

ESTUDIO CLÍNICO

DINOPROSTONE EN LABOR DE PARTO: ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO

Dr. Rito José Sánchez¹, Dra. Miriam Daquin¹, Dr. Paulino Vigil-De Gracia^{1*}

RESUMEN

Objetivo: El propósito de este estudio es comparar el uso de dos preparados de prostaglandinas (dinoprostona) para la maduración cervical y alcanzar un índice de Bishop favorable, la de liberación prolongada (PROPESS ®) vs gel vaginal (Prostin E2 ®).

Metodología

Entre septiembre y diciembre de 2013, se realizó en el CHM de Panamá, un ensayo clínico aleatorizado en mujeres con embarazo simple de más de 34 semanas con indicación de inducción. Se aleatorizó ya sea al dispositivo de liberación lenta (PROPESS ®) en una sola dosis o el gel vaginal (Prostin ®) aplicado cada 6 horas. Se realizó monitoreo fetal 1 hora después de la colocación del medicamento. El resultado primario fue conseguir una puntuación de Bishop favorable. Los resultados secundarios incluyeron complicaciones obstétricas y neonatales.

Resultados

Un total de 124 pacientes cumplieron los criterios para la maduración cervical, ya sea por patologías materna o fetal. Las puntuaciones de Bishop no mostraron diferencia significativa tampoco los resultados de monitorización fetal, complicaciones obstétricas y neonatales. El parto vaginal fue 67.74% en pacientes con PROPESS ® y 66.13% con Prostin E2 ®, sin diferencia estadísticamente significativa.

Conclusión

Los resultados no muestran diferencias en el uso de cualquiera de los preparados de dinoprostone para alcanzar la maduración cervical, ni en el nacimiento por vía vaginal.

Abstract

Objective: The purpose of this study is to compare the use of two prostaglandin preparations (dinoprostone) for cervical ripening and achieve a favorable Bishop score, the extended-release (PROPESS ®) vs vaginal gel (Prostin E2 ®).

Methods

Between September and December 2013, was conducted in the CHM of Panama, a randomized trial in women with singleton pregnancy over 34 weeks, indicating induction trial. Were randomized either to slow release device (PROPESS ®) in a single dose or vaginal gel (Prostin ®) given every 6 hours. Fetal monitoring was performed 1 hour after the placement of the drug. The primary outcome was Bishop score get a favorable. Secondary outcomes included obstetric and neonatal complications.

Results

A total of 124 patients met the criteria for cervical ripening, either maternal or fetal pathologies. Bishop scores showed no significant difference either fetal monitoring results, obstetric and neonatal complications. Vaginal delivery was 67.74% in patients with PROPESS ® patients and 66.13% with Prostin E2 ®, with no statistically significant difference.

Conclusion

The results show no differences in the use of Propess (1 dose) or Prostin (4 dose) any for adequate cervical ripening or at birth vaginal.

La inducción del parto, es una de las técnicas más utilizadas en la obstetricia, es el procedimiento dirigido a desencadenar contracciones uterinas en un intento de que el nacimiento tenga lugar por vía vaginal cuando existe una indicación de finalizar la gestación y esta no se produce de manera espontánea¹⁻³. Según la distribución geográfica, se describe que el parto se induce entre un 20 y 22% de todos los embarazos².

La maduración cervical es el proceso que comprende los cambios de forma, posición, consistencia y, finalmente, ampliación del conducto endocervical, requisitos que son imprescindibles para que el nacimiento ocurra vía vaginal^{4,5}. Se emplean técnicas como la escala de puntuación de bishop, que permite predecir los resultados de la inducción. Una puntuación de Bishop de 4 o menos identifica un cuello uterino desfavorable y pudiese ser indicación de un intento para maduración cervical.

Dentro de los métodos farmacológicos, hay especial interés las prostaglandinas^{5,6}. La introducción de la prostaglandinas en la práctica clínica, particularmente la maduración del cuello uterino, ha terminado con una de las mayores dificultades de la inducción del parto, como lo son los grandes intervalos entre el comienzo de la inducción y el parto, o en el peor

¹. Departamento de ginecología y obstetricia del Complejo Hospitalario "Dr Arnulfo Arias Madrid" de la Caja de Seguro Social, Panamá, Panamá.

