la inducción del parto, ya que con esto se liberan prostaglandinas endógenas que promueven la maduración cervical. Sin embargo, este procedimiento puede resultar además de poco comfortable para la paciente, casi imposible con un cérvix cerrado.

Las prostaglandinas más utilizadas para la inducción han sido la PGE2, que actúa sobre todo en el tejido cervical y la PGF2 alfa que actúa primariamente sobre el tejido miometrial. El agente ideal de maduración cervical debe tener la aptitud de actuar sobre el cérvix sin ejercer ninguna acción sobre el miometrio, es decir sin provocar contracciones. Se trata de un compuesto que hay que mantener refrigerado y existen determinadas circunstancias en las que está contraindicado el uso de las prostaglandinas como alergias, asma, insuficiencia cardíaca, glaucoma, patología coronaria, bronquitis espástica, placenta previa y abruptio placentae (12).

Existen varias preparaciones vaginales de diferentes prostaglandinas usadas para la inducción del trabajo de parto, que incluyen geles, comprimidos, supositorios y pesarios, y varias vías de administración estudiadas (intravenosa, oral, vaginal, endocervical y extra-amniótica). Con el desarrollo de vías alternativas de administración, se han

ido llevando a cabo comparaciones entre varias formulaciones de prostaglandinas, siendo la administración vaginal superior al resto de vías, excepto la intracervical que ha mostrado resultados variables y las diferentes preparaciones, según la evidencia actual, no parecen superiores las unas a las otras (84).

En cuanto a la posibilidad de administración intravenosa de prostaglandinas para la inducción del parto, una revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane en el 2006 (85), comparando esta vía con la tradicional de oxitocina intravenosa, concluye que la primera no es más eficiente para la inducción del trabajo de parto, asociándose su uso a tasas mayores de efectos secundarios en la madre e hiperestimulación uterina.

Kelly y cols en el 2007 (86) examinaron la eficacia de las prostaglandinas vaginales E2 y F2a. Concluyeron que su uso se reflejó en un aumento de las tasas de parto vaginal exitoso a las 24 horas, en que no hubo aumento en las tasas de parto operatorio y en una mejoría significativa en el cambio favorable del cuello uterino a las 24 a 48 horas. Aún así, indican la necesidad de investigaciones adicionales que cuantifiquen el coste de la inducción del trabajo de parto con prostaglandinas, con especial interés en los diferentes métodos de administración.

Un estudio realizado por Berzosa y cols en 2006 (87) comparó las dos formas de PGE2, dinoprostona en gel y en dispositivo vaginal, en la maduración cervical e inicio del parto. Concluyó que ambas son seguras y eficaces, si bien la aplicación del dispositivo vaginal se asoció a una

menor tasa de cesáreas cuando fue necesaria una segunda aplicación. Este estudio rebate las conclusiones de su homólogo del año 2003 (88) donde no encontraron diferencias entre ambas formas de administración de las prostaglandinas en cuanto a porcentaje de hiperestimulación o tiempo medio hasta el parto.

En cuanto a la vía oral como otra alternativa en la administración de prostaglandinas, French (89) concluye que produce de manera consistente una frecuencia mayor de efectos secundarios gastrointestinales, en particular vómitos, en comparación con los otros tratamientos incluidos en la revisión, sin haber ventajas claras derivadas del uso de prostaglandinas orales en comparación con otros métodos de inducción del trabajo de parto.

La colocación extraamniótica de prostaglandinas se realizó por primera vez a comienzos de los 70 pero fue reemplazada por la colocación intracervical y vaginal. Se colocaba sobre todo gel extraamniótico de prostaglandinas pero algunos ensayos utilizaron solución salina (0.5 mcg/ml) aplicada mediante sonda de Foley con una frecuencia de 1ml/min. Cuando se utiliza el gel de prostaglandinas se inserta mediante una sonda de Foley a través del cuello del útero dentro del espacio extraamniótico.

Hutton y cols en el 2005 (90), intentaron determinar la efectividad y seguridad de las prostaglandinas extraamnióticas (PGE2 y PGF2 alfa) para la maduración del cervix en el tercer trimestre. Concluyeron que, aunque las prostaglandinas extraamnióticas pueden ser efectivas para la

preparación cervical antes de la inducción y durante la inducción, parecen no tener una ventaja aparente sobre los métodos tradicionales utilizados, geles cervicales y vaginales. Tenemos muy poca información sobre la seguridad para el feto o sobre efectos secundarios sobre la madre como posibles infecciones. Además desde el punto de vista de la satisfacción de la madre, este método puede considerarse más invasivo.

Boulvain y cols en 2007 ⁽⁹¹⁾ realizaron una revisión sistemática para determinar los efectos de las prostaglandinas intracervicales para la maduración uterina en el tercer trimestre del embarazo. Concluyeron que las prostaglandinas intracervicales son efectivas pero no poseen ventajas con respecto a la aplicación vaginal de las mismas. Por tanto en caso de indicarse administración de prostaglandinas, se debe preferir la vía intravaginal ya que es más efectiva y más práctica. La vía vaginal de administración de las prostaglandinas se plantea por tanto como la más adecuada.

Lyrenäs y cols ⁽⁹²⁾ analizaron la velocidad y tasa de liberación del pesario vaginal (0.8 mm, 10 mg) en gestantes con membranas íntegras y con RPM. Se concluyó que el pesario vaginal era seguro y efectivo para la maduración cervical en gestantes con membranas íntegras y en gestantes con RPM. Cuando ocurre la rotura de membranas se produce un incremento de pH vaginal y consecuentemente hay una mayor liberación de las prostaglandinas tras su inserción. Esto podría llevarnos a pensar en un mayor riesgo de hiperestimulación uterina, pero no ocurre ya que se produce un cambio en la ionización de la molécula de la prostaglandina y por tanto hace que su absorción sea menor. Además, una vez que la

monodosis de prostaglandina ha ejercido su efecto y la paciente se encuentra en fase activa de parto, esta puede ser retirada fácilmente.

En distintos estudios las prostaglandinas se presentan como método seguro sin ejercer efectos secundarios sobre el feto ni graves sobre la madre. Ya en 1992, Melkie y cols ⁽⁹³⁾ presentaron un estudio afirmando que la PGE2 tanto en gel como en supositorio (formas ya poco utilizadas) suponían un aumento en la tasa de parto vaginal usadas para inducción en gestantes con RPM y estaban exentas de complicaciones para la madre y el feto. También afirmaron que el uso de prostaglandina E2 para la maduración cervical no produce cambios hemodinámicos significativos en el flujo placentario y por tanto no supone un riesgo para el feto.

En 2007 Tan y cols ⁽⁹⁴⁾ compararon la efectividad de las prostaglandinas en general frente al manejo expectante tras la rotura prematura de membranas en gestantes desde la semana 34 en adelante. Se concluyó que la inducción con prostaglandinas es más efectivo que la conducta expectante porque disminuye el riesgo de corioamnionitis y por tanto los ingresos en UCI neonatal. Además no incrementa el porcentaje de cesáreas aunque sí un aumento de efectos secundarios leves como vómitos y un aumento en el uso de la analgesia.

Mazouni y cols ⁽⁹⁵⁾ afirman que el uso de Dinoprostona vaginal no aumenta el riesgo fetal pero sí incrementa la tasa de partos por cesárea.

c) Misoprostol: Dentro de las prostaglandinas merece una mención especial el misoprostol, debido a que en los últimos años se ha

incrementado su uso. El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1 que se comercializa para la prevención y el tratamiento de la úlcera péptica y para disminuir el riesgo de gastropatía lesiva por el consumo de AINEs y recientemente se ha comercializado para su uso exclusivo en obstetricia con las indicaciones de inducción del parto y del aborto. Es de bajo coste, se almacena a temperatura ambiente, posee pocos efectos secundarios sistémicos aunque se pueden citar los siguientes: náuseas, vómitos, mareos, diarrea, fiebre, hemorragia postparto a hipotensión postural. Se absorbe por vía vaginal, oral, sublingual, intraamniótica, extraamniótica e intracervical.

El misoprostol se ha usado ampliamente en obstetricia para la inducción del aborto y del trabajo de parto. Cuando se utilizan dosis de 25 mcg el riesgo de hiperestimulación uterina disminuye y es similar al de los métodos convencionales pero hay un aumento en la tasa de parto instrumental (96). Cuando se utilizan 50 mcg hay un mayor riesgo de hiperestimulación uterina y un aumento de los casos de líquido amniótico teñido de meconio (97,98). Un efecto secundario poco frecuente se ha descrito tras el uso de misoprostol para la inducción del parto en gestantes con cesárea previa o sin ella y es la rotura uterina. (97).

El misoprostol para la maduración cervical se aplica principalmente vía oral, sublingual o vaginal. Las vías oral y sublingual se han demostrado tan efectivas como la vía vaginal pero no se debe exceder la dosis de 50 mcg debido al riesgo de hiperestimulación uterina (99, 100).

Este fármaco produce la maduración cervical por un doble mecanismo: por un lado modifica el colágeno cervical y por otro provoca la contractilidad uterina ya que se une selectivamente a los receptores de los prostanoïdes EP2/EP3 (101).

Se han publicado gran cantidad de trabajos que sugieren la utilización del misoprostol con el fin de madurar el cervix:

En 1999 Puga y cols (102) administraban 50 mcg de misoprostol intravaginal cada 6 horas con un máximo de tres dosis. Consiguieron un 86% de partos vaginales dentro de las primeras 24 horas y el 81% requirió una sola dosis.

En el año 2000, Wing y cols (103) realizaron un estudio donde administraban 100 mcg de misoprostol oral cada 4 horas con 6 dosis como máximo en 24 horas a un grupo de 121 gestantes y a otras 113 gestantes les administraban 25 mcg de misoprostol vaginal con la misma pauta. Concluyeron que ambas formas de administración eran igual de efectivas para conseguir el parto vaginal y no encontraron diferencias en el resultado materno fetal entre ambas vías de administración.

En el 2001, How y cols (104) administraron 25 mcg de misoprostol oral y/o vaginal a tres grupos: el mayor porcentaje de partos vaginales y menor tasa de cesáreas fue en el grupo de misoprostol vaginal y el grupo de misoprostol oral tuvo menor porcentaje de taquisistolia e hiperestimulación uterina.

En el 2002, Ozden y cols ⁽¹⁰⁵⁾ encontraron que 25 mcg de misoprostol vaginal en gestantes con rotura prematura de membranas era un método efectivo, seguro y económico.

Ramírez en el 2006, ⁽¹⁰⁶⁾ comparó el misoprostol oral/sublingual con un régimen vaginal. La vía sublingual se asoció con menos fracasos de inducción y hubo menos necesidad de añadir oxitocina.

En 2008, Ayaz y cols ⁽¹⁰⁷⁾ comparan el misoprostol oral como método de inducción en mujeres con rotura prematura de membranas y cervix desfavorable frente al manejo expectante. Los autores concluyen que el intervalo desde la rotura de membranas hasta el parto fue menor en el grupo de misoprostol y también fue menor en este grupo la tasa de fracaso de inducción sin encontrar diferencias en el resultado perinatal en ambos grupos, por lo que defienden el uso de misoprostol 50 mcg oral como método de inducción en gestantes con cervix desfavorable tras la RPM.

También en 2008 Shi-Yann y cols. ⁽¹⁰⁸⁾ comparan la solución oral de misoprostol (1mcg/ml/hora/4 dosis) con la administración de 25 mcg de misoprostol vaginal, concluyendo que el misoprostol oral se asoció con una menor incidencia de hiperestimulación uterina.

En 2007, apareció un interesante artículo publicado por Levy y cols, ⁽¹⁰⁹⁾ donde comparaban el uso de 50 mcg de misoprostol oral cada 4 horas frente a placebo, en gestantes con RPM. Concluyeron que el misoprostol oral cuando se administraba a pacientes con cervix

desfavorable reducía el tiempo hasta el parto y la necesidad de administrar oxitocina y antibióticos.

Diversos estudios comparan los métodos expuestos. Fundamentalmente se compara la efectividad del misoprostol frente a oxitocina y frente a prostaglandina E2 y las distintas formas de aplicación de la PGE2 entre si (intracervical y vaginal). Parece existir aun gran controversia con el misoprostol cuando se compara con otros métodos de inducción. Algunos autores ⁽¹¹⁰⁾ lo definen como superior a la oxitocina en cuanto a coste-efectividad y argumentan que el aumento de taquisistolia no está asociado con efectos adversos perinatales o neonatales. Otros autores ⁽¹¹¹⁾ no encuentran diferencias entre dosis bajas de misoprostol vaginal (25mcg) y oxitocina intravenosa en cuanto al tiempo medio hasta parto, taquisistolia e hipertensión, líquido amniótico meconial y porcentaje de cesáreas en gestantes con RPM.

Cuando se compara el tiempo medio hasta el parto en inducción de fetos con muerte intraútero menores de 28 semanas en Uganda ⁽¹¹²⁾ parece que es mayor cuando se emplea la oxitocina en comparación con 50 mcg de misoprostol oral. Por tanto concluyen que el uso de misoprostol oral es más efectivo y más barato que la oxitocina para inducir el parto en gestaciones menores de 28 semanas no evolutivas.

Otros estudios se centran en el índice de Apgar y el líquido meconial y no encuentran diferencias significativas para estos parámetros cuando se utiliza oxitocina o 50 mcg de misoprostol vaginal como métodos de inducción del parto ⁽¹¹³⁾.

Ramsey y cols en el 2004, ⁽¹¹⁴⁾ encuentran que dosis altas de misoprostol vaginal (600 mcg cada 12h) son más efectivas que oxitocina intravenosa más PGE2 a baja dosis para la inducción del parto en el segundo trimestre del embarazo. También encuentran como efecto secundario principal a estas dosis de misoprostol la aparición de fiebre materna.

Crane y Young en 2003 ⁽¹¹⁵⁾ comparan la oxitocina con el misoprostol como métodos de inducción en gestantes con RPM y encuentran que la inducción inmediata con prostaglandinas versus expectación y posterior inducción con oxitocina disminuye el riesgo de infección materno fetal y mejora la satisfacción de la madre. Por otro lado encuentran que el misoprostol vaginal disminuye la necesidad de usar registro cardiotocográfico interno y de analgesia epidural, pero aumenta el número de tactos vaginales y por tanto de corioamnionitis, presentando como efectos secundarios náuseas y vómitos.

Distintos artículos publicados en 2006 comparan también el misoprostol con la oxitocina sin encontrar una opinión consensuada. Algunos autores encuentran que el uso del misoprostol disminuye el tiempo medio hasta el parto presentando los mismos efectos adversos que la oxitocina ⁽¹¹⁶⁾ mientras que otros defienden que el misoprostol aumenta por dos la tasa de cesáreas cuando se usa para inducir el parto en gestantes con RPM comparado con la oxitocina ⁽¹¹⁷⁾ o simplemente no encuentran ventajas al uso del misoprostol frente a la oxitocina ⁽¹¹⁸⁾.

Hofmeyr y cols en 2007, ⁽¹¹⁹⁾ concluyen a este respecto que el misoprostol parece ser más efectivo que los métodos convencionales para la maduración cervical y el trabajo de parto, pero el aumento de hiperestimulación uterina es un motivo de preocupación.

En 2008 Bricker y cols, ⁽¹²⁰⁾ apoyan el uso de misoprostol oral para la inducción del parto en gestantes de más de 34 semanas con RPM, pero no analizan los posibles efectos adversos de este fármaco. También existen en la literatura estudios que comparan la efectividad de la PGE2 frente a la oxitocina. Ya en el año 1989, Goeschen ⁽¹²¹⁾ afirma que la PGE2 en gel para inducir el parto en gestantes con RPM es superior a la oxitocina intravenosa en cuanto a que disminuye el tiempo hasta el parto y la infección neonatal.

También en el año 2003 ⁽¹²²⁾ se publica un artículo donde las prostaglandinas vaginales (PGE2 y misoprostol) se presentan más efectivas en la inducción del parto de gestantes con RPM comparado con la oxitocina intravenosa. Tanir y cols en 2008, ⁽¹²³⁾ no encuentra diferencias en los resultados neonatales, registro cardiotocográfico y modo de terminación del parto.

En cuanto a la forma de aplicación de la prostaglandina E2 (vaginal en pesario o intracervical en gel), encontramos más votos a favor del pesario vaginal. ^(124, 125) La aplicación del dispositivo vaginal de liberación lenta se asocia a una menor tasa de cesáreas cuando es necesaria una segunda aplicación. ⁽¹²⁶⁾

Si comparamos la efectividad de las prostaglandinas entre si, encontramos en la literatura científica multitud de artículos que enfrentan al misoprostol con la PGE fundamentalmente. Ya en 1999 ⁽¹²⁷⁾ se hablaba de las ventajas del misoprostol vaginal en dosis de 50 mcg/4horas frente a la PGE2 gel vaginal en dosis de 1 mg/6 horas. Parece ser que el tiempo medio hasta el parto es menor con el misoprostol sin encontrar diferencias en el resultado perinatal pero con un incremento no significativo del dolor.