*Autor Correspondiente: Dirección: Unidad de Cuidados Especiales de Ginecología y Obstetricia (CEGO), departamento de Obstetricia, Complejo Hospitalario "Dr Arnulfo Arias Madrid" de la Caja de Seguro Social, Panamá, Panamá. Teléfono 0050766143240, E-mail: pvigild@hotmail.com

del los casos el fracaso del procedimiento⁷. Teniendo en cuenta que la inducción con oxitocina cuando el índice de Bishop es menor de 8 tiene altas probabilidades de fracasar, a finales de la década de 1990 se publicaron estudios donde se mostro cómo el uso de las prostaglandinas E2 mejora el índice de Bishop, disminuye el fracaso de inducciones con oxitocina y acorta el tiempo del trabajo del parto¹. Un estudio realizado en nuestra institución donde se evaluó la eficacia de prostaglandinas para maduración cervical, se logro alcanzar índice de Bishop favorable en el 62,3% de las pacientes a las 18 horas del inicio de la inducción⁸.

El propósito de este estudio es comparar el uso de prostaglandina E2 (dinoprostone) en dos preparaciones diferentes para maduración cervical; el dispositivo vaginal de liberación prolongada (Propess®) vs el preparado en del vaginal (Prostin e2®).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación clínica aleatorizada en pacientes embarazadas atendidas en el Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Panamá desde septiembre a octubre de 2013, que requirieran maduración cervical, ya sea por patologías maternas o fetales.

Se incluyeron pacientes con embarazo entre 34 semanas cero días y 42 semanas cero días que requerían inducción del parto independientemente de la patología, con producto único vivo, sin malformaciones, en presentación cefálica y con peso calculado por ecografía ≤ 4000 g. Se excluyeron, paciente que cumpla los criterios de inclusión y no acepte participar en el estudio; paciente con ruptura de membranas, placenta previa o cesárea previa.

Índice de Bishop se define como método cuantificable que se aplica para predecir los resultados de la inducción del trabajo de parto, tomando en cuenta cinco características: dilatación del cuello uterino, borramiento, consistencia y posición del cuello uterino y estación fetal. Una puntuación de Bishop de 4 o menos identifica un cuello desfavorable y es indicación para la maduración cervical.

Desprendimiento de placenta se define como la separación de la placenta de su sitio de implantación normalmente ubicada y antes del parto. Muerte fetal intrauterina se define como ausencia de signos de vida al nacer. Taquisistolia uterina se define como 6 o más contracciones en un periodo de 10 minutos. Hipertonía uterina se describe como la presencia de contracciones únicas que duran más de 2 minutos. Monitoreo desalentador: monitoreo fetal con desaceleraciones persistentes de la frecuencia cardiaca fetal, bradicardia o variabilidad disminuida que requiera cesárea de urgencia.

Intervenciones

Se entregó consentimiento escrito a cada una de las pacientes participantes en el estudio y se explico en forma oral por el personal de la sala correspondiente la metodología a implementar.

Se realizó ultrasonido obstétrico a fin de evaluar peso estimado

fetal y liquido amniótico, además se realizó monitorización fetal electrónica para evaluar el bienestar fetal.

Se asignó al azar aquellas pacientes que cumplieran con los requisitos establecidos, mediante la utilización de sobre amarillos cerrados y sellados los cuales contenían el grupo asignado Grupo A Propess® (Dinoprostone en tira medicada de liberación prolongada) y Grupo B Prostin e2® (Dinoprostone en gel vaginal), a razón 1:1.

En el **Grupo A**, una vez establecido bienestar fetal, se colocó el dispositivo vaginal Propess® en fondo de saco y se realizó monitoreo fetal 1 hora luego de la colocación del mismo. Se valoró a las doce horas el índice de Bishop y tomó monitoreo fetal. De no lograr Bishop favorable a las 24 h, se indicó inducción fallida e interrupción vía cesárea. En el **Grupo B**, una vez establecido bienestar fetal, se colocó Prostin e2® gel vaginal en fondo de saco y se realizó monitoreo fetal 1 hora luego de la colocación del mismo. Se reevaluó a la paciente a las 6 horas y se colocó una nueva dosis de ser necesario, se realizó monitoreo fetal luego de cada dosis. Se colocó tal como se realiza en manejo actual hasta 4 dosis de Prostin e2® gel vaginal antes de indicar inducción fallida.

Análisis Estadístico

La variable primaria fue lograr un Índice de Bishop ≥ 8 luego de la administración de la prostaglandina. Los resultados secundarios incluyeron complicaciones obstétricas (alteración en la actividad uterina, desprendimiento prematuro de placenta normoincerta, muerte fetal intrauterina, ruptura uterina) y resultados neonatales (escala de APGAR al minuto y cinco minutos de vida, peso fetal y presencia de liquido meconial). Para determinar el tamaño de la muestra, nos basamos en un estudio en nuestro hospital en el cual se demostró que usando Prostin e2® gel vaginal se logra un bishop igual o mayor a 8 en 20 horas en un 45% de las pacientes; para lograr un 70% con Propess® se requiere una muestra de 124 pacientes, 62 por grupo, con una p de < 0.05 y un poder de 80%.

Los resultados se evaluaron con tablas 2x2 según las diferentes variables estudiadas. Se comparó el tiempo requerido para lograr un índice de bishop ≥ 8 , las complicaciones obstétricas y resultados perinatales. La significancia estadística se valoró con Chi cuadrado para variables no paramétricas y se usó ANOVA (analysis of variance) para variables paramétricas.

Resultados

La población estudiada fue de 124 pacientes, 62 en grupo Propess® y 62 en el grupo Prostin e2®. La edad promedio para el grupo con Propess® fue 28.25 ± 6.3 años y para Prostin e2® fue 29.32 ± 6.7 años. La edad gestacional para el grupo con Propess® fue 38.27 ± 3.2 semanas y para Prostin e2® fue 38.53 ± 2.5 semanas, sin diferencia significativa. De las pacientes primigestas en el estudio, 22(35.48%) utilizaron Propess® y 26(41.94%) utilizaron Prostin e2®, no hay diferencia significativa.

Se logro parto vaginal en 67.74% de las pacientes con Propess® y 66.13% en las pacientes que utilizaron Prostin

e2®. Para todas estas variables, no hubo diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1.)

Con respecto a los monitoreos fetales, en el grupo Propess® 91.94% tuvieron monitoreos fetales normales y en el grupo Prostin e2® fue el 83.87% con monitoreos fetales normales, diferencia no significativa.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION

| | PROSTIN® (N=62) | PROPESS® (N=62) | Valor P |
|----------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Edad Materna (años) | 29.32 ± 6.7 | 28.25± 6.3 | 0.36 |
| Edad Gestacional (semanas) | 38.53 ± 2.5 | 38.27± 3.2 | 0.62 |
| Primigesta | 26(41.94%) | 22(35.48%) | 0.62 |
| Parto | 41 (66.13%) | 42(67.74%) | 0.85 |

Dispositivo vaginal (Propess®), Prostaglandina E₂ (Prostin e2® gel vaginal)

Con respecto a las puntuaciones de Bishop, se evaluó al ingreso, a las 12 y 24 horas de colocado el medicamento. El promedio de índice de bishop al ingreso para el grupo Propess® fue de 2.22 ± 1.1 y para el grupo Prostin e2® fue 2.21 ± 0.9. En la evaluación a las 12 horas para el grupo Propess® fue de 4.51 ± 2.1 y para el grupo Prostin e2® fue 4.66 ± 2.2. A las 24 horas de colocado el medicamento, en el grupo Propess® fue 5.37 ± 1.4 y para el grupo Prostin e2® 5.32 ± 1.5. No hubo diferencias significativas con respecto al Índice de Bishop en ninguno de los dos grupos en las diferentes horas de medición (tabla 2).