En el año 2002, Le Roux y cols ⁽¹²⁸⁾ comparan la efectividad del misoprostol 50 mcg/6h administrado vía vaginal y oral frente a la dinoproston en gel vaginal 1 mg /6h. Se encontró que la dinoproston es tan efectiva como el misoprostol sin diferencias significativas en el tiempo medio desde el comienzo de la inducción hasta el parto.

El misoprostol se ha asociado también ⁽¹²⁹⁾ a un incremento no significativo de la taquisistolia y de la tasa de cesáreas por riesgo de pérdida del bienestar fetal y su administración vía oral parece aumentar, aunque sin significación, el número de partos vaginales en 24h.

Lo mismo ocurre cuando se comparan 50 mcg de misoprostol vaginal con 0`5 mg de dinoproston en gel vaginal, encontramos que el misoprostol es más efectivo pero con un incremento de la taquisistolia y la hiperestimulación uterina ⁽¹³⁰⁾.

Debido al problema de la hiperestimulación con 50 mcg de misoprostol, surgen ensayos con 25 mcg de misoprostol, comparados con uno o dos mg de dinoproston el gel. En esta comparación existe gran

controversia ya que algunos autores no encuentran diferencias en la efectividad, resultado perinatal y efectos adversos de ambas sustancias (131), otros encuentran un tiempo hasta el parto mayor cuando se usa misoprostol con un descenso no significativo de la tasa de cesáreas (132) y otros autores encuentran al misoprostol más efectivo a la hora de conseguir el parto vaginal en 24 horas, pero sin que produzca un descenso en la tasa de cesáreas; por el contrario le atribuyen un aumento de taquisistolia e hiperestimulación uterina (133).

Con el afán de encontrar la dosis mínima eficaz de misoprostol, se comparó (134) la efectividad y seguridad de 20 mcg de misoprostol oral frente a 2 mg de dinoprostona vaginal, sin encontrarse diferencias significativas y disminuyendo esa tendencia a la hiperestimulación uterina.

En el año 2009 Ramírez y Ramin (135) comparan los distintos métodos de inducción del parto y con nivel A de evidencia científica, concluyen:

- Los análogos de la prostaglandina E son efectivos para la maduración cervical y la inducción del parto.
- Altas o bajas dosis de oxitocina son apropiadas para aquellas gestantes en las que está indicada la inducción del parto.
- Se debe comenzar con 25 mcg de misoprostol y la frecuencia de administración no debe exceder las 3-6 horas.

- 50 mcg de misoprostol se asocian con mayor riesgo de complicaciones como taquisistolia y alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal.
- El uso de misoprostol en gestantes con cesárea anterior o cirugía uterina anterior se ha asociado con un incremento de la rotura uterina.
- La PGE2 se considera segura y efectiva para la inducción del parto en gestantes con rotura prematura de membranas.
- El catéter de Foley es una alternativa razonable y efectiva para la maduración cervical y la inducción del parto.

Como vemos la mayoría de los autores hacen alusión al gel de prostaglandinas cuando se refieren a la PGE2. En 2008, Larrañaga-Azcárate y cols ⁽¹³⁶⁾ comparan el uso del dispositivo de liberación lenta de dinoprostona en gestantes con rotura prematura de membranas, frente al manejo expectante de esta situación. Se observó que el grupo de las prostaglandinas el tiempo medio hasta el parto fue menor, se redujo de forma significativa la tasa de cesáreas y no hubo diferencias en ambos grupos en cuanto al Apgar, pH arterial y venoso, fiebre o necesidad de antibióticos intraparto.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La maduración cervical previa a la inducción del parto debido a la rotura prematura de las membranas (RPM), favorece el inicio del parto, mejora las condiciones previas a la inducción y disminuye el porcentaje de fracasos de inducción, sin que aumenten de forma significativa los efectos adversos maternos o neonatales.

La idea de la que parte la hipótesis es “siendo necesaria la terminación del embarazo mediante inducción de parto en gestantes con RPM, podemos conseguir mejores condiciones, con mínimos efectos adversos, cuando se procede a la maduración cervical mediante prostaglandina E2 intracervical en dispositivo de liberación lenta. Esto repercute en el tiempo de duración de la bolsa rota e, indirectamente, en las posibilidades de infección amniótica”.

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la efectividad de la prostaglandina administrada por vía vaginal (Dinoprostona o Propess®), en la inducción de parto en gestantes con rotura prematura de membranas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comprobar la disminución del tiempo total (horas), de duración del parto cuando se administran Prostaglandinas vaginales para maduración de cérvix previa a la inducción del parto, en relación al tradicional uso de oxitocina.
- Comprobar la necesidad de analgesia epidural durante el parto.
- Comprobar la repercusión sobre el bienestar fetal.
- Identificar los factores que influyen en el traslado a la sala de partos después de la administración de Prostaglandinas.
- Comprobar si aumenta/disminuye la necesidad de terminar el parto mediante cesárea.

III. MATERIAL Y MÉTODO CLÍNICO

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

Se han estudiado un total de 450 gestantes con bolsa rota (RPM), ingresadas en el Hospital Universitario San Cecilio (Granada), entre los años 2004 y 2006. Se seleccionó a todas aquellas que no presentaban criterios de parto establecido: tres contracciones cada 10 minutos y cérvix borrado con al menos 2 centímetros de dilatación.

Se utilizó como método de maduración cervical la prostaglandina E2 o dinoprostona, comercializada por Ferring con el nombre de Propess ®, introducida en el fondo de saco vaginal posterior. Como método de inducción en la sala de partos, se utilizó oxitocina intravenosa en bomba de infusión, comercializada por Defiante Farmacéutica S.A. con el nombre de DOE Syntocinon ® a 10 UI/ml.

La muestra se dividió en tres grupos:

A) Gestantes con RPM e índice de Bishop desfavorable (menor o igual de 6), sin contracciones al ingreso y que se sometieron a inducción de la forma tradicional protocolizada en nuestro servicio: transcurridas 24 horas desde la rotura de bolsa, bajo control cardiotocográfico, se les administraba oxitocina vía intravenosa mediante bomba de infusión: GRUPO OXITOCINA.

B) Gestantes con RPM e índice de Bishop desfavorable (menor o igual de 6) que, una vez transcurridas 6 horas desde la rotura de bolsa no habían iniciado el parto y se les colocaba en vagina un dispositivo de liberación lenta de dinoprostona (Propess ®), con la finalidad de maduración cervical previa a la inducción: GRUPO DINOPROSTONA.

C) Gestantes con RPM e índice de Bishop desfavorable (menor o igual de 6) que transcurridas 6 horas desde la rotura de las membranas inician el parto de forma espontánea: GRUPO CONTROL.

Criterios de Inclusión en el estudio:

Gestantes con bolsa rota y Líquido amniótico no teñido, gestación simple mayor de 35 semanas y presentación cefálica con índice de Bishop menor o igual de 6. Sin contracciones uterinas espontáneas y sin haber iniciado el parto.

Criterios de Exclusión en el estudio:

- Cicatriz uterina previa
- Cérvix modificado (índice de Bishop mayor de 6)
- Líquido amniótico teñido de meconio al ingreso
- Alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal al ingreso
- Gestación múltiple
- Presentación distinta a vértice
- Gestación menor de 35 semanas
- Tiempo de bolsa rota desconocido o mayor de 24 horas
- Dinámica uterina de parto.

IV. MÉTODO ESTADÍSTICO

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

- **Análisis Estadístico:**

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0, Chicago, EEUU). Se aplicó el test de Shapiro-Wilk o bien el test omnibus de D'Agostino-Pearson indistintamente para comprobar la normalidad de los datos.

- **Estadística Descriptiva:**

Se describió el perfil de la población de estudio. Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media \pm desviación típica, incluyendo los intervalos de confianza (IC 95%) y distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. Los resultados de las variables cualitativas se han expresado en porcentajes.

- **Análisis Bivariante:**

Se utilizó el test de Chi-cuadrado para comparar proporciones entre grupos y cuando éste no cumplía las condiciones de validez, se aplicó el test exacto de Fisher. Para analizar las diferencias entre los valores medios de las variables cuantitativas entre 2 grupos se realizó Análisis de la Varianza (ANOVA), seguido de test de T de Student para dos muestras independientes. En el caso de que no se cumplieran las suposiciones del análisis de la varianza, se aplicó la prueba no paramétrica Mann-Whitney-Wilcoxon.

Cuando se quiso comparar valores medios en más de dos grupos (Grupo oxitocina, grupo dinoprostono y grupo control) se aplicó ANOVA de un Factor. En caso de ser significativo, se procedió a aplicar test de Comparaciones Múltiples (o comparaciones a posteriori, que proporciona información detallada sobre las diferencias entre las medias dos a dos) mediante el método HSD (“Honestly Significant Difference”) de Tukey (1953), con el fin de valorar que grupos diferían entre sí y en que magnitud.

El nivel de significación estadística para este estudio es $p < 0,05$.

V. DISEÑO DEL ESTUDIO

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

Se realiza un estudio de cohortes en el que la asignación de las pacientes fue la siguiente:

El grupo oxitocina lo formaron 148 gestantes sometidas a inducción de parto por rotura prematura de membranas, que cumplieran los criterios de inclusión durante el año 2004, cuando en nuestro servicio aún no se había iniciado la administración de dinoprostona vaginal para la maduración cervical en gestantes con bolsa rota.

El grupo dinoprostona estuvo formado por 200 gestantes que tuvieron sus partos durante el año 2005 y 2006 en los que se había iniciado este procedimiento y que cumplieran los criterios de inclusión.

El grupo control lo integraron 102 gestantes que durante los años 2005 y 2006 iniciaron el parto de forma espontánea tras las 6 horas de la rotura de membranas y que cumplieran de nuevo los criterios de inclusión en el estudio.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trata de un grupo de 450 gestantes ingresadas en el HUSC en el año 2004 y 2006, cuyo motivo de ingreso fue rotura de bolsa amniótica y que cumplieron los criterios de inclusión, distribuidas en tres grupos de forma homogénea. En el estudio se incluyen pacientes con edades gestacionales mayores o iguales de 35 semanas, a las que se les aplica el mismo protocolo de actuación tras la rotura prematura de membranas que

en gestaciones a término, variando únicamente la pauta del tratamiento antibiótico, ya que son las gestaciones inferiores a la semana 34, las que en nuestro servicio de obstetricia reciben una asistencia diferente.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se estudiaron diversos parámetros que podrían influir en el desencadenamiento del parto y modificar su evolución así como su incidencia en el bienestar materno-fetal:

- Homogeneidad de la muestra:

- Distribución de las pacientes en los distintos grupos de estudio
- Edad
- Paridad
- Edad gestacional en el momento del parto
- Índice de Bishop al Ingreso

- Efectividad de la maduración cervical:

- Índice de Bishop en el momento de iniciar la inducción.
- Motivo del traslado a la paciente a la sala de partos
- Horas totales de permanencia de la paciente en la sala de partos
- Tiempo total de bolsa rota hasta el expulsivo
- Modo de terminación del parto

- Motivo de terminación mediante cesárea

- Bienestar materno:

- Necesidad de Analgesia epidural
- Fiebre materna intraparto o postparto inmediato
- Hemorragia puerperal inmediata
- Necesidad de alumbramiento manual

- Bienestar fetal:

- Índice de Apgar al minuto y a los cinco minutos
- pH de arteria y vena umbilical tras el parto
- Necesidad de ingreso del recién nacido en Unidad de cuidados intensivos o en Unidad de cuidados intermedios.

La variable principal y predictora según la hipótesis y los objetivos planteados, es la efectividad de la maduración cervical, que incluye el estudio de las variables índice de Bishop, motivo de traslado a la sala de partos, horas totales de permanencia en la sala de partos, tiempo total de bolsa rota hasta el expulsivo, modo de terminación del parto y motivo de terminación mediante cesárea.

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

**VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y SEGURIDAD DEL
PACIENTE**

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación, previamente a su puesta en marcha. A todas las pacientes incluidas en los grupos Oxitocina y Dinoprostona, les fue entregado y debidamente explicado el consentimiento informado de inducción del parto y de inclusión en el estudio, obteniendo su aprobación mediante firma.

En todo momento se realizó una vigilancia estrecha de la seguridad de la paciente y del feto. Al ingreso y durante la estancia hospitalaria se controlaron las constantes vitales de las pacientes (tensión arterial y temperatura) con el fin de detectar signos indirectos de una posible corioamnionitis debido a la rotura de las membranas. A todas las pacientes se les sometió a monitorización fetal con un registro cardiotocográfico externo, para excluir alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y de la dinámica uterina, tanto al ingreso como tras la colocación de la dinoprostona. Durante el proceso de inducción propiamente dicho con la oxitocina intravenosa, la monitorización fetal y la toma de constantes fue continua.

En todos los casos de este estudio, según el protocolo vigente en nuestro servicio, se aplicó cobertura antibiótica haciendo distinción en función del (EGB); si éste era negativo se comenzaba una pauta antibiótica con amoxicilina clavulánico 875-125 mg /8h vía oral hasta la llegada de la paciente a la sala de partos, donde se administraba por vía intravenosa 1g/8h hasta finalizar el parto.

En caso de ser una gestación menor de 37 semanas se añadía eritromicina 500 mg /6 h. Si el EGB era positivo se aplicaba una pauta

antibiótica con ampicilina 2g intravenosos en el momento del ingreso y 1g cada 4 horas intravenosos hasta el final del parto y también añadimos eritromicina en caso de gestación menor de 37 semanas. Se consideró cobertura completa a partir de los 3 g de ampicilina. El tratamiento antibiótico se inició de forma inmediata al ingreso en la sala de obstetricia.

VII. RESULTADOS

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

ÍNDICE DE RESULTADOS

- 1. Estudio de la homogeneidad de la muestra
- 1.1 Distribución de las gestantes en los diferentes grupos de estudio
- Figura 1. Distribución de las pacientes en los tres grupos de estudio
- 1.2 Distribución de las gestantes por edad materna
- Tabla I. Distribución de la edad materna en los tres grupos de estudio
- 1.3. Distribución de las gestantes por edad gestacional
- Tabla II. Distribución de la edad gestacional en los tres grupos de estudio
- 1.4 Distribución de las gestantes según paridad
- Tabla III. Distribución porcentual para la paridad en los tres grupos de estudio
- Figura 2. Distribución porcentual para la paridad en los tres grupos de estudio
- 1.5 Distribución de las gestantes según el índice de Bishop basal y estudio del mismo por grupos comparados dos a dos
- Tabla IV. Comparación del índice de Bishop basal (al ingresar en la Unidad de Obstetricia) para los tres grupos de estudio.
- Tabla V. Índice de Bishop basal en los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos: Control vs Oxitocina
- Tabla VI. Índice de Bishop basal en los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos: Control vs Dinoprostona
- 2. Estudio de la efectividad de la maduración cervical

- 2.1. distribución de las gestantes según el índice de Bishop al llegar a la sala de partos y estudio del mismo por grupos comparados dos a dos
- Tabla VII a. Índice de Bishop al ingresar en la sala de partos para los diferentes grupos de estudio.
- Tabla VII b. Índice de Bishop mínimo y máximo al ingresar en la sala de partos para los diferentes grupos de estudio.
- Tabla VIII. Índice de Bishop al ingresar en la sala de partos para los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos. Dinoprostona vs Oxitocina
- 2.2. Motivo del traslado de la paciente a la sala de partos
- Tabla IX. Distribución porcentual del motivo de traslado de la paciente a la sala de partos para los tres grupos
- Tabla X. Distribución porcentual del motivo de traslado de la paciente a la sala de partos en ambos grupos de inducción
- Figura 3. Distribución porcentual del motivo de traslado de la paciente a la sala de partos para los tres grupos
- 2.3 Análisis del tiempo medio en horas de permanencia de la paciente en la sala de partos para los tres grupos de estudio.
- Tabla XI Duración media en horas de la estancia en la sala de partos para los tres grupos
- Figura 4 Duración media en horas de la estancia en la sala de partos para los tres grupos
- Tabla XII Análisis de la varianza (ANOVA) para la estancia media en la sala de partos en los tres grupos