TABLA 2. MONITOREO FETAL, INDICE BISHOP Y COMPLICACIONES OBSTETRICAS

| | PROSTIN® (N=62) | PROPESS® (N=62) | Valor P |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| Monitoreo Fetal Normal | 52 (83.87%) | 57(91.94%) | 0.17 |
| BISHOP al ingreso | 2.21 ± 0.9 | 2.22 ± 1.1 | 0.92 |
| BISHOP 12h | 4.66 ± 2.2 | 4.51 ± 2.1 | 0.72 |
| BISHOP 24h | 5.32 ± 1.5 | 5.37 ± 1.4 | 0.91 |
| Complicaciones obstétricas | 11 (17.74%) | 9 (14.52%) | 0.62 |
| Alteración actividad uterina | 3 (4.84%) | 4 (6.45%) | 0.69 |
| Desprendimiento prematuro de placenta | 2 (3.23%) | 0 | 0.15 |

| | | | |
|---------------------------|---|---|-------|
| Muerte fetal intrauterina | 0 | 0 | ----- |
| Ruptura uterina | 0 | 0 | ----- |

Dispositivo vaginal (Propess®), (Prostin) e2® gel vaginal

En relación a las complicaciones obstétricas, en el grupo Propess® hubo un 14.52% de complicaciones comparada con el grupo Prostin e2® que fue de 17.74%. En ambos casos no hubo diferencia estadísticamente significativa. Durante el estudio no se presentaron casos de muerte fetal intrauterina, desprendimiento prematuro de placenta normoincerta o ruptura uterina (Tabla 2).

Al evaluar los hallazgos neonatales, la puntuación de APGAR al minuto para el grupo Propess® fue 8.48 ± 1.5 y con el grupo Prostin e2® fue 8.64 ± 0.8. Las puntuaciones de APGAR a los 5 minutos para el grupo Propess® fue 8.72 ± 1.2 y con el grupo Prostin e2® fue 8.95 ± 0.2, no hay diferencia significativa.

El promedio de peso en los neonatos para el grupo Propess® fue 3165.29 ± 606.9 gramos y con el grupo Prostin e2® fue 3116.72 ± 505 gramos.

Se evaluó además la presencia de líquido meconial, la cual fue de 14.52% en el grupo Propess® y 18.03% con el grupo Prostin e2®. En ninguno de estas variables de encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

TABLA 3. HALLAZGOS NEONATALES

| | PROSTIN® (N=62) | PROPESS® (N=62) | Valor P |
|------------------|--------------------|--------------------|---------|
| APGAR 1 | 8.64 ± 0.8 | 8.48 ± 1.5 | 0.47 |
| APGAR 5 | 8.95 ± 0.2 | 8.72 ± 1.2 | 0.14 |
| Peso al nacer | 3116.72 ± 505 | 3165.29 ± 606.9 | 0.63 |
| Líquido meconial | 11 (18.03%) | 9 (14.52%) | 0.60 |

Dispositivo vaginal (Propess®), (Prostin) e2® gel vagina

DISCUSIÓN

La inducción del trabajo de parto se refiere a la provocación de contracciones uterinas antes de su inicio espontaneo, que conduzcan al borramiento y dilatación cervicales progresivos con el fin de permitir el descenso y nacimiento del producto de la gestación⁷. Cada vez es más común en la obstetricia moderna la maduración cervical e inducción de la labor de parto. Otro aspecto a considerar es la inducción electiva por conveniencia del médico o la paciente cada vez más frecuente, que dependiendo de la situación geográfica, hasta el 25% de los embarazos se realiza inducción del parto². La prostaglandina E₂ ha sido ampliamente utilizada