- Tabla XIII Test de comparaciones múltiples para la estancia media en la sala de partos en los tres grupos
- 2.4 Análisis del tiempo medio en horas de bolsa rota hasta el expulsivo en los tres grupos de estudio
- Tabla XIV Tiempo medio en horas de bolsa rota desde el ingreso hasta el expulsivo en los tres grupos
- Figura 5 Tiempo medio en horas de bolsa rota desde el ingreso hasta el expulsivo en los tres grupos
- Tabla XV Análisis de la varianza (ANOVA) del tiempo medio en horas de bolsa rota desde el ingreso hasta el expulsivo en los tres grupos
- Tabla XVI Test de comparaciones múltiples para el tiempo medio en horas de bolsa rota desde el ingreso hasta el expulsivo en los tres grupos
- 2.5 Estudio del modo de terminación del parto en los tres grupos de estudio
- Tabla XVII Modo de terminación del parto en los tres grupos de estudio
- Figura 6 Modo de terminación del parto en los tres grupos de estudio
- Tabla XVIII Chi cuadrado para el modo de terminación del parto en los tres grupos de estudio
- 2.6 Análisis del motivo de terminación mediante cesárea en los tres grupos de estudio
- Tabla XIX Motivo de terminación mediante cesárea en cada grupo

- Tabla XX Terminación mediante cesárea por fracaso de inducción en cada grupos
- 3. Estudio del bienestar materno
- 3.1 estudio de la necesidad de analgesia epidural en la sala de partos y comparación de la misma por grupos dos a dos
- Tabla XXI Requerimiento de analgesia epidural en los tres grupos
- Tabla XXII Necesidad de analgesia epidural en los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos
- Figura 7 Necesidad de analgesia epidural en los diferentes grupos de estudio comparados dos a dos
- 3.2 Aparición de fiebre intraparto o postparto inmediato en los tres grupos de estudio
- Tabla XXIII Aparición de fiebre intraparto o postparto en los tres grupos de estudio
- Figura 8 Aparición de fiebre intraparto o postparto en los tres grupos de estudio
- 3.3 Aparición de hemorragia puerperal inmediata y necesidad de alumbramiento manual en los tres grupos de estudio
- Tabla XXIV Incidencias maternas intraparto/postparto en los tres grupos de estudio
- 4. Estudio del bienestar fetal
- 4.1 Estudio del índice de Apgar al minuto y a los cinco minutos en los tres grupos de estudio
- Tabla XXV Índice del test de Apgar al minuto para los tres grupos de estudio

- Tabla XXVI del test de Apgar a los cinco minutos para los tres grupos de estudio
- 4.2 Estudio del pH de arteria y vena umbilical tras el parto en los tres grupos de estudio
- Tabla XXVII pH de arteria y vena del cordón umbilical del recién nacido en los tres grupos de estudio
- Tabla XXVIII distribución de las pacientes con pH menor de 7,20 en arteria y/o vena umbilical
- XXIX Análisis de la varianza (ANOVA) para el pH de arteria y vena del cordón umbilical del recién nacido en los tres grupos de estudio
- 4.3 Necesidad de ingreso del recién nacido en la Unidad de cuidados Intensivos o en la Unidad de cuidados Intermedios en los tres grupos de estudio
- Tabla XXX Distribución porcentual para el resultado perinatal en los tres grupos de estudio
- Figura 9 Distribución porcentual para el resultado perinatal en los tres grupos de estudio
- Tabla XXXI Distribución porcentual para las alteraciones de la FCF y el líquido teñido en ambos grupos de inducción

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

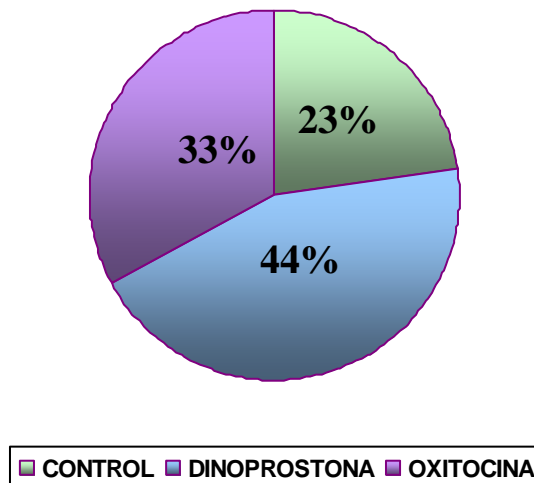
1. ESTUDIO DE LA HOMOGENEIDAD DE LA MUESTRA:

1.1 DISTRIBUCIÓN DE LAS GESTANTES EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO.

La distribución de las pacientes en cada grupo fue el siguiente (figura 1):

- Grupo Dinoprostona: 44% de la población de estudio (200 gestantes)
- Grupo Oxitocina: 33% de la población de estudio (148 gestantes)
- Grupo Control: 23% de la población de estudio (102 gestantes)

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO



1.2. DISTRIBUCIÓN DE LAS GESTANTES POR EDAD MATERNA

La edad materna y la edad gestacional se distribuyen homogéneamente en los tres grupos de estudio, quedando reflejado en la tabla I y II.

TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD MATERNA EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO					
	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Control	102	29,37	5,30	15	41
Dinoprostona	200	29,21	4,86	17	42
Oxitocina	148	29,80	4,75	17	43

1.3. DISTRIBUCIÓN DE LAS GESTANTES POR EDAD GESTACIONAL

TABLA II. DISTRIBUCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO					
	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Control	102	38,7	1,35	35	41
Dinoprostona	200	38,7	1,36	35	41
Oxitocina	148	38,5	1,43	35	41

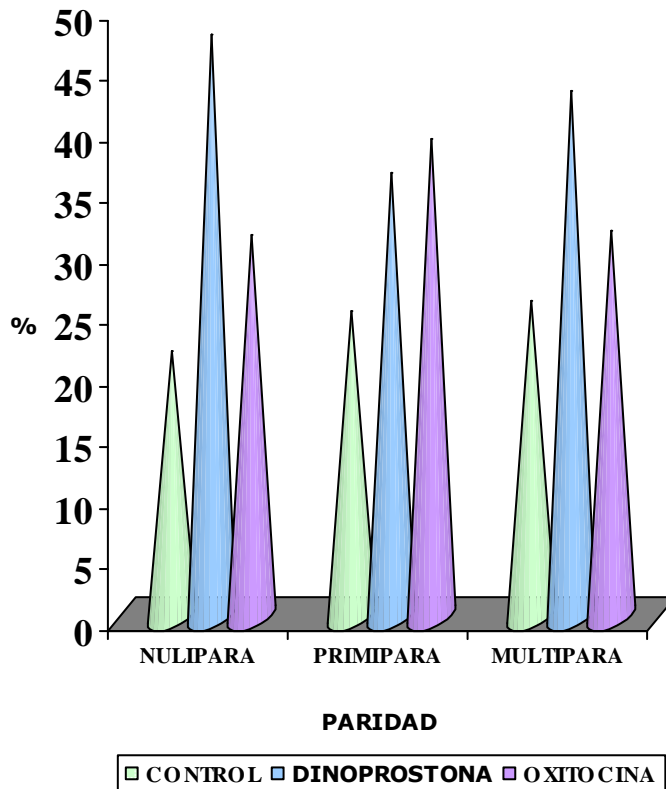
1.4. DISTRIBUCIÓN DE LAS GESTANTES SEGÚN PARIDAD

La distribución de las pacientes según la paridad queda reflejada en la tabla III y figura 2, con un mayor porcentaje de gestantes nulíparas en el grupo Dinoprostonona pero sin encontrar diferencias significativas entre los grupos. También el mayor porcentaje de multíparas se encuentra en el grupo Dinoprostonona.

TABLA III. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL PARA LA PARIDAD EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO.				
Grupo	N	Nulípara	Primípara	Multípara
Control	102	67 (21,6%)	26 (24,8%)	9 (25,7%)
Dinoprostonona	200	147 (47,4%)	38 (36,2%)	15 (42,9%)
Oxitocina	148	96 (31,0%)	41 (39,0%)	11 (31,4%)

- **Chi cuadrado** = 4,32
- **GL** = 4
- **P** < 0,37 (NS)

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL PARA LA PARIDAD EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO



1.5. DISTRIBUCIÓN DE LAS GESTANTES SEGÚN EL ÍNDICE DE BISHOP BASAL Y ESTUDIO DEL MISMO POR GRUPOS COMPARADOS DOS A DOS

Del total de pacientes que ingresan con un índice de Bishop mayor de 4 el mayor porcentaje pertenece al grupo Control, encontrando diferencias significativas al compararlo con los demás grupos con una $P < 0,0001$. Para aclarar estas diferencias se recurre a comparar los grupos dos a dos. La mayor madurez cervical en el grupo control al ingreso de las pacientes, explica el inicio espontáneo del parto sin necesidad de ningún método de inducción. No existen diferencias en cuanto al índice de Bishop basal entre el grupo Dinoprostona y el grupo Oxitocina, las diferencias son debidas al grupo Control respecto a los demás grupos (tabla IV).

Existen diferencias al comparar el grupo Control con el grupo Oxitocina ya que en el grupo Control se encuentra un porcentaje mayor de pacientes con Bishop mayor de cuatro (tabla V).

También existen diferencias al comparar el grupo Control con el grupo Dinoprostona ya que en el grupo Control se encuentra un porcentaje mayor de pacientes con Bishop mayor de 4 (tabla VI).

TABLA IV. COMPARACIÓN DEL ÍNDICE DE BISHOP BASAL (AL INGRESAR EN LA UNIDAD DE OBSTETRICIA) PARA LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO				
Bishop		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
0-4	N	29	143	108
	%	28,7 %	71,5 %	73,2 %
	Mínimo	2	0	0
5-6	N	72	57	40
	%	71,3 %	28,5 %	26,8 %
	Máximo	6	6	6
Total	N	101	200	148
	%	100 %	100 %	100 %

- **Chi cuadrado = 63,285**
- **GL = 2**
- **P < 0,0001**

TABLA V. ÍNDICE DE BISHOP BASAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO COMPARADOS DOS A DOS: CONTROL VS OXITOCINA			
Bishop		Grupo	
		Control	Oxitocina
0-4	N	29	108
	%	28,7 %	73,2 %
5-6	N	72	40
	%	71,3 %	26,8 %
Total	N	101	148
	%	100 %	100 %

- **Chi cuadrado = 48,07**
- **GL = 1**
- **P < 0,0001**

TABLA VI. ÍNDICE DE BISHOP BASAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO COMPARADOS DOS A DOS: CONTROL VS DINOPROSTONA			
Bishop		Grupo	
		Control	Dinoprostona
0-4	N	29	143
	%	28,7 %	71,5 %
5-6	N	72	57
	%	71,3 %	28,5 %
Total	N	101	200
	%	100 %	100 %

- **Chi cuadrado = 50,16**
- **GL = 1**
- **P < 0,0001**

2. ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE LA MADURACIÓN CERVICAL

2.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS GESTANTES SEGÚN EL ÍNDICE DE BISHOP AL LLEGAR A LA SALA DE PARTOS Y ESTUDIO DEL MISMO POR GRUPOS COMPARADOS DOS A DOS.

En los grupos Control y Dinoprostonona hay una mejoría en el índice de Bishop con respecto al ingreso en urgencias, siendo mayor el porcentaje de pacientes en cada grupo con un Bishop mayor de 6 respecto al total de cada grupo, excepto en el grupo Oxitocina donde hay un porcentaje similar con Bishop mayor de seis (50,3 %) y menor de seis (49,7%). Prácticamente el 100% de las pacientes del grupo Control cuando llegan a la sala de partos presentan un Bishop mayor de 6, lo que concuerda con el mejor Bishop que presentaban al ingreso (tabla VII)

En el grupo Dinoprostonona hay una clara mejoría en la maduración cervical al acudir a la sala de partos ya que un 74% de las pacientes presentan un Bishop mayor de 6, mientras que en el grupo Oxitocina no se encuentra este hecho y prácticamente están igualadas las cifras del porcentaje de pacientes con un Bishop favorable y desfavorable (tabla VII a).

Existen diferencias significativas al comparar el grupo Dinoprostonona con el grupo Oxitocina ya que en el primero hay un mayor porcentaje de pacientes con un Bishop mayor de 6, lo que hace evidente la

mejoría la maduración cervical cuando se aplica la dinoprostona (tabla VIII).

TABLA VII a. ÍNDICE DE BISHOP AL INGRESAR EN LA SALA DE PARTOS PARA LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO				
Bishop		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
0-6	N	4	52	73
	%	4,0%	26,0%	49,7%
7-10	N	98	148	75
	%	96,0%	74,0%	50,3%
Total	N	102	200	148
	%	100%	100%	100%

- **Chi cuadrado = 62,67**
- **GL = 2**
- **P < 0,0001**

TABLA VII b. ÍNDICE DE BISHOP MÍNIMO Y MÁXIMO AL INGRESAR EN LA SALA DE PARTOS PARA LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO			
Bishop	Grupo		
	Control	Dinoprostona	Oxitocina
Mínimo	4	2	1
Máximo	10	10	10

TABLA VIII. ÍNDICE DE BISHOP AL INGRESAR EN LA SALA DE PARTOS PARA LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO COMPARADOS DOS A DOS: DINOPROSTONA VS OXITOCINA			
Bishop		Grupo	
		Dinoprostona	Oxitocina
0-6	N	52	73
	%	26,0%	49,7%
7-10	N	148	75
	%	74,0%	50,3 %
Total	N	200	148
	%	100%	100%

- **Chi cuadrado = 20,72**
- **GL = 1**
- **P < 0,0001**

2.2. MOTIVO DE TRASLADO DE LA PACIENTE A LA SALA DE PARTOS

Se ha considerado como parto en curso a una dilatación cervical de 3-4 cm con una dinámica uterina frecuente de unas 2-3 contracciones / 10 minutos; como alteraciones de la frecuencia fetal admitimos las definidas por Caldeyro-Barcia como registro silente, DIP variable, DIP I y DIP II y como líquido amniótico teñido el resultante de la expulsión de meconio por el feto.

Tanto en el grupo control como en el grupo Dinoproston, el mayor porcentaje de pacientes fueron trasladadas a la sala de partos por haber iniciado la fase activa del mismo. Sin embargo, en el grupo oxitocina el motivo principal del traslado fueron las alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal seguida de la inducción (tabla IX y figura 3).

Al comparar ambos métodos de inducción queda claro como en el grupo Dinoproston la mayoría de las pacientes se trasladan a la sala de partos por parto en curso frente al grupo Oxitocina donde esto no ocurre (tabla X)

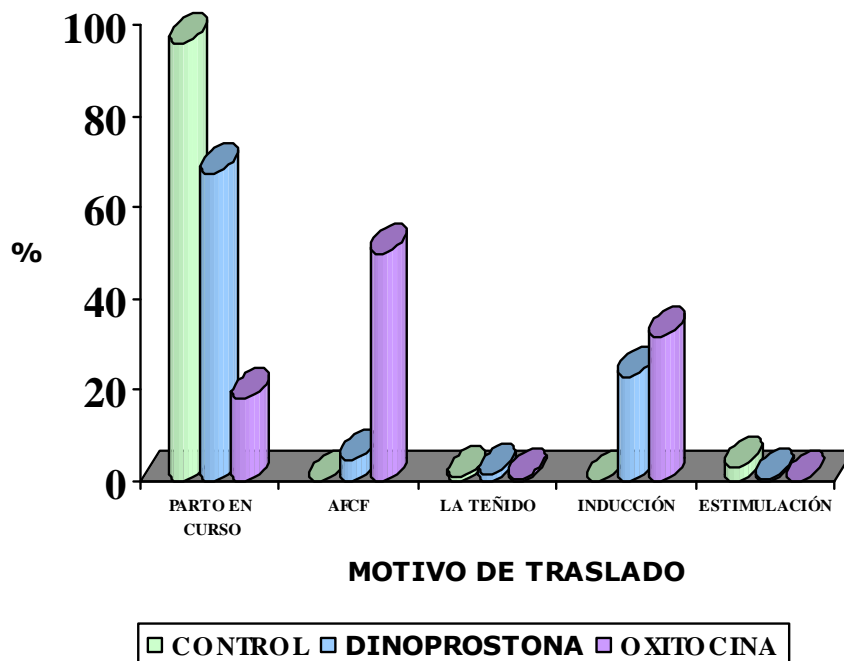
TABLA IX. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL MOTIVO DE TRASLADO DE LA PACIENTE A LA SALA DE PARTOS PARA LOS TRES GRUPOS				
Motivo llegada paritorio		GRUPO		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
Parto en curso	N	96	135	27
	%	96,0%	67,5%	18,1%
Alteraciones de la FCF	N	0	9	73
	%	,0%	4,5%	49,7%
LA teñido	N	1	3	1
	%	1,0%	1,5%	,7%
Inducción	N	0	46	47
	%	0%	23,0%	31,5%
Estimulación	N	4	6	0
	%	3,0%	,5%	,0%
Total	N	101	200	148
	%	100,0%	100,0%	100,0%

- **Chi cuadrado = 230**
- **GL = 10**
- **P < 0,0001**

TABLA X. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL MOTIVO DE TRASLADO DE LA PACIENTE A LA SALA DE PARTOS EN AMBOS GRUPOS DE INDUCCIÓN			
Motivo de llegada al paritorio		Grupo	
		Dinoprostona	Oxitocina
Parto en curso	N	135	27
	%	67,5%	18,1%
Otros	N	65	122
	%	32,5%	81,9%
Total	N	200	149
	%	100,0%	100,0%

- **Chi cuadrado = 83,7**
- **GL = 1**
- **P < 0,0001**

FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL MOTIVO DE TRASLADO DE LA PACIENTE A LA SALA DE PARTOS PARA LOS TRES GRUPOS



2.3. ANÁLISIS DEL TIEMPO MEDIO EN HORAS DE PERMANENCIA DE LA PACIENTE EN LA SALA DE PARTOS PARA LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

La estancia media en la sala de partos es mayor para el grupo Oxitocina, es decir para las gestantes que acuden a la sala de partos sin preinducción con dinoprostona (tabla XI y figura 4).