en diversas formas que van desde gel de aplicación vaginal hasta dispositivos de liberación lenta⁸. Es ya conocido como la paridad, la edad gestacional y la dilatación cervical previa a la inducción influyen en el resultado de la inducción de la labor con prostaglandinas¹. Basado en esto, el interés de este estudio fue evaluar dos formas diferentes de aplicar prostaglandina, en este caso dinoprostone en pacientes con índice de bishop desfavorable (≤ 4). Para la década de los noventa se realizó un meta-análisis de 18 estudios que incluyó a 1811 mujeres y encontraron que la prostaglandina E2 mejoraba las puntuaciones de Bishop, acortando los tiempos de inducción y nacimiento. Sin embargo, no se detectaron beneficios de la disminución de la tasa de cesáreas⁹. En nuestro estudio las tasa de cesarea fueron similares en ambos tipos de dinoprostone por lo que no hay mejor tasa de parto con uno o el otro preparado. Sin embargo, en un estudio previo¹⁰ obtuvieron resultados similares; 119 pacientes fueron estudiadas, se evaluó el uso de prostaglandina de liberación lenta de características similares (10mg); parto vaginal se produjo en 73,1% (87 pacientes) y cesárea en 26,9% (32 pacientes). Resultados similares se han visto en otros estudios donde se aplicaba gel intracervical y dispositivo vaginal, con parto vaginal en el 76 y el 78%, respectivamente¹¹.

Los resultados demuestran que no existe diferencias en la utilización de uno u otro medicamento en lograr maduración cervical. El 63.33% de las pacientes termino su embarazo vía parto vaginal y el 36.67% vía cesárea. Estudios previos en nuestro hospital⁸ muestran una tasa del 40% de cesárea, este porcentaje nos impresiona estar alto pero podría estar asociado a que nuestra institución es del tercer nivel de atención y punto de referencia de patologías obstétricas de todo el país.

Ademas, no hubo diferencia entre los dos preparados de dinoprostone con respecto a complicaciones obstétricas o resultados perinatales, lo que indica que ambos preparados son seguras y efectivas en la inducción del parto.

En este estudio se evaluó como variable principal para comparar el dispositivo medicado vaginal (Propess®) vs Prostaglandina E2 (Prostin e2® gel vaginal) para maduración cervical el índice de Bishop ≥ 8 y no solamente el lograr un parto vaginal. Esto se decidió así en vista de que a lo largo de la labor de parto pueden presentarse situaciones que requieran interrupción del embarazo por cesárea como por ejemplo: bienestar fetal incierto, arresto de la dilatación, inestabilidad materna, y otras sin que estas condiciones tengan que ver directamente con la prostaglandina. Es decir la paciente puede estar en franca labor de parto de una de una maduración cervical exitosa y tener una indicación de cesárea que no guarda relación con la maduración cervical. En nuestro estudio, no hubo diferencia entre los dos medicamentos con respecto a las complicaciones obstétricas, lo que indica que ambas presentaciones son igual de seguras y efectivas en la inducción del parto. La frecuencia de alteraciones en la actividad uterina que se observó fue ligeramente mayor 4,8 – 6,4% a lo que se informa en la literatura¹¹. Cabe resaltar que en muchas ocasiones la terminación del embarazo via cesarea, por indicación obstétrica o en sala de labor; situaciones como: bienestar

fetal incierto (8 pacientes), arresto de la labor (8 pacientes), prolapso de cordon (1 paciente) o por condiciones maternas que impedían continuar con la labor de parto (3 pacientes); el resto fue a cesárea por inducción fallida. La tasa de cesárea no es necesariamente apropiada para evaluar la eficacia de un método ya que depende del criterio médico, lo que da cabida a diferentes manejos, ya que no hay una definición estandarizada de induccion.

Con respecto a los resultados neonatales, no encontramos diferencia con ninguno de las presentaciones, lo que sugiere que ambos productos son seguros y no se relacionan en forma directa a resultados neonatales adversos, resultados similares encontrados en otros estudios^{8,11,12}.

Resulta interesante al evaluar costo – beneficio, ya que con una sola dosis de un medicamento se alcanza el mismo efecto al comparar con múltiples dosis. Por otro lado una sola aplicación reduce la necesidad de exámenes vaginales cada 6h, que en ocasiones resultan incomodos para la paciente.