Al realizar el análisis de la varianza encontramos diferencias significativas al comparar el tiempo medio en la sala de partos en los tres grupos con una $P < 0,001$ por lo que aplicamos el test de comparaciones múltiples (tabla XII).

Existen diferencias significativas al comparar el grupo Control con el grupo Oxitocina y al comparar el grupo Oxitocina con los grupos Control y Dinoprostona en cuanto a la estancia media en la sala de partos. Hay una clara disminución del tiempo de estancia para el grupo Dinoprostona comparado con el grupo de inducción con oxitocina y la menor estancia en la sala de partos es para el grupo Control, ya que acuden con un mejor Bishop que el resto de grupos (tabla XIII).

TABLA XI. DURACIÓN MEDIA EN HORAS DE LA ESTANCIA EN LA SALA DE PARTOS PARA LOS TRES GRUPOS					
	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Control	102	5,161	3,473	.05	13
Dinoprostona	200	5,588	4,070	.05	18
Oxitocina	148	6,615	3,874	.40	15

FIGURA 4. DURACIÓN MEDIA EN HORAS DE LA ESTANCIA EN SALA DE PARTOS PARA LOS TRES GRUPOS.

DURACIÓN DEL PARTO

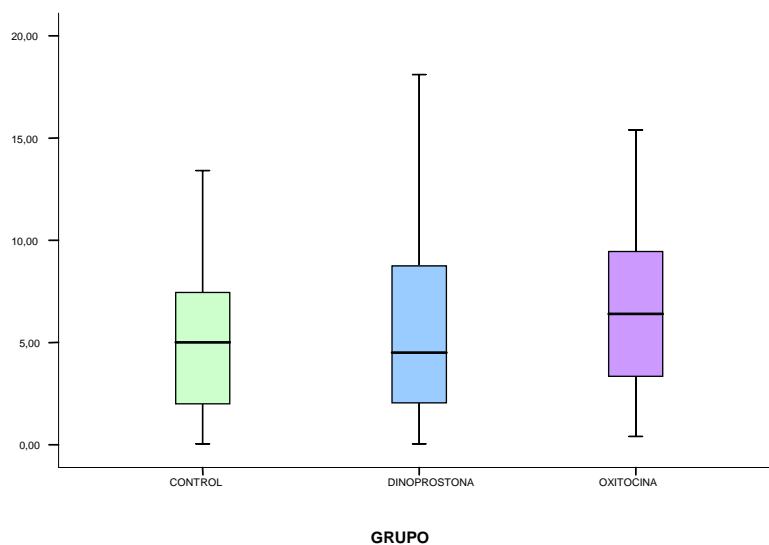


TABLA XII. ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA) PARA LA ESTANCIA MEDIA EN LA SALA DE PARTOS EN LOS TRES GRUPOS					
	Suma de cuadrados	GL	Media cuadrática	F	Significación
Entre grupos	147,132	2	73,566	4,893	P < 0,001 *
Intra grupos	6675,311	444	15,034		

- P < 0,05 *

TABLA XIII. TEST DE COMPARACIONES MÚLTIPLES PARA LA ESTANCIA MEDIA EN LA SALA DE PARTOS EN LOS TRES GRUPOS				
Grupo	Comparación	Error típico	Significación	Test
Control	Dinoproston	0,472	P < 0,64 (NS)	Tukey HSD
	Oxitocina	0,500	P < 0,02 *	
Dinoproston	Control	0,472	P < 0,64 (NS)	Tukey HSD
	Oxitocina	0,422	P < 0,05 *	
Oxitocina	Control	0,500	P < 0,02 *	Tukey HSD
	Dinoproston	0,422	P < 0,05 *	

- P < 0,05 *
- NS (No significativo)

2.4. ANÁLISIS DEL TIEMPO MEDIO EN HORAS DE BOLSA ROTA HASTA EL EXPULSIVO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

El tiempo medio en horas de RPM es mayor en el grupo al que se le administró dinoprostona vaginal 25,01 horas, siendo muy similar, sin embargo, en el grupo Control y en el grupo Oxitocina (tabla XIV y figura 5).

Al aplicar el análisis de la varianza encontramos que existen diferencias significativas en cuanto al tiempo medio que permanece la gestante con la bolsa rota hasta el parto en los tres grupos con una $p < 0,001$ por lo que aplicamos el test de comparaciones múltiples (tabla XV).

Si aplicamos el test de comparaciones múltiples encontramos diferencias significativas al comparar el tiempo medio de bolsa rota del grupo control con el grupo Dinoprostona. Igualmente al comparar el grupo Dinoprostona con los grupos Control y Oxitocina encontramos diferencias significativas. De nuevo hay significación cuando se compara el tiempo medio de bolsa rota del grupo oxitocina con el grupo Dinoprostona (tabla XVI).

TABLA XIV. TIEMPO MEDIO EN HORAS DE BOLSA ROTA DESDE EL INGRESO HASTA EL EXPULSIVO EN LOS TRES GRUPOS					
	N	media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Control	102	15,79	8,166	2	41
Dinoprostona	200	25,01	10,075	6	55
Oxitocina	148	18,03	8,485	4	41

FIGURA 5. TIEMPO MEDIO EN HORAS DE BOLSA ROTA DESDE EL INGRESO HASTA EL EXPULSIVO EN LOS TRES GRUPOS

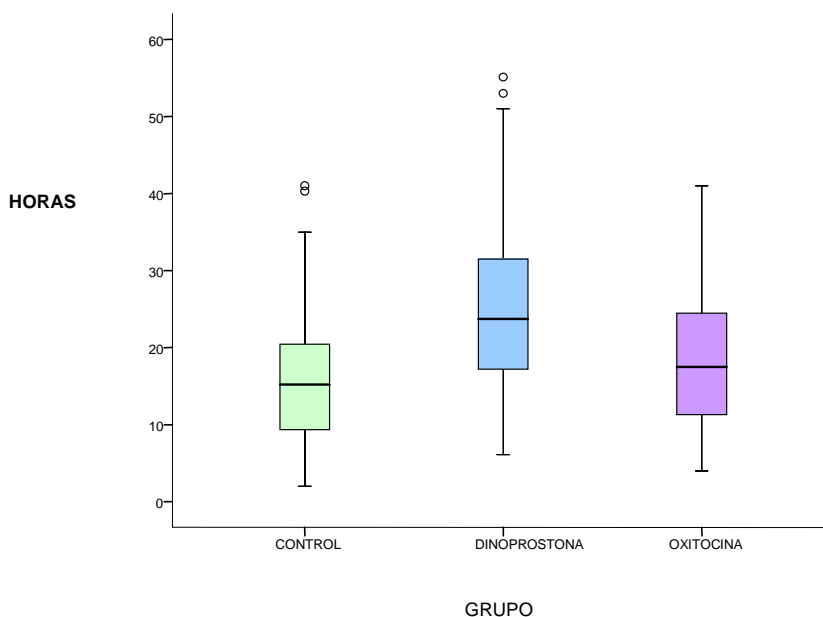


TABLA XV. ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA) DEL TIEMPO MEDIO EN HORAS DE BOLSA ROTA DESDE EL INGRESO HASTA EL EXPULSIVO EN LOS TRES GRUPOS					
	Suma de cuadrados	GL	Media cuadrática	F	Significación
Entre grupos	7184,057	2	3592,028	42,82	P<0,001 *
Intra grupos	37243,245	444	83,881		

- **P < 0,05 ***

TABLA XVI. TEST DE COMPARACIONES MÚLTIPLES PARA EL TIEMPO MEDIO EN HORAS DE BOLSA ROTA DESDE EL INGRESO HASTA EL EXPULSIVO EN LOS TRES GRUPOS				
Grupo	Comparación	Error típico	Significación	Test
Control	Dinoprostona	1,116	P< 0,001 *	Tukey HSD
	Oxitocina	1,180	P< 0,140 (NS)	
Dinoprostona	Control	1,116	P< 0,001 *	Tukey HSD
	Oxitocina	0,997	P< 0,001 *	
Oxitocina	Control	1,180	P< 0,140 (NS)	Tukey HSD
	Dinoprostona	0,997	P< 0,001 *	

- **P < 0,05 ***
- **NS (No significativo)**

2.5. ESTUDIO DEL MODO DE TERMINACIÓN DEL PARTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

Para los tres grupos, el parto eutócico fue la forma de terminación con mayor porcentaje de pacientes (tabla XVII y figura 6).

Al aplicar el test Chi cuadrado, no existen diferencias estadísticamente significativas en la forma de terminación del parto en los distintos grupos de estudio. Es decir, que el uso del dinoprostone no aumenta la tasa de cesáreas ni tampoco la tasa de partos instrumentales (tabla XVIII).

TABLA XVII. MODO DE TERMINACIÓN DEL PARTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO				
Modo de terminación del parto		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
Espontáneo	N	77	133	105
	%	77%	66,5%	71,3%
Vacuo extracción	N	8	23	11
	%	8%	11,5%	7,3%
Fórceps	N	4	8	5
	%	4,0%	4,0%	3,3%
Espátulas	N	2	4	2
	%	2,0%	2,0%	1,3%
Cesárea	N	11	32	25
	%	11%	16%	16,7%
Total	N	102	200	148
	%	100%	100%	100%

FIGURA 6. MODO DE TERMINACIÓN DEL PARTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

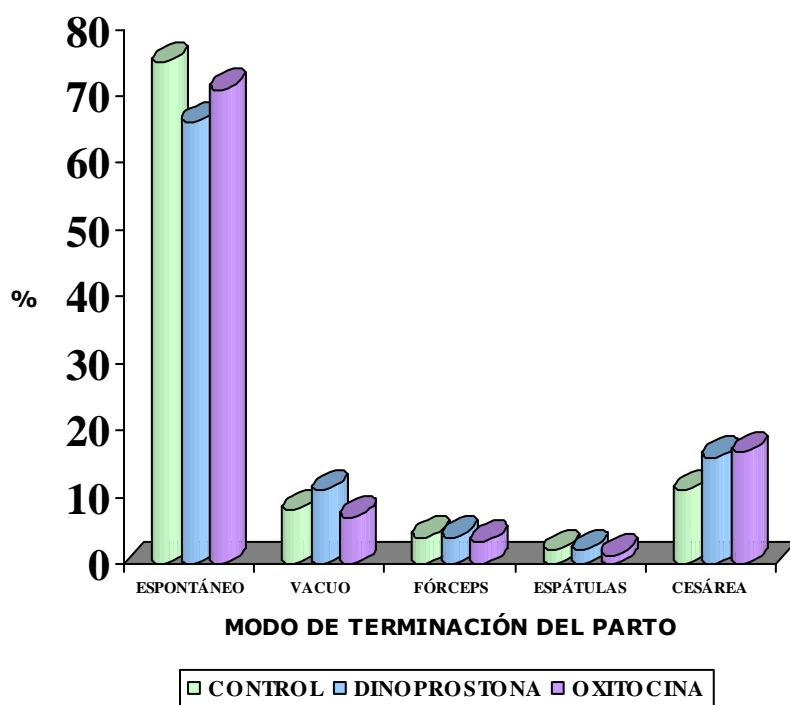


TABLA XVIII. CHI CUADRADO PARA EL MODO DE TERMINACIÓN DEL PARTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO				
Modo de terminación del parto		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
Espontáneo	N	77	133	105
	%	77%	66,5%	71,3%
Instrumental	N	14	35	18
	%	14%	17,5%	12%
Cesárea	N	11	32	25
	%	11%	16%	16,7%
Total	N	102	200	148
	%	100%	100%	100%

- **Chi cuadrado** = 4,450
- **P** < 0,350 (NS)

2.6. ANÁLISIS DEL MOTIVO DE TERMINACIÓN MEDIANTE CESÁREA EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

El mayor porcentaje de cesáreas en cada grupo se debe a no progresión del parto, incluso en el grupo control, cuyo inicio del parto fue espontáneo. No hubo ningún caso de cesárea por fracaso de inducción en

el grupo Control y el número de casos por fracaso de inducción en los grupos Dinoprostona y Oxitocina fue el mismo: cinco en cada grupo sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos de inducción (tabla XIX y XX).

TABLA XIX. MOTIVO DE TERMINACIÓN MEDIANTE CESÁREA EN CADA GRUPO				
Motivo de la cesárea	Grupo			
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
Alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal	N	0	0	1
	%	,0%	,0%	4,2%
Riesgo de pérdida del bienestar fetal	N	2	5	7
	%	18,2%	15,6%	29,2%
No progresión del parto	N	9	21	11
	%	81,8%	65,6%	45,8%
Fracaso de inducción	N	0	5	5
	%	,0%	15,6%	20,8%
Total	N	11	32	25
	%	100%	100%	100%

- **Chi cuadrado** = 4,018
- **GL** = 4
- **P** < 0,5 (NS)

TABLA XX. TERMINACIÓN MEDIANTE CESÁREA POR FRACASO DE INDUCCIÓN EN CADA GRUPO			
	Grupo		
		Dinoprostona	Oxitocina
Fracaso de inducción	N	5	5
	%	16,1 %	20,8 %
No fracaso de inducción	N	26	19
	%	83,9 %	79,2 %
Total	N	31	24
	%	100 %	100 %

- **Chi cuadrado** = 0,20
- **GL** = 1
- **P** < 0,66 (NS)

3. ESTUDIO DEL BIENESTAR MATERNO

3.1. ESTUDIO DE LA NECESIDAD DE ANALGESIA EPIDURAL EN LA SALA DE PARTOS Y COMPARACIÓN DE LA MISMA POR GRUPOS DOS A DOS

En cada grupo de estudio, la mayoría de las pacientes requirieron analgesia epidural, pero al comparar los grupos entre si, hay diferencias significativas respecto al uso de la epidural, por lo que se comparan a continuación los grupos dos a dos (tabla XXI).

Existen diferencias significativas al comparar el grupo Control con el grupo Dinoprostona, encontrando un mayor número de gestantes con analgesia epidural en grupo Dinoprostona. También existen diferencias significativas al comparar el grupo Control con el grupo Oxitocina, ya que en este último, hay más pacientes que necesitaron analgesia epidural. Sin embargo, no se encuentran diferencias al comparar los dos grupos de inducción Dinoprostona y Oxitocina porque en ambos el requerimiento de analgesia epidural es mayor que en el grupo Control (tabla XXII y figura 7).

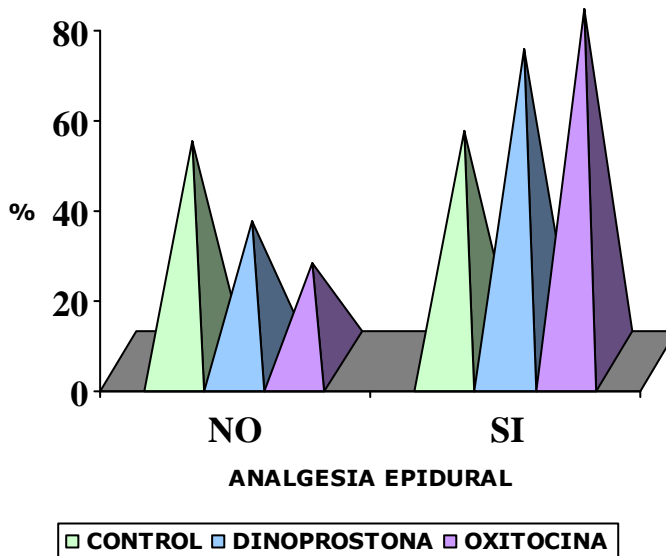
TABLA XXI. REQUERIMIENTO DE ANALGESIA EPIDURAL EN LOS TRES GRUPOS				
Analgesia epidural		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
no	N	49	62	33
	%	49,0%	31,0%	22,0%
sí	N	53	138	115
	%	51,0%	69,0%	78,0%
Total	N	102	200	148
	%	100,0%	100,0%	100,0%

- **Chi cuadrado = 20,26**
- **GL = 2**
- **P < 0,0001**

TABLA XXII. NECESIDAD DE ANALGESIA EPIDURAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO COMPARADOS DOS A DOS				
Analgesia epidural	Grupos		Chi 2	Significación
	Control	Dinoprostona		
sí	53	138	8,25	P < 0,004 *
no	49	62		
	Control	Oxitocina	17,55	P < 0,0001 *
sí	53	115		
no	49	33		
	Dinoprostona	Oxitocina	3,08	P < 0,08 (NS)
sí	138	115		
no	62	33		

- **P < 0,05 ***
- **NS (No significativo)**

FIGURA 7. NECESIDAD DE ANALGESIA EPIDURAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ESTUDIO COMPARADOS DOS A DOS



3.2. APARICIÓN DE FIEBRE INTRAPARTO O POSTPARTO INMEDIATO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

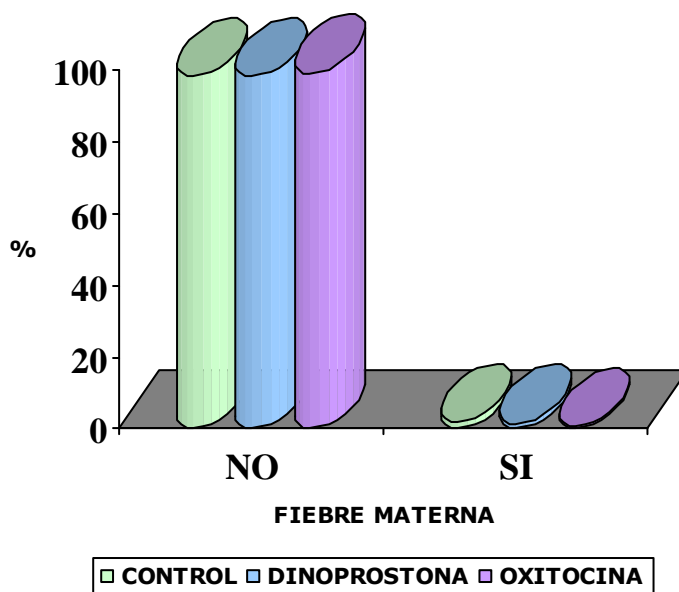
El mayor porcentaje de fiebre materna intraparto/postparto pertenece al grupo Dinoproston, pero al compararlo con los demás grupos de estudio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, como se comprueba al aplicar el test Chi cuadrado. No se puede concluir que el

uso de dinoprostona aumente las cifras de fiebre materna intraparto o postparto (tabla XXIII y figura 8).

TABLA XXIII. APARICIÓN DE FIEBRE MATERNA INTRAPARTO / POSTPARTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO				
Fiebre materna		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
No	N	100	197	147
	%	98 %	98 %	99 %
Sí	N	2	3	1
	%	1,9 %	1,5 %	0,6 %
Total	N	102	200	148
	%	100 %	100 %	100 %

- **Chi cuadrado** = 0,844
- **P** < 0,657 (NS)

FIGURA 8. APARICIÓN DE FIEBRE MATERNA INTRAPARTO / POSTPARTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO



3.3 APARICIÓN DE HEMORRAGIA PUERPERAL INMEDIATA Y NECESIDAD DE ALUMBRAMIENTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

De la lectura de la tabla XXIV se extrae que el mayor porcentaje de pacientes en cada grupo no sufrieron ninguna incidencia materna del tipo alumbramiento manual o hemorragia puerperal inmediata. La fiebre intraparto/ postparto no está incluida en este apartado por haberle dedicado una tabla única en el apartado anterior (tabla XXIII).

TABLA XXIV. INCIDENCIAS MATERNAS INTRAPARTO / POSTPARTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO				
		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
Ninguna	N	100	197	145
	%	98 %	98 %	97 %
Alumbramiento manual	N	0	1	1
	%	0 %	0,5 %	0,7 %
Hemorragia puerperal	N	2	2	2
	%	2 %	1 %	1,4 %
Total	N	102	200	148
	%	100 %	100 %	100 %

4. ESTUDIO DEL BIENESTAR FETAL

4.1. ESTUDIO DEL ÍNDICE DE APGAR AL MINUTO Y LOS CINCO MINUTOS EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

Para los tres grupos el mayor porcentaje de neonatos reciben una puntuación de Apgar al minuto y a los cinco minutos mayor de 7, sin encontrar diferencias significativas (tablas XXV y XXVI).

TABLA XXV. ÍNDICE DEL TEST DE APGAR AL MINUTO PARA LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO				
Apgar		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
0-7	N	2	12	12
	%	2,0%	6,0%	8,1%
	Mínimo	5	4	4
>7	N	99	188	137
	%	98,0%	94,0%	91,9%
	Máximo	10	10	10
Total	N	101	200	149
	%	100,0%	100,0%	100,0%

- **Chi cuadrado** = 4,11
- **GL**= 2
- **P** < 0,13 (NS)

TABLA XXVI: ÍNDICE DEL TEST DE APGAR A LOS CINCO MINUTOS PARA LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIOS				
Apgar		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
0-7	N	0	4	4
	%	0%	2%	2,7%
	Mínimo	7	5	7
>7	N	101	196	145
	%	100%	98%	97,3%
	Máximo	10	10	10
Total	N	101	200	149
	%	100%	100%	100%

- **Chi cuadrado** = 2,58
- **GL**= 2
- **P** < 0,28 (NS)

4.2. ESTUDIO DEL PH DE ARTERIA Y VENA UMBILICAL TRAS EL PARTO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

En cuanto al pH de arteria y vena de cordón umbilical de los neonatos en los distintos grupos de estudio, no existe ningún valor medio de pH por debajo de 7,20 que indicaría acidosis fetal. Sí existen valores mínimos para cada grupo por debajo de 7,20 (tabla XXVII).

Existe un número pequeño de neonatos con pH tanto en arteria como en vena umbilical por debajo de 7,20, aunque la media en cada grupo no se aleja de 7,20. El mayor número se encuentra en el grupo Dinoproston (32) y en el grupo Oxitocina (31) aunque en su mayoría se trató de partos eutócicos. No hubo ninguna muerte fetal y sólo dos de los recién nacidos del grupo Dinoproston requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intermedios Neonatal (tabla XXVIII).

No se encuentran diferencias al comparar las medias del pH de arteria y vena umbilical en los neonatos pertenecientes a los tres grupos de estudio (tabla XXIX).

TABLA XXVII. PH DE ARTERIA Y VENA DEL CORDÓN UMBILICAL DEL RECIÉN NACIDO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO						
pH		N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
pH en AU	Control	67	7,2351	,08052	6,9	7,4
	Dinoprostona	134	7,2346	,07798	6,96	7,45
	Oxitocina	107	7,2307	,07576	7,0	7,4
	Total	308	7,2333	,07755	6,9	7,5
pH en VU	Control	78	7,3169	,06770	6,95	7,45
	Dinoprostona	162	7,3159	,05739	7,16	7,48
	Oxitocina	124	7,3117	,06839	7,10	7,52
	Total	364	7,3147	,06343	7,0	7,5

TABLA XXVIII: DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES CON PH MENOR DE 7,20 EN ARTERIA Y/O VENA UMBILICAL					
Modo de terminación del parto			Control	Dinoprostona	Oxitocina
	Parto espontáneo	N	12	19	21
		%	70 %	59 %	67 %
	Parto instrumental	N	3	5	4
		%	17,6 %	15,6 %	12,9 %
	Cesárea	N	2	8	6
		%	11,7 %	25 %	19,3 %
	Total	N	17	32	31
		%	100 %	100 %	100 %

TABLA XXIX. ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA) PARA EL PH DE ARTERIA Y VENA DEL CORDÓN UMBILICAL DEL RECIÉN NACIDO EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO						
PH de arteria y vena umbilical		Suma de cuadrados	GL	Media de cuadrados	F	Significación
pH en AU	Entre grupos	,001	2	,001	,097	P<0,91 (NS)
	Intra grupos	1,845	305	,006		
	Total	1,846	307			
pH en VU	Entre grupos	,002	2	,001	,209	P<0,82 (NS)
	Intra grupos	1,459	361	,004		
	Total	1,460	363			

- NS (No significativo)

4.3. NECESIDAD DE INGRESO DEL RECIÉN NACIDO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS O EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

Sólo se producen cuatro ingresos en la UCI del total de recién nacidos, uno pertenece al grupo Control, otro al grupo Dinoprostona y los dos restantes al grupo Oxitocina.

En el grupo Control, encontramos que 94 de los recién nacidos permanecieron con sus padres y sólo recibieron cuidados mínimos por parte del personal de enfermería; 7 fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intermedios y 1 requirió ingreso en la UCI.

En el grupo Dinoproston, 184 de los recién nacidos permanecieron con sus padres y sólo recibieron cuidados mínimos por parte del personal de enfermería; 15 fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intermedios y 1 requirió ingreso en la UCI.

En el grupo Oxitocina, 136 de los recién nacidos permanecieron con sus padres y sólo recibieron cuidados mínimos por parte del personal de enfermería; 10 fueron ingresados en la Unidad de Cuidados intermedios y 2 requirieron ingreso en la UCI (tabla XXX y figura 9).

Al estudiar sólo como se distribuyen las alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y el líquido teñido en ambos grupos de inducción, se observan diferencias significativas ya que en el grupo Oxitocina hay un porcentaje mayor de alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal que el grupo Dinoproston (tabla XXXI).

TABLA XXX. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL PARA EL RESULTADO PERINATAL EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO				
Destino del recién nacido		Grupo		
		Control	Dinoprostona	Oxitocina
RNN	N	94	184	136
	%	92,2 %	92 %	91,9 %
RNP	N	7	15	10
	%	6,9 %	7,5 %	6,8 %
UCI	N	1	1	2
	%	1 %	0,5 %	1,4 %
Total	N	102	200	148
	%	100 %	100 %	100 %

- **Chi cuadrado** = 0,784
- **GL** = 4
- **P** < 0,95 (NS)

FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL PARA EL RESULTADO PERINATAL EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO

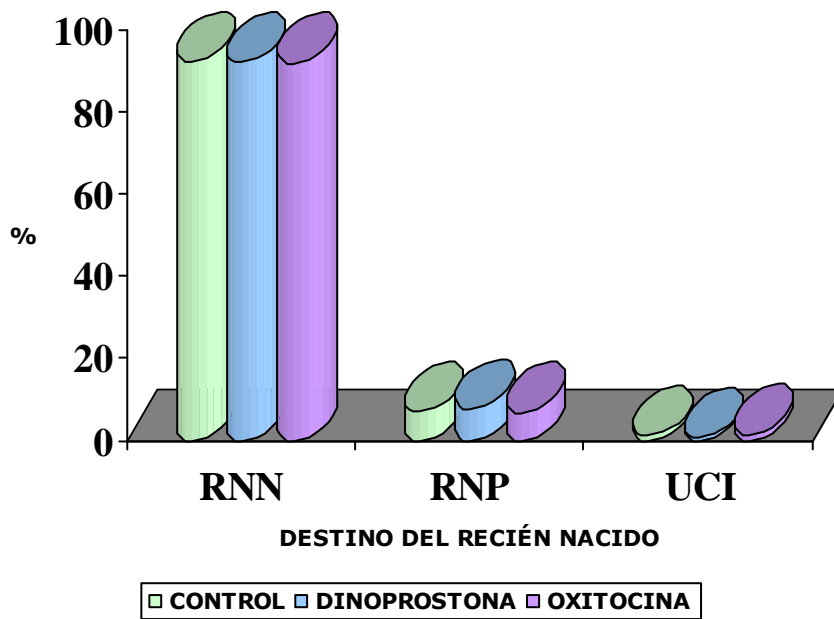


TABLA XXXI. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL PARA LAS ALTERACIONES DE LA FCF Y EL LÍQUIDO TEÑIDO EN AMBOS GRUPOS DE INDUCCIÓN			
Alteraciones de la FCF y /o líquido amniótico teñido		Grupo	
		Dinoprostona	Oxitocina
Sí	N	12	75
	%	6,0%	50,3%
No	N	188	74
	%	94,0%	49,7%
Total	N	200	149
	%	100,0%	100,0%

- **Chi cuadrado = 89,68**
- **GL = 1**
- **P < 0,0001**

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

VIII. DISCUSIÓN

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

Planteamos en principio, si es necesario realmente inducir el parto en gestaciones con rotura prematura de membranas más allá de la semana 34 de gestación. Las principales complicaciones derivadas de la RPM se producen en las gestaciones pretérmino, con un aumento de la morbi-mortalidad neonatal provocada por la inmadurez principalmente. Pero el 80% de los casos de RPM se producen en gestaciones a término y casi un 90% de ellas van seguidas de parto espontáneo en las siguientes 48 horas; por tanto, ¿qué motivos son los que justifican una inducción del parto tras la rotura prematura de las membranas?

En nuestro estudio no hemos encontrado que el manejo expectante disminuya la tasa de cesáreas frente a la inducción con oxitocina y tampoco se ha encontrado un aumento en la morbilidad infecciosa materna o fetal cuando se demoraba la inducción. En el caso del grupo dinoprostona que como veremos más adelante, permanece más tiempo con la bolsa rota que el resto de los grupos, tampoco encontramos un aumento de corioamnionitis o endometritis.

La rotura de las membranas antes del inicio del trabajo del parto se produce cuando falla alguno de los mecanismos que mantienen la resistencia ovular. Puede ser por motivos mecánicos, infecciosos o por déficits congénitos, pero el resultado final es un acontecimiento que no debería haber ocurrido en ese momento de la gestación. Es decir, la RPM no se considera un evento fisiológico y por lo tanto es un signo de alerta. El problema no es tanto el motivo de la rotura ovular sino las consecuencias y los riesgos que ello conlleva: la corioamnionitis, la endometritis, la sepsis puerperal o neonatal, el prolapso de cordón

umbilical y el desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI), son riesgos menos frecuentes en gestaciones a término pero que no obstante están presentes.

La importancia de la Rotura Prematura de membranas puede resumirse en que representa la causa de un 40% de los partos pretérmino y está directamente relacionada con el 10% de la mortalidad perinatal (40). El mayor riesgo que representa es el de corioamnionitis, con las consecuencias maternas y fetales que ello acarrea.

Existe aún gran controversia acerca de cuál es el mejor método para inducir el trabajo de parto. El método de inducción ideal sería aquel que consiguiera madurar el cérvix uterino sin producir dinámica uterina molesta, que fuera poco invasivo, permitiera libertad de movimientos a la paciente sin necesidad de estar dependiendo de una vía intravenosa y un portasueros, que fuese poco costoso para el sistema sanitario y que no redundase en un aumento de la tasa de cesáreas, lo que aumenta la morbilidad materno fetal y los costes hospitalarios. Sería, en definitiva, un método efectivo, poco agresivo, que protegiera la seguridad de la mujer y de su hijo y cuyo precio no disparase los costes del procedimiento.

Se impone actualmente la supremacía de los métodos de inducción farmacológicos frente a los clásicos utilizados a lo largo de la historia de la obstetricia fundamentalmente oxitocina y prostaglandinas (dinoprostona: PGE2 y misoprostol: PGE1).

Existen varias formas de administración de la dinoprostona: en forma de gel con administración intracervical y en forma de pesario vaginal con liberación lenta de la PGE2. La preferencia por esta segunda opción en nuestro estudio, estuvo mediatizada por la mayor facilidad de aplicación, con menos molestias para la mujer y por la posibilidad de su extracción en caso de presentarse efectos secundarios (alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, aparición de líquido teñido de meconio o taquisistolia).

Berzosa y cols en 2006 ⁽¹²⁶⁾, compararon las dos formas de PGE2: dinoprostona en gel y en dispositivo vaginal en la maduración cervical e inicio del parto. Concluyeron que ambas son seguras y eficaces, si bien la aplicación del dispositivo vaginal se asoció a una menor tasa de cesáreas cuando fue necesaria una segunda aplicación, lo que pudo estar en relación con una menor tasa de cesáreas por fracaso de inducción con respecto al gel intracervical y la mayor paridad en este grupo. Si a ello se une la facilidad para su colocación y retirada, refieren que el dispositivo vaginal es una alternativa fiable para la maduración cervical e inducción del parto.