En resumen, resulta igual de efectivo lograr maduración cervical al usar el dispositivo vaginal (Propess®) en una sola dosis o gel vaginal (Prostin e2®) en 4 dosis, en pacientes con índice de bishop igual o menor de 4.

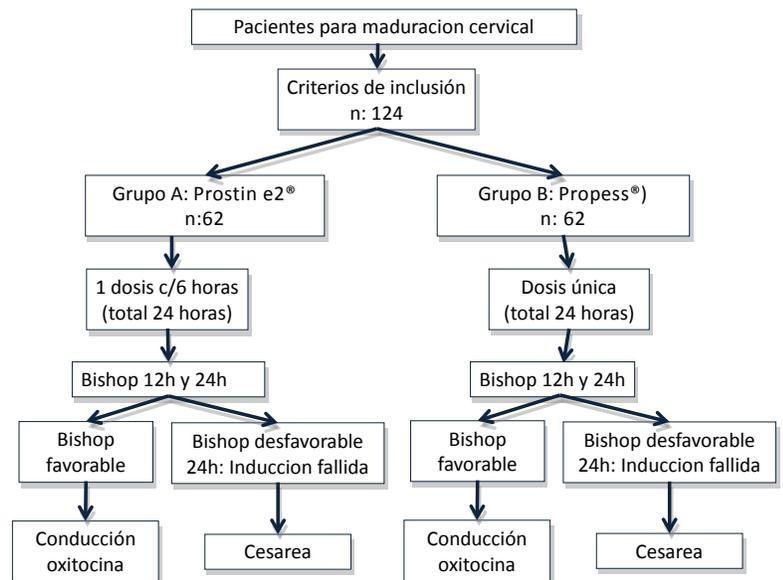


Figura 1: Flujograma durante la maduración cervical

BIBLIOGRAFIA

1. Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse. Williams Obstetricia. 23° edición. McGraw Hill. 2011.
1. Induction of labor ACOG technical bulletin. Int. J Gynecol Obstet 1996; 53: 65-72
2. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Prostaglandinas intracervicales para la inducción del trabajo de parto. La Biblioteca Cochrane Plus 2011 Número 1
3. Estadísticas sanitarias mundiales 2010. 1.Indicadores de salud. 2.Salud mundial. 3.Servicios de salud - estadísticas. 4.Mortalidad. 5.Morbilidad. 6.Esperanza de vida. 7.Demografía. 8.Estadística. I.Organización Mundial de la Salud. ISBN 978 92 4 356398 5 © Organización Mundial de la Salud, 2010
4. González-Boubeta R, Cid González C. Cervical ripening: natural process acceleration. Matronas Prof 2007;8(1):24-9.
5. Owen J, Winkler CL, Harris BA et al: A randomized, double-blind trial of prostaglandin E2 for cervical ripening and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1991;165(4):191-6.
6. Cifuentes Borrero R. Inducción del trabajo de parto. Patología en el parto del alto riesgo. Editorial Distribuna médica 2011.
7. Pérez J, Vigil-De Gracia P. Inducción del parto con prostaglandinas en nulíparas con índice de bishop desfavorable. Rev Col Salud Libre 2007;2(2):81-9.
8. Dodd, JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labour at term: randomized controlled trial. BMJ. 2006;332:509-13.
9. Manechi F, Sarno M, Mosillo A, Parisella M, Gagliardi F, Algeri M, Perrone S. La inducción del parto con prostaglandinas de liberación lenta en la práctica clínica: resultados de un protocolo clínico. Minerva Ginecol. 2012;64(1):1-8.
10. Berzosa J, Martínez-Guisasola J, Skaff A, Ayuso F, Diaz V. Prostaglandina E2 intracervical (Prepidil) frente a dispositivo vaginal (Propess) en la maduración cervical e inicio del parto. Estudio comparativo. Clin Invest Gin Obst 2006;33(6):212-8.
11. Alfirevic Z, Kelly Dowswell T. Intravenous oxytocin for