El tema más controvertido en los distintos estudios comparados, es si el manejo expectante supone un aumento en la morbilidad infecciosa de las gestantes y si realmente disminuye la tasa de cesáreas cuando se compara con la inducción inmediata con oxitocina. Varios autores como Yuen-Chon y cols ⁽⁷⁸⁾ apoyan el hecho de que el manejo expectante reduce la tasa de cesáreas sin aumentar el riesgo de corioamnionitis. También un metanálisis del grupo Cochrane del 2005 ⁽⁹⁰⁾, concluye que el manejo

expectante disminuye la tasa de cesáreas, aunque aumenta la morbilidad infecciosa.

Por tanto hay que poner en una balanza los problemas de un aumento de morbilidad infecciosa, frente a los problemas de un aumento de la tasa de cesáreas.

Kelly y cols en el 2005 ⁽⁸⁰⁾, comparan el uso de la oxitocina con placebo y con PGE2 vaginal e intracervical. Al comparar oxitocina frente a placebo se pone de manifiesto el claro beneficio del uso de la oxitocina. El uso inmediato de ésta reduce la morbilidad infecciosa pero supone un aumento en la tasa de cesáreas. Sin embargo si se demora la administración de oxitocina tras la rotura prematura de membranas, parece desaparecer este incremento de cesáreas aunque supone un aumento en la necesidad de analgesia epidural.

Sin embargo Tan y Hannah en 2007 ⁽⁸¹⁾, demuestran que la inducción inmediata con oxitocina versus manejo expectante, disminuye el riesgo de infección materna y neonatal sin aumentar la tasa de cesáreas. Sí coinciden en el aumento del dolor y la necesidad de mantener un registro cardiotocográfico (RCTG) constante. Desventajas que se busca evitar cuando se intenta la maduración cervical previa y para lo que está destinada la dinoprostona.

En nuestro estudio hemos encontrado una mayor necesidad de analgesia epidural en ambos grupos de inducción, cuando se compara con el grupo de manejo expectante, hecho que no apoya los resultados de

Crane y Young en 2003 ⁽¹¹⁵⁾. Estos autores comparan oxitocina con Prostaglandina, como métodos de inducción en gestantes con RPM, aunque en este caso se utilizó Misoprostol en el estudio. Encuentran que la inducción inmediata con prostaglandinas versus expectación y posterior inducción con oxitocina disminuye el riesgo de infección materno fetal y mejora la satisfacción de la madre. Por otro lado encuentran que el misoprostol vaginal disminuye la necesidad de usar registro cardiotocográfico interno y de analgesia epidural (aumenta el confort de la madre), pero aumenta el número de tactos vaginales y por tanto el riesgo de corioamnionitis y presenta como efectos secundarios náuseas y vómitos.

Cuando consideramos el índice de Bishop como indicador del grado de madurez del cérvix tras la RPM, nuestros resultados muestran como era de esperar, que al ingreso las pacientes del grupo control tenían un mejor Índice de Bishop que el resto de los grupos de estudio. Esto nos señala que es probable que el parto estuviera iniciándose y la RPM ha sido un fenómeno más dentro del conjunto de transformaciones que sufre la gestante de este grupo. Este hecho, en cambio, no ocurre con el grupo que precisa de nuestra actuación (bien mediante dinoprostona bien con oxitocina), ya que las gestantes presentan al ingreso un Bishop desfavorable, menor o igual de seis.

Sin embargo al comparar ambos grupos de inducción, el grupo Dinoprostona sufre una clara mejoría del Bishop al acudir a la sala de partos con un mayor porcentaje de pacientes con valores entre 7 y 10, deduciendo por tanto que la prostaglandina E2 ha tenido un efecto

positivo, preparando el cérvix y favoreciendo la respuesta a la inducción e incluso iniciando el parto. Esto no ocurre en el grupo Oxitocina donde el porcentaje de pacientes con Bishop menor y mayor de 6 es similar. Podemos concluir claramente que la dinoprostona vaginal cumple con el objetivo de madurar el cérvix previo a la inducción con oxitocina.

Considerando sólo los grupos de intervención (oxitocina/dinoprostona), las pacientes que se trasladaron a la sala de partos por haber iniciado la fase activa de parto el mayor porcentaje se observa en el grupo dinoprostona. Sin embargo es evidente que del total de las pacientes del grupo control, todas menos una acudieron a la sala de partos por haber iniciado la fase activa del parto y solamente una lo hizo por presentar el líquido amniótico teñido. Esto concuerda con el hecho demostrado de que las pacientes del grupo control ingresan con un mejor Bishop.

Por tanto nuestro estudio puede confirmar el objetivo propuesto: la dinoprostona vaginal como método de preinducción pretende mejorar el índice de Bishop con el que la paciente acude a la sala de partos y las condiciones previas a la inducción; del estudio realizado podemos afirmar que efectivamente esto es lo que ocurre.

En cuanto al motivo de traslado de la paciente a la sala de partos, del total que se trasladaron por alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal, el mayor porcentaje se observa en el grupo oxitocina, seguido del grupo dinoprostona. Pudo ocurrir que muchas de estas mujeres pasaran para inducción antes de las 24 horas de RPM porque presentaban alteraciones

de la frecuencia cardiaca y por eso no se las dejó evolucionar hasta la mañana siguiente, cuando habrían pasado a la sala de partos para inducción por RPM como estaba previsto.

Del total de pacientes que se trasladaron a la sala de partos por encontrar un líquido amniótico teñido de meconio, el mayor porcentaje se observa en el grupo dinoproston, seguido, de los grupos control y oxitocina. En ninguno de los grupos este dato es relevante porque se trata de un número muy reducido de pacientes, aunque podemos afirmar que el uso de prostaglandina E2 no aumenta la tasa de líquido amniótico teñido de meconio, que puede ser considerado como indicativo de pérdida de bienestar fetal.

En 2008, Bricker y cols (120) publican un artículo que avala el uso de misoprostol oral para la inducción del parto en gestantes de más de 34 semanas con RPM pero no analiza los posibles efectos adversos de este fármaco. También podemos encontrar en la literatura estudios que comparan la efectividad de la PGE2 frente a la oxitocina. Ya en el año 1989, Goeschen (181) afirma que la PGE2 en gel para inducir el parto en gestantes con RPM es superior a la oxitocina intravenosa en cuanto a que disminuye el tiempo hasta el parto y la infección neonatal.

Este estudio (120), en parte apoya nuestros resultados, ya que la estancia media en la sala de partos es menor para el grupo dinoproston (la evolución del parto es más rápida), encontrando diferencias significativas cuando se compara con el grupo oxitocina. De nuevo el menor tiempo es para el grupo control porque son gestantes que inician el parto de forma

espontánea tras la RPM. Sin embargo, estos resultados siempre hay que interpretarlos con cautela porque no son un indicador exacto de que el tiempo del parto sea más corto en el grupo dinoproston, es muy difícil saber el momento exacto del inicio de la fase activa de parto porque no hay un método de control continuo y exacto del progreso de la dilatación, las exploraciones realizadas en determinados momentos, y éstas nunca nos van a indicar cuanto tiempo lleva la gestante en fase activa, por tanto sólo puede ser considerado como un dato orientativo sometido a múltiples variables.

Aunque el resultado final sea un mayor tiempo medio de bolsa rota para el grupo dinoproston, estas mujeres pasan la mayor parte de este tiempo en su habitación, con mayor libertad de movimientos, sin vías ni sueros y aún sin analgesia epidural, lo que a la mayoría les permite caminar y favorecer así la adaptación de la cabeza fetal a la pelvis materna.

Uno de los objetivos de este estudio ha sido analizar el tiempo medio en horas de bolsa rota hasta el parto en cada grupo, considerando este parámetro como una forma de medir el riesgo infeccioso que aumentaría en función del número de horas de exposición a la rotura de bolsa.

Encontramos diferencias significativas al comparar los tres grupos con un mayor tiempo medio de rotura de membranas en las gestantes del grupo Dinoproston. Esto se debe a que a las pacientes asignadas a este grupo se les iniciaba la maduración con prostaglandinas a las 6 horas tras

la RPM, en espera del inicio del parto espontáneo y como paso previo a la inducción con oxitocina, con la finalidad de ver si podía evitarse ésta o si, al conseguir maduración cervical, la duración del parto se reducía. Se intenta con ello una forma de inducción de parto menos agresiva, puesto que la mujer puede estar deambulando, en su habitación con la familia, sin necesidad de la vigilancia constante que representa la inducción con oxitocina en la sala de partos y monitorización continua.

Trascurridas las 12-24 horas de RPM, si no se ha iniciado el parto, se procede a la inducción con oxitocina a la mañana siguiente a las 8:00 horas. Un sesgo importante en nuestro estudio supone el ajuste de horas desde la rotura de bolsa y hasta la inducción.

En unos casos la colocación de la dinoprostona se demoraba hasta dejar transcurrir las horas centrales de la noche para evitar malestar en la mujer y facilitar su descanso. En las inducciones con oxitocina tampoco se sigue un horario rígido ya que si la indicación es comenzar desde las 8:00 horas, el intervalo de tiempo desde la RPM hasta el inicio de la inducción puede oscilar entre 12 y 24 horas. Esto conlleva que no se haya seguido un control estricto del horario al que se inicia bien la colocación de la dinoprostona, bien la inducción con oxitocina.

Este desajuste hace que no podamos tener un control estricto del tiempo transcurrido desde el inicio de ambos tipos de inducciones, aunque siempre se ha podido controlar el tiempo exacto desde la RPM.

El grupo control (pacientes que inician el parto espontáneamente después de la RPM), se consideró con la idea de poder observar si, como se deja reflejado en la literatura, debería ser mejor opción ante la RPM en gestantes a término, ya que supone una mayor confortabilidad y un descenso en el porcentaje de terminación mediante cesárea. Las pacientes del grupo control inician el parto de forma espontánea por lo que cabe esperar que el tiempo medio de bolsa rota sea menor. En cualquier caso el tiempo máximo de horas de bolsa rota permitido en nuestro servicio son 24, por lo que las pacientes son trasladadas a la sala de partos para inducción siempre antes de cumplirlas.

En 2007 Boulvain y cols (91) realizaron un metanálisis comparando la efectividad de las prostaglandinas en general, frente al manejo expectante tras la rotura prematura de membranas en gestantes desde la semana 34 en adelante. Se concluyó que la inducción con prostaglandinas disminuye el riesgo de corioamnionitis y por tanto los ingresos en UCI neonatal. Además no incrementa el porcentaje de cesáreas aunque sí puede haber un aumento de efectos secundarios leves como vómitos y un aumento en el uso de la analgesia. Este aumento en el uso de la analgesia también queda reflejado en nuestros resultados, sin embargo, no hemos encontrado que el uso de la dinoprostona reduzca el riesgo de corioamnionitis ni los ingresos en UCI pediátrica cuando se compara con el manejo expectante (grupo Control).

Estas ventajas evidentes derivadas del uso de prostaglandinas son rebatidas en el 2006 por Mazouni y cols (95) ya que defienden que la dinoprostona vaginal no aumenta el riesgo fetal pero sí incrementa la tasa

de partos por cesárea. Es importante reseñar que en este estudio las indicaciones de inducción fueron principalmente preclampsia (20,8%), oligoamnios (18,5%), embarazo en vías de prolongación (18%) y tan sólo en un 6,9 % la indicación fue por rotura prematura de membranas. Este estudio no cumple con nuestros criterios de selección de pacientes ya que su población de estudio son gestantes con patologías obstétricas que por si solas pueden inducir la terminación del parto mediante cesárea.

En nuestro estudio encontramos que el inicio no diferido de la inducción, es decir, colocación de la dinoprostona a las 6h de la RPM, no aumenta la tasa de cesáreas ni tampoco provoca un aumento significativo en la morbilidad infecciosa. La tasa de cesáreas para los tres grupos de estudio no tuvo diferencias significativas encontrando que el mayor porcentaje de pacientes en cada grupo terminaban el parto de forma espontánea.

Sí observamos un aumento en el porcentaje de cesáreas en el grupo Dinoprostona pero que no resultó significativo cuando se comparó con los demás grupos. Hay que destacar que el principal motivo de terminación mediante cesárea para todos los grupos de estudio no fue el fracaso de inducción, si no la no progresión del parto. Es decir, que aunque encontremos una tendencia al aumento en la tasa de cesáreas en el grupo dinoprostona, éste no es significativo y además, el objetivo fundamental del mismo que es conseguir la maduración cervical, está superado. Una vez en la sala de partos las pacientes con dinoprostona pudieron necesitar o no oxitocina intravenosa. Aun así, queda patente que la fase activa de parto se inicia adecuadamente ya que no hay un aumento

en el número de cesáreas por fracaso de inducción, si no por no progresión del parto.

Es importante reseñar que en cuanto a la necesidad de analgesia epidural al llegar a la sala de partos, encontramos diferencias significativas. En los tres grupos de estudio predomina el porcentaje de pacientes que requieren analgesia epidural respecto a las que no, como era de esperar en un centro donde se oferta de entrada la posibilidad de este tipo de analgesia. También hay que considerar la percepción individual de las pacientes en cuanto a tolerancia al dolor, sentimientos con respecto al parto y deseos o miedos con respecto a la anestesia epidural. La anestesia epidural, no es un buen indicativo de mayor o menor dolor, depende de las pacientes y también de si se ha podido o no satisfacer la necesidad de la analgesia en ese momento.

El uso de un método de inducción artificial como la prostaglandina vaginal o la oxitocina, aumentan los requerimientos de analgesia epidural respecto al grupo control de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, estas diferencias no se encontraron entre ambos métodos de inducción. Es decir que el uso de dinoprostona como método de maduración cervical, independientemente de la necesidad del uso posterior de oxitocina intravenosa, no aumenta la necesidad de analgesia lo que hace pensar que este grupo de pacientes no se encuentra más molesto con la dinámica uterina respecto del grupo oxitocina, teniendo en cuenta los sesgos ya mencionados en cuanto a la tolerancia individual del dolor. El grupo que requiere menos analgesia epidural es el de gestantes que inician

el parto de forma espontánea, coincidiendo estos hallazgos con la bibliografía mencionada.

Kelly y cols en el 2005 ⁽⁸⁰⁾ concluyeron que cuando se comparaba la oxitocina frente a la PGE2 aumentaba la necesidad de analgesia epidural en el grupo oxitocina, hecho que no apoyan nuestros resultados ya que como hemos dicho no hay diferencias entre ambos grupos de inducción. Tan, en 2007 ⁽⁸¹⁾ afirma que el uso de oxitocina frente a la actitud expectante aumenta la necesidad de analgesia epidural. También en 2007 el Boulvain y cols ⁽⁹¹⁾ comparan el dolor del parto cuando se utilizan prostaglandinas frente a actitud expectante en gestantes con rotura prematura de membranas y concluyen que el uso de las prostaglandinas induce un aumento en el uso de analgesia epidural. Estos dos últimos artículos apoyan los resultados obtenidos del presente estudio ya que cuando comparamos ambos métodos de inducción frente al manejo expectante también encontramos un aumento en el uso de la analgesia epidural.

También habría que hacer mención a una menor duración del tiempo en la sala de partos para el grupo control, lo que hace disminuir las opciones de elegir este tipo de analgesia.

En nuestro estudio consideramos la fiebre materna (T^a mayor de 38° C) como uno de los signos de posible corioamnionitis intraparto o endometritis puerperal. El mayor porcentaje de fiebre materna intraparto o postparto se dio en el grupo de dinoproston, pero no hubo diferencias significativas respecto a la fiebre materna con los demás grupos de

estudio. Es decir, al aplicar las prostaglandinas intravaginales como método de preinducción, las pacientes permanecen más horas con la bolsa rota como se puede extraer de los resultados, pero esto no supone un aumento significativo de la morbilidad infecciosa, máxime cuando tenemos en cuenta que no se presentó ningún caso de corioamnionitis en ninguna de las mujeres de los tres grupos, y también hay que considerar que unos de los efectos secundarios de las prostaglandinas es la hipertermia.

Este hecho también es apoyado por un estudio de año 2002 de Masami y Yamamoto (82) que muestra los resultados de una conducta expectante por 24h en 115 pacientes con embarazos a término diagnosticadas de RPM en ausencia de signos de infección, riesgo de pérdida del bienestar fetal o trabajo de parto. Una vez cumplidas las 24h, las pacientes que no iniciaron trabajo de parto fueron inducidas con oxitocina. Los resultados muestran una tasa de parto vaginal de 84% y un 9,5% de corioamnionitis clínica en trabajo de parto. La incidencia de infección neonatal fue de 6,9% sin mortalidad ni secuelas a mediano plazo en los neonatos. Estos resultados fueron muy similares a los obtenidos en el presente estudio.

Evaluamos el resultado perinatal en función del destino del recién nacido, del test de Apgar y el pH de arteria y vena umbilical del recién nacido. Fajardo y cols (113) también se centran en el índice de Apgar y el líquido meconial para evaluar el bienestar fetal y no encuentran diferencias significativas para estos parámetros cuando se utiliza oxitocina o 50 mcg de misoprostol vaginal (dosis máxima 100 mcg) como métodos

de inducción del parto. En nuestro caso se pretende demostrar fundamentalmente, que el uso de prostaglandina E2 no supone un aumento de la morbilidad neonatal ni una amenaza para el bienestar fetal durante el parto.

Encontramos que en los tres grupos de estudio el destino mayoritario del recién nacido fue con su madre en la habitación, lo que se ha llamado (RNN). Un porcentaje menor del 8% de cada grupo, requirió ingreso por orden de pediatría en la unidad de cuidados intermedios (RNP) y menos del 2% de cada grupo, en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCI). Podemos observar que el mayor porcentaje de recién nacidos que permaneció con su madre se encuentra en el grupo Dinoprostona pero sin diferencias significativas respecto al resto de grupos por lo que afirmamos que el uso de la dinoprostona vaginal no incrementa la necesidad de más cuidados que los mínimos habituales en los neonatos.

En cuanto a la puntuación en el test de Apgar al primer minuto, el mayor porcentaje de pacientes para cada grupo recibieron una puntuación mayor de siete sin encontrar diferencias entre los grupos. Por tanto el hecho de utilizar un método de inducción no supone una peor puntuación en el Apgar al primer minuto. Sólo hubo cinco casos con Apgar de 4 al primer minuto que pertenecen a los grupos de inducción con dinoprostona vaginal y oxitocina y en cuatro de los cinco casos encontramos circunstancias que lo podrían justificar como: circular de cordón apretada al cuello y terminación mediante vacuoextracción o fórceps por alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y líquido teñido intraparto:

- Paciente de 22 años con un parto anterior, en la semana de gestación 38 que inició el parto de forma inducida con dinoprostona y finalizó el mismo de manera espontánea sin necesidad de analgesia epidural. Nació un neonato de 2575 g Apgar 4-5 con una circular de cordón apretada el cuello que fue trasladado a la UCI pediátrica.
- Paciente de 30 años nulípara, en la semana de gestación 39 que inició el parto de forma inducida con dinoprostona y finalizó el mismo mediante extracción fetal con fórceps por alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal y líquido amniótico teñido intraparto requiriendo analgesia epidural. Nació un neonato con Apgar 4-8 que fue trasladado a recién nacidos patológicos.
- Paciente de 30 años nulípara, en la semana de gestación 39 que inició el parto de forma inducida con dinoprostona y finalizó el mismo mediante extracción fetal con fórceps por ayuda en el expulsivo y líquido amniótico teñido intraparto requiriendo analgesia epidural. Nació un neonato con Apgar 4-8 que fue trasladado a recién nacidos patológicos.
- Paciente de 29 años nulípara, en la semana de gestación 40 que inició el parto de forma inducida con oxitocina y finalizó el mismo mediante extracción fetal con vacuo por alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, requiriendo analgesia epidural. Nació un neonato con Apgar 4-7 que fue trasladado a recién nacidos

patológicos. Fue necesaria la extracción manual de la placenta por retención de la misma.

- Paciente de 22 años nulípara, en la semana de gestación 36 que inició el parto de forma inducida con oxitocina y finalizó el mismo de forma espontánea, sin requerir analgesia epidural. Nació un neonato con Apgar 4-9 que fue trasladado a UCI pediátrica.

En cuanto al test de Apgar a los cinco minutos, el mayor porcentaje de pacientes en cada grupo también recibió una puntuación mayor de siete, sin encontrar diferencias entre los grupos. Es decir que el uso de la dinoprostona vaginal, no supone puntuaciones menores en el test de Apgar ni al minuto ni a los cinco minutos.

El pH de arteria y vena umbilical ha sido utilizado para ver el estado de bienestar fetal en el parto descartando una acidosis fetal que implicaría un pH menor de 7,20. En este estudio se encuentra una media de pH en arteria y vena umbilical homogénea en los tres grupos. Pero aun así existe un número pequeño de neonatos con pH tanto en arteria como en vena umbilical por debajo de 7,20. El mayor número se encuentra en el grupo Dinoprostona y en el grupo oxitocina, aunque en su mayoría se trató de partos eutócicos. No hubo ninguna muerte fetal y sólo dos de los recién nacidos del grupo Dinoprostona requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intermedios Neonatal.

Estos resultados coinciden fundamentalmente con un gran estudio realizado en el año 2008 por Larrañaga-Azcárate y cols ⁽¹³⁶⁾. En dicho se

estudio se compara el uso del dispositivo de liberación lenta de dinoprostona en gestantes con rotura prematura de membranas frente al manejo expectante. Estos autores concluyen que en el grupo de dinoprostona la tasa de cesáreas fue menor (9,3% frente a un 17,6 % para la conducta expectante), hecho que no encontramos en nuestro estudio ya que como se ha descrito antes la tasa de cesáreas no difiere en los dos grupos de inducción. También concluyen que el tiempo medio hasta el parto fue menor en el grupo Dinoprostona con 7 horas de dilatación y expulsivo frente a unas 9 horas para la conducta expectante, lo que tampoco concuerda con nuestros resultados ya que no podemos concluir que la dinoprostona acorte el parto si no que disminuye el tiempo medio de estancia en la sala de partos, pero cuando se compara con el grupo Oxitocina, no con el grupo control de conducta expectante.

Sin embargo, sí coincidimos con estos autores ⁽¹³⁶⁾ en el bienestar fetal y neonatal. De nuestros resultados y de los de estos autores se desprende que no hay diferencias en cuanto al Apgar, pH arterial y venoso.

Tanir y cols ⁽¹²³⁾ en 2008, no encuentran diferencias en los resultados neonatales, trazados del registro cardiotocográfico y modo de terminación del parto cuando se combinan los distintos métodos de inducción (Grupo I: 10 mg de dinoprostona (PGE2) vaginal Grupo II: 10 mg de dinoprostona vaginal más oxitocina grupo III: 50 mcg de misoprostol cada 6horas vía vaginal más oxitocina).

Aunque no hemos encontrado que con la dinoprostona haya un aumento significativo de casos de taquisistolia como efecto adverso, algunas pacientes perciben la dinámica uterina más intensa lo que hace en ocasiones que no sea bien tolerada. Por ello, la facilidad de retirada del dispositivo y la desaparición más o menos rápida de su efecto son variables importantes de considerar cuando nos decidimos por su aplicación.

Tras finalizar el estudio podemos tener respuesta para el objetivo principal y todos los objetivos secundarios planteados al principio excepto para uno. No podemos afirmar que el tiempo del parto sea menor en el grupo Dinoprostona. Si nos referimos al tiempo total de duración del parto estrictamente desde que se inicia la fase activa del parto hasta que finaliza el expulsivo, no podemos responder a este planteamiento debido a la forma de plantear la recogida de los datos en el estudio y a que no tenemos un intervalo rígido para las exploraciones vaginales e intentamos hacer el menor número de ellas.

Los datos recogidos no hacen referencia a en qué momento la paciente alcanza los tres-cuatro centímetros de dilatación que sería el momento de inicio de dicha fase activa de parto por el motivo expuesto anteriormente ya que se intenta hacer el mínimo número de exploraciones vaginales. Sí sabemos que el motivo principal de traslado a la sala de partos para el grupo Dinoprostona es el parto en curso o fase activa de parto pero no se ha recogido el dato de si pasaron a la sala de partos con 8 cm o con 3 cm. Y por tanto no se puede cuantificar la duración del parto estrictamente hablando.

Este es el segundo sesgo encontrado. Las pacientes asignadas al grupo oxitocina fueron recogidas del histórico de pacientes que se sometieron a inducción en nuestro servicio antes de establecer el protocolo de la maduración cervical con dinoproston. A estas pacientes se les realizaba un manejo expectante de 24h transcurridas las cuales eran trasladadas a la sala de partos para iniciar la inducción con oxitocina intravenosa. En el servicio de obstetricia de este hospital las inducciones por rotura prematura de membranas y embarazos en vías de prolongación son trasladadas a la sala de partos a las 8:00 h del día. Hubo pacientes que habían ingresado el día de antes y según la hora del ingreso cumplían los criterios de expectación de 24h o no.

No se puede obviar el hecho de que existen otras prostaglandinas muy estudiadas como es el misoprostol que se han incluido en el mercado farmacéutico como métodos de inducción del trabajo de parto y como método de maduración cervical para gestaciones no evolutivas, que son de menor coste y no requieren ser conservados en frío.

En 2009, Ramírez y cols ⁽¹³⁵⁾ comparan los distintos métodos de inducción más utilizados en la actualidad y concluyen que la prostaglandina E2 es segura y efectiva para la inducción del parto en gestantes con RPM y que el catéter de Foley es una alternativa razonable y efectiva para la maduración cervical.

Nuestro estudio apoya esta seguridad y efectividad de la Dinoproston y abre las puertas a nuevos trabajos donde se comparen los resultados obtenidos con el actual misoprostol y con los nuevos productos

farmacéuticos comercializados, por ello se deben plantear nuevos estudios comparando las prostaglandinas en dispositivo vaginal y las posibles alternativas, y donde se podría realizar un estudio del coste efectividad en el uso de estos métodos y demostrar si realmente está justificado el uso de métodos de inducción frente a una actitud expectante desde el punto de vista del gasto sanitario que ello supone, comparando los posibles efectos adversos del misoprostol frente a la dinoprostona.

Existen determinados agentes farmacológicos que invitan a más investigaciones acerca de las posibilidades de inducción del parto como son la relaxina, el mononitrato de isosórbide y la mifepristona (RU 486). Plantean las bases de nuevos estudios que comparen su efectividad frente a los métodos más usados como las prostaglandinas y no sólo frente a placebo, por lo que aún no podemos afirmar que el uso de estas sustancias esté justificado en la práctica clínica diaria.

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

IX. CONCLUSIONES

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

1. Podemos afirmar que el uso de dinoprostona 10 mg en dispositivo de liberación lenta es útil para lograr la maduración cervical en gestantes con rotura prematura de membranas, mejorando el índice de bishop con el que acuden a la sala de partos.
2. El uso de dinoprostona como método de maduración cervical en gestantes tras la rotura prematura de membranas no incrementa la tasa de parto instrumental, ni de cesárea.
3. El uso de dinoprostona como método de inducción en gestantes tras la rotura prematura de membranas no incrementa la necesidad de analgesia epidural respecto de la inducción con oxitocina.
4. El uso de dinoprostona como método de inducción en gestantes tras la rotura prematura de membranas disminuye la estancia en la sala de partos, permitiendo a la pacientes un mayor tiempo en su habitación, con más facilidad de movimientos y el poder caminar sin analgesia epidural, facilitando el acoplamiento de la cabeza fetal en la pelvis materna, lo que puede suponer una mayor comodidad para la gestante.
5. El uso de dinoprostona como método de maduración cervical en gestantes tras la rotura prematura de membranas no aumenta la incidencia de corioamnionitis materna bajo cobertura antibiótica, aun siendo mayor el número de horas que permanece la bolsa rota

6. El uso de dinoprostona como método de maduración cervical en gestantes tras la rotura prematura de membranas no empeora el resultado perinatal, cuando lo medimos con parámetros universales como son en cuanto al test de apgar, pH de arteria y vena de cordón umbilical y destino del recién nacido después del nacimiento.

X. BIBLIOGRAFÍA

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas

1. Germain A, Smith J, Casey ML, MacDonald PC. Human fetal membrane contribution to the prevention of parturition: uterotonic degradation. *Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(2):463-70.
2. Bourne GL. The anatomy of the human amnion and chorion. *Proc R Soc Med.* 1966; 59(11):1127-8.
3. Benirschke K, Kaufman P. *Pathology of the Human Placenta.* Nueva York. 2000.
4. Vu TD, Yung F, Placido J, Reznik SE. Placental matrix metalloproteinase-1 expression is increased in labor. *Reprod Sci.* 2008;15(4):420-4.
5. Jeffrey JJ. Collagen and collagenase: pregnancy and parturition. *Semin Perinatol.* 1991; 15(2):118-26.
6. King LA, MacDonald PC, Casey ML. Regulation of Metallothionein expression in human amnion epithelial and mesenchymal cells. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 177: 1496.
7. Calvin SE, Oyen ML. Microstructure and mechanics of the chorioamnion membrane with an emphasis on fracture properties. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1101:166-85.
8. McParland PC, Taylor DJ, Bell SC. Myofibroblast differentiation in the connective tissues of the amnion and chorion of term human fetal

membranes: implications for fetal membrane rupture and labour. *Placenta* 2000; 21:44.

9. Casey ML, Mibe M, Erk A, MacDonald PC: Transforming growth factor-B stimulatío of parathyroid hormone related protein expression in human uterine cells in culture: mRNA loels and protein secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:950.

10. Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, Okagaki A, Inamori K, Ihara Y, et al. Brain natriuretic peptide is present in the human amniotic fluid and is secreted from amnion cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(4):907-11.

11. Ackerman WE 4th, Zhang XL, Rovin BH, Kniss DA. Modulation of cytokine-induced cyclooxygenase 2 expression by PPARG ligands through NFkappaB signal disruption in human WISH and amnion cells. *Biol Reprod.* 2005;73(3):527-35.

12. Cabero Roura L, Sagalá Martín. *Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción.* Madrid Panamericana 2003: 396-402.

13. Hallman M, Peltoniemi O, Kari MA. Enhancing functional maturity before preterm birth. *Neonatology.* 2010; 97(4):373-8. Epub 2010 Jun 10.

14. Gao L, He P, Sha J, Liu C, Dai L, Hui N, Ni X. Corticotropin-releasing hormone receptor type 1 and type 2 mediate differential effects on 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase expression in cultured

human chorion trophoblasts. *Endocrinology*. 2007; 148(8):3645-54. Epub 2007 Apr 26.

15. Giannoulis D, Haluska GJ, Gravett MG, Sadowsky DW, Challis JR, Novy MJ. Localization of prostaglandin H synthase, prostaglandin dehydrogenase, corticotropin releasing hormone and glucocorticoid receptor in rhesus monkey fetal membranes with labor and in the presence of infection. *Placenta*. 2005; 26(4):289-97.

16. McKeown KJ, Challis JR. Regulation of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase by corticotrophin-releasing hormone through a calcium-dependent pathway in human chorion trophoblast cells. *J.Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4):1737-41.

17. Liedman R, Hansson SR, Igidbashian S, Akerlund M. Myometrial oxytocin receptor mRNA concentrations at preterm and term delivery - the influence of external oxytocin. *Gynecol Endocrinol*. 2009; 25(3):188-93.

18. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol*. 1995; 38(2):267-79.

19. Calder A, Embrey MP. Letter: Prostaglandins and the unfavourable cervix. *Lancet*. 1973 8;2(7841):1322-3.

- 20.** Williams MC, Kramer J, O'Brien WF. The value of the cervical score in predicting successful outcome of labor induction. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 184-789.
- 21.** Sieroszewski P, Banach R. Comparison of the predictive value of digital examination (Bishop's score) and ultrasound evaluation for labor induction success. *Ginekol Pol.* 2010; 81(2):105-10.
- 22.** Bouvain M, Kelly A, Lohse C, Stan C, Irion O. Métodos mecánicos para la inducción del trabajo del parto. (Revisión Cochrane traducida) *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; (3).
- 23.** Bouvain M, Stan C, Irion O. Despegamiento de membranas para la inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida) *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; (3).
- 24.** Hemlin J, Möler B. Extraamniotic saline infusión is promising in preparing the cervix for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:45-49
- 25.** Heinemann J, Gillen G, Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(2): 177-87.
- 26.** Bricker L, Luckas M. Amniotomía como único proceder para la inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida) *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; (3).

- 27.** Howarth GR, Botha DJ. Amniotomía más oxitocina intravenosa para la inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida) Biblioteca Cochrane Plus 2008; (3).
- 28.** Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Estimulación de las mamas para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida) Biblioteca Cochrane Plus 2008; (3).
- 29.** Smith CA, Crowther CA. Acupuntura para la inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida) Biblioteca Cochrane Plus 2008; (3)
- 30.** Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Coito para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2008; (3)
- 31.** Smith CA. Homeopatía para la inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2008; (3).
- 32.** Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Aceite de ricino, baños o enemas para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2008; (3).
- 33.** Levey KA, Arsian AA, Funai EF. Extra-amniotic saline infusion increases cesarean risk versus other induction methods and spontaneous labors. *Am J Perinatol* 2006; 23(7): 435-8.

- 34.** Levey KA, MacKenzie AP, Stephenson C, Bercik R, Kuczynski E, Funai EF. Increased rates of chorioamnionitis with extra-amniotic saline infusion method of labor induction. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(4):724-8.
- 35.** Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Relaxina para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; (3).
- 36.** Kananagh J, Kelly AJ, Thomas J. Hialuronidasa para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; (3).
- 37.** Bollapragada S, Mackenzie F, Norrie J, Petrou S, Reid M, Greer I et al. IMOP: Randomised placebo controlled trial of outpatient cervical ripening with isosorbide mononitrate (IMN) prior to induction of labour – clinical trial with analyses of efficacy cost effectiveness and acceptability. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006; 6:25.
- 38.** Thomas J, Kelly AJ; Kavanagh J. Estrógenos solos o con amniotomía para la maduración cervical o inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2006; (4).
- 39.** Kavanagh J, Kelly AJ, thomas J. Corticosteroides para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2007; (1)

40. Neilson JP. Mifepristona para la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2006; (4)
41. S.E.G.O. Rotura prematura de membranas. www.sego.es (Protocolos) 2003.
42. Plucińska A, Hajduczenia M, Pastusiak M, Kowalik M, Miechowicz I, Szymankiewicz M. The impact of premature rupture of membranes (PROM) on neonatal outcome. *Ginekol Pol.* 2010; 81(4):277-82.
43. Digiulio DB, Gervasi M, Romero R, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, ``et al``. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med.* 2010; 20.
44. Pasquier JC, Doret M. Fetal membranes: embryological development, structure and the physiopathology of the preterm premature rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37(6): 579-88.
45. Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4): 375.
46. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gómez R, Kim CJ, Seok KS, ``et al``. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with

preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2010 1;64(1):38-57.

47. Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, Kim BJ. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84(8):802-5.

48. Dickinson F, Soltani H. Nitrazine yellow and pre-labour rupture of membranes. *Pract Midwife*. 2008; 11(5):48-52.

49. McCartney PR. Sterile speculum exams, nitrazine, and ferning. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2002 Mar-Apr;27(2):117.

50. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 121(2):159-63.

51. Lembet A, Eroglu D, Ergin T, Kuscu E, Zeyneloglu H, Batioglu S, Haberal A. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81(8):706-12.

- 52.** Altinkaya O, Gungor T, Ozat M, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 279(3):279-83.
- 53.** Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2005; 22(6):317-20.
- 54.** Chen FC, Dudenhausen JW. Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid. *Am J Perinatol.* 2008; 25(4):243-6.
- 55.** Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor: Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1989; 161(3):817-824.
- 56.** Cobo T, Palacio M, Bennasar M. Guía Clínica: rotura prematura de membranas pretérmino y a término. Unidad de prematuridad. Servicio de medicina materno fetal, Hospital Clinic de Barcelona 2007.
- 57.** Velemínský M, Tosner J. Relationship of vaginal microflora to PROM, pPROM and the risk of early-onset neonatal sepsis. Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Ceske budejovice, Czech Republic 2008; 29(2): 205-21.

- 58.** Ratanakorn W, Srijariya W, Chamnanyanakii S. Incidence of neonatal infection in newborn infants with a maternal history of premature rupture of membranes (PROM) for 18 hours or longer by using Phramongkutklao Hospital Clinical Practice Guideline (CPG). J Med Assoc Thai 2005; 88(7): 973-8.
- 59.** Reigel K, Sohne D, Pischer P, Ort B, Wolko D, Osterlund K. Premature rupture of fetal membranes, risk of infection and infant prognosis-a comparison of 2 regions. Z Geburtshilfe Neonato 1999; 203(4): 152-60.
- 60.** Bevilacqua G, braibantí S, Soiari E, Anfuso S, Fragni G, Soncini B. Perinatal risk factors for infection in newborn. Multicenter clinico-epidemiologic investigation. Pediatr Med Chin 2005; 27(3-4): 31-8.
- 61.** Mataloun M, Prescinotti E, Arcas R, Leone J. Rotura prolongada de membranas e infección neonatal. J Pediatr (Rio J) 1997; 73(5): 311-6
- 62.** Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for rupture of membranes. Biblioteca Cochrane Plus 2003 (2).
- 63.** Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for rupture of membranes: a systematic review. Obstet Gynecol 2004; 104 (5 pt 1): 1051-7.
- 64.** Ovalle A, Gómez R, Martínez A, Kakarieca W, Fuentes A, Aspillaga C, ``et all``. Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de

membranas de pretérmino. Resultados maternoneonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 51-61.

65. Gibbs RS, Castillo MS, Rogers PJ. Management of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:109-13.

66. Erez O, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Gotsch F, Kusanovic JP, Than NG, et al. A link between a hemostatic disorder and preterm PROM: a role for tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21 (10): 732-44.

67. Pasquier JC, Doret M. Complications and monitoring of the latency period after a preterm premature rupture of the fetal membranes: literature review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37(6):568-78.

68. Lacerte M, Bujold E, Audibert F, Mayrand MH. Amniocentesis for PROM management: a feasibility study. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30 (8): 659-64.

69. Baud O, Fontaine RH, Olivier P, Maury L, El Moussawi F, Bauvin I. Premature rupture of membranes: pathophysiology of neurological impact. *Arch Pediatr*. 2007; 14 Suppl 1:S49-53.

70. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibióticos para la rotura prematura de membranas (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2007; 4.

- 71.** Locatelli A, Ghigini A, Assi F, Andreani M, malguzzi S, Paterlini G. Which factors affect the occurrence of severe cerebral lesions in preterm neonates who are born with intrauterine infection?. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199 (4): 404. e1-5.
- 72.** Kenyon S, Brocklehurst P, Jones D, Marlow N, salt A, taylor D. MRC ORACLE children study. Long term outcomes following prescription of antibiotics to pregnant women with either spontaneous preterm labour or preterm rupture of the membranes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 24 (8): 14.
- 73.** Kenyon S, Pike K, jones DR, brocklehurst P, Marlow N, Salt A, ``et all ``. Childhood outcomes after prescriptio of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372 (9646): 1310-8.
- 74.** Gómez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, `` et all ``. Antibiotics administration to patients with preterm premature rupture of membranas does not erradícate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal neonatal Med* 2007; 20 (2): 167-73.
- 75.** Satar M, Turhan E, Yapicioglu H, Narli N, Ozgunen FT, cetiner S. Cord blood cytokine levels in neonatos born to Mathers with prolongad premature rupture of membranas and its relationship with morbidity and mortality. *Eur Cytokine Netw* 2008; 19(1): 37-41.

- 76.** Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin+clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (5): e54-6.
- 77.** Álvarez JR, Williams SF, Ganesh VL, Apuzzio JJ. Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (5): 609-10.
- 78.** Yuen-Chon V, Micone P, Labandera A, Varallo R, Vercesi S, Bazzi A, " et al ". Guía clínica sobre el manejo de la rotura prematura de membranas (RPM) al término para prevenir la infección materno-neonatal. Guía Clínica Basada en la Evidencia. Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP-OPS/OMS) 2001; 6-13.
- 79.** Jesús F. Farmacología Humana. Barcelona. Masson S.A. 2005; 918-23.
- 80.** Kelly AJ, Tan B. Oxitocina intravenosa sola para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2005; 4.
- 81.** Tan BP, Hannah ME. Oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2).

82. Yamamoto C, Masami C, Erazo C, '' et all ''. Rotura prematura de membranas al término: manejo expectante por 24 horas e inducción con oxitocina. Revista chilena de obstetricia y ginecología 2002; 67(5): 349-353.

83. Calder AA, Embrey MP. Prostaglandins and the unfavorable cervix. Lancet 1973; 2:1322.

84. Keirse, Marc JN, DPhil, FRCOG, FRANZCOG. Natural Prostaglandins for induction of labor and Preinduction Cervical. Clinical Obstetrics and Gynecology 2006; 49(3): 609-626.

85. Luckas M, Bricker L. Prostaglandona intravenosa para la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2006; 4.

86. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Prostaglandina vaginal (PGE2 Y PGF2a) para la inducción del trabajo de parto a término (revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane plus 2007; 1.

87. Berzosa J, Martínez J, Ayuso F, Díaz V. Prostaglandina E2 intracervical (Prepidil) frente a dispositivo vaginal (Propess) en la maduración cervical e inicio del parto: estudio comparativo. Clínica e investigación en ginecología y obstetricia 2006; 33(6): 212-18.

88. D'Aniello G, Bocchi C, Florio P, Ignacchiti E, Guidoni C, Centini G, '' et all ''. Cervical ripening and induction of labor by prostaglandina E2:

a comparison between intracervical gel and vaginal pessary. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2003; 14 (3): 158-162.

89. French L. Prostaglandina E2 oral para la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2006; 4.

90. Hutton E, Mozurkewich E. Prostaglandinas extraamnióticas para la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2005; 4.

91. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Prostaglandinas intracervicales para la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2007; 4.

92. Lyrenäs S, Clason I, Ulmsten U. In vivo controlled release of PGE² from a vaginal insert (0.8 mm, 10 mg) during induction of labour. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001; 108: 169-178.

93. Melkie SF, Bissell ME, Freedman WL, Gibbs RS. A retrospective review of the efficacy and safety of prostaglandin E2 with premature rupture of the membranes at term. *Obstet Gynecol* 1992; 80 (1): 76-9.

94. Tan BP, Hannah ME. Postaglandins for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane database Syst Rev* 2007; 18 (2).

- 95.** Mazouni C, Provensal M, Menard JP, Heckenroth H, Guodicelli B, gamerre M. Evaluation of controlled-release dinoprostone Propess for labor induction. *Gynecol Obstet fertil* 2006; 34 (6): 489-92.
- 96.** Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo del parto (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2006; 4.
- 97.** Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo del parto (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2007; 1.
- 98.** Andresen DM, Jensen JS, Uldbjerg N. Misoprostol a safe preparation for induction of labour?. *Ugeskr Laeger* 2006; 168 (43): 3711-4.
- 99.** Muzonzini G, Hofmayr GJ. Misoprostol oral o sublingual para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto (revisión cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; 3.
- 100.** Alfirevic Z, Weeks A. misoprostol oral para la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida): *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; 3.
- 101.** Leszczynska-Gorzalak B, Laskowska M, Oleszczuk J. Comparative análisis of the effectiveness of misoprostol and prostaglandina E2 in the preinduction and induction of labour. *Med Sci Monit* 2001; 7 (5): 1023-28.

- 102.** Puga O, Gómez R, Nien JK, Rojas I. Administración vaginal de misoprostol como inductor de trabajo de parto. Rev chil de Obstet Ginecol 1999.
- 103.** Wing D, Park M, Paul R. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. Obstetrics and Gynecology 2000; 95 (6): 905-8.
- 104.** Ramírez H, Comparación entre diversas vías y dosis de misoprostol para la maduración cervical e inducción del parto. Rev Chil Obstet Ginecol 2002; 67 (3): 256-7.
- 105.** Ozden S, Delikara MN, Avci A, Ficicioglu C. Intravaginal misoprostol vs. Expectante Management in premature rupture of membranes with low Bishop scores at term. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77 (2): 109-15.
- 106.** Ramírez H. Misoprostol bucal versus intravaginal para la maduración cervical. Rev Chil Obstet Ginecol 2002; 67 (4).
- 107.** Ayaz A, Saeed S, farooq MU, ahmad F, Bahoo LA. Ahmad I. Pre-labor rupture of membranes at term in patients with an unfavorable cervix: active versus conservative management. Taiwan J Obstet Gynecol 2008; 47 (2): 192-6.

- 108.** Cheng S, Ming H, lee J. Titrated oral compared with vaginal misoprostol for labor induction. *Obstetrics and Gynecology* 2008; 111: 119-125.
- 109.** Levy R, Vaisbuch E, Furman B, Brown D, Volach V, Hagay ZJ. Induction of labor with oral misoprostol for premature rupture of membranes at term in women with unfavorable cervix: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Perinat Med* 2007; 35 (2): 126-9.
- 110.** Sánchez- Ramos L, AM Kaunitz, GO Del Valle, I Delke, PA Schroeder, DK Briones. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analigie misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology* 1993; 81: 332-36.
- 111.** D.Wing, R.Paul. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;179(1),94-99.
- 112.** Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxitocina for induction of labour in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda. *Afr Health Sci.* 2001; 1 (2): 54-2.
- 113.** Fajardo O, Humaran I, Piloto M. Inducción del parto con oxitocina, prostaglandinas o ambas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2001; 27 (2): 135-40.

- 114.** Ramsey P, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second trimester labor induction. *Obstetric and Gynecology* 2004; 104: 138-145.
- 115.** Crane JM, Young DC. Induction of labour with a favourable cervix and/or prelabour rupture of membranes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17 (5): 795-809.
- 116.** S. Zeteroglu, G. Sahin, H. Sahin. Induction of labor with misoprostol in pregnancies with advanced maternal age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;129(2):140-144.
- 117.** Zeteroglu S, Engin-Ustun Y, Ustun Y, Guvercinci M, Sahin G, Kamaci M. A prospective randomized study comparing misoprostol and oxytocin for premature rupture of membranes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19 (5): 283-7.
- 118.** Mozurkewich E. Prelabor rupture of membranes at term: induction techniques. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49 (3): 672-83.
- 119.** Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto (revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2007; 1.
- 120.** Bricker L, Peden H, Tomlison AJ, Al-Hussaini TK, Idama T, Candelier C, et al. Titrated low-dose vaginal and/or misoprostol to

induce labour for prelabour membrane rupture: a randomised trial. *BJOG* 2008; 115 (12): 1503-11.

121. Goeschen K. Premature rupture of membranes near term: induction of labor with endocervical prostaglandin E2 gel or intravenous oxytocin. *Am J Perinatol* 1989; 6 (2): 181-4.

122. Crane JM, Young DC. Induction of labour with a favourable cervix and/or prelabour rupture of membranes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17 (5): 795-809.

123. Tanir HM, sener T, Yildiz C, Kaya M, Kurt I. A prospective randomized trial of labor induction with vaginal controlled-release dinoprostone insert with or without oxytocin and misoprostol+oxytocin. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35 (1): 65-8.

124. Arduini M, Giri C, Giannone L, Giannone E. Prepidil versus propess: pharmacological induction of labour with dinoprostone. *Minerva Ginecol* 2008; 60 (2): 127-33.

125. Bouvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1.

126. Berzosa J, Martínez J, Ayuso F, Díaz V. Prostaglandina E2 intracervical (Prepidil) frente a dispositivo vaginal (Propess) en la maduración cervical e inicio del parto: estudio comparativo. *Clínica e investigación en ginecología y obstetricia* 2006; 33 (6): 212-218.

- 127.** Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J, Tempelton A. Misoprostol for induction of labour at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *BJOG* 2000; 107 (4): 576-7.
- 128.** Le Roux P, Olarogun J, Penny J, Anthony J. Oral and vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: a randomized controlled trial. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2002; 99: 201-5.
- 129.** frohn WE, Simmons S, Carlan SJ. Prostaglandin E2 gel versus misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. *Obstet and Gynecol* 2002; 99 (2): 206-10.
- 130.** Denguezli W, Trimech A, Haddad A, Hajjaji A, saidani Z, Faleh R, ``et all``. Efficacy and safety of six hourly vaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276 (2): 119-124.
- 131.** Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BJOG* 2005; 112 (4): 438.
- 132.** Van Gemund N, Scherjon S, Le Cessie S, Van Leeuwen J.H, Van Roosmalen V, Kanhai H. A randomised trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. *BJOG* 2004; 111 (1): 42.

133. Crane J, Butler B, Young D, Hannah M. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. *BJOG* 2006; 113 (12): 1366.

134. Dällembach P, Bouvain M, Viardot C, Irion O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostona for labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 188 (1): 162-7.

135. Ramirez M, Ramin S. Clinical Management guidelines for obstetrician-gynecologists. *The American College of Obstetrician and Gynecologists* 2009; 87 (2): 195-200.

136. Larrañaga- Azcárate, ``et all ``. Sistema vaginal de liberación controlada de dicoprostona (Propess) en comparación con la actitud expectante en el tratamiento activo de la rotura prematura de membranas a término: impacto en los resultados maternos y del feto. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (2): 195-200.

Inducción con prostaglandina E2 frente a oxitocina intravenosa y frente a conducta expectante en gestantes con rotura prematura de membranas