

Uso de nifedipina en el manejo de la hiperestimulación uterina producida por misoprostol**Rodrigo Cifuentes, M.D., Ph.D.¹, Darío Alberto Santacruz, M.D.²,****Diana Milena Martínez, M.D., Mag. Epidemiol.³****RESUMEN**

La medicina basada en la evidencia ha demostrado mediante una serie de estudios, la eficacia clínica de algunos fármacos, como el caso del misoprostol análogo de la prostaglandina E1 utilizado en obstetricia para lograr maduración cervical en inducción de trabajo de parto con cérvix no favorable, con un efecto no deseado en la mayoría de los casos como lo es la hiperestimulación uterina. Se diseñó un estudio clínico prospectivo entre noviembre, 2002 y febrero, 2003 en la Clínica Rafael Uribe Uribe del Instituto de Seguro Social, Cali, donde se incluyeron 29 pacientes con criterio para inducción del trabajo de parto con índice de Bishop no favorable; se les administró 50 mcg de misoprostol por vía vaginal y desarrollaron polisistolia (>5 contracciones en 10 minutos). A estas 29 pacientes se les suministró 20 mg de nifedipina por vía oral en el momento en que apareció la polisistolia y se estableció mediante el registro por monitoría electrónica materno-fetal durante 30 minutos la disminución en el número, la duración de las contracciones y la "actividad uterina".

Palabras clave: Misoprostol. Polisistolia. Nifedipina. Actividad uterina.

Las prostaglandinas son hormonas presentes en el útero que causan contracciones durante el trabajo de parto. El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1 que se comercializa para la prevención y el tratamiento de la úlcera péptica, es de bajo costo, se almacena con facilidad a temperatura ambiente, tiene pocos efectos secundarios sistémicos, se absorbe con rapidez por vía oral y vaginal y ha demostrado su eficacia para maduración cervical, inducción del trabajo de parto y hemorragia post-parto.

En 2002 la Colaboración Cochrane publicó un meta-análisis con 45 estudios clínicos¹, y encontró que el misoprostol produce un aumento en la maduración cervical en pacientes con cuello uterino desfavorable o sin modificaciones después de 12 a 24 horas. El misoprostol en 91% de los casos produjo modificaciones cervicales con RR 0.09 (IC de 95%, 0.03 a 0.24) y una

reducción en la imposibilidad de lograr parto vaginal dentro de las 24 horas con RR de 0.36 (IC de 95%, 0.19 a 0.68). Se observó un aumento en la hiperestimulación uterina sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal, con RR de 10.1 (IC de 95%, 1.9 a 53.6). La hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal fue variable entre los estudios clínicos, pero todos ellos coinciden en el resultado combinado que muestra un incremento con misoprostol con RR de 1.9 (IC de 95%, 1.3 a 3.0).

Esta hiperestimulación uterina ha sido manejada en Colombia con hidratación materna por vía endovenosa, posición en decúbito lateral izquierdo, lavado de canal vaginal con solución salina, oxígeno e incluso hasta operación cesárea. Se plantea entonces la necesidad de un tratamiento que regule la actividad uterina sin comprometer la oxigenación fetal.

La nifedipina es un calcioantagonista tipo II del grupo de dihidropiridina, utilizado en obstetricia como fármaco uteroinhibidor que produce relajación del músculo liso secundario al bloqueo de los canales de calcio en la célula muscular. Múltiples estudios en mujeres han demostrado la efectividad y seguridad del medicamento como antihipertensivo y tocolítico^{2,3}.

La nifedipina reduce la amplitud y la frecuencia de las contracciones y el tono miométrial basal. Inhibe las contracciones espontáneas inducidas por potasio, oxitocina, prostaglandina y vasopresina³.

En cuanto a los efectos sobre el feto hasta el momento no se ha publicado ningún estudio que demuestre efectos secundarios asociados con el uso de este calcioantagonista⁴⁻⁶. La nifedipina utilizada en preeclampsia severa durante el trabajo de parto, no mostró alteraciones en el equilibrio ácido-base fetal⁷.

Al revisarse la literatura existente sobre el manejo de la hiperdinamia uterina se encontró solo un trabajo donde Egarter *et al.*⁸ analizaron retrospec-

1. Profesor Titular, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali. Coordinador Postgrado en Ginecobstetricia, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali.
2. Residente de Obstetricia y Ginecología, Universidad Libre, Cali.
3. Docente, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali.

tivamente 3.099 casos entre enero, 1985 y marzo, 1989 a quienes se les realizó inducción con prostaglandina E2 por índice de Bishop no favorable (<6) donde 181 pacientes hicieron hiperestimulación uterina (polisistolia >5 contracciones en 10 min o >2 min de duración) posterior a la administración del fármaco y a quienes se les maneja con oxígeno y tocolítico del grupo de los B2 adrenérgicos, observándose una significativa reducción en el número y duración de las contracciones uterinas con los consecuentes efectos colaterales producidos por este fármaco.

Por esta razón se realizó un estudio clínico prospectivo para evaluar la efectividad de la nifedipina en el manejo de la hiperestimulación uterina producida durante la inducción del trabajo de parto con misoprostol.

Este artículo busca evaluar si la nifedipina reduce la polisistolia producida por el misoprostol durante el trabajo de parto sin afectar la evolución del mismo, además de determinar los efectos adversos maternos y/o fetales que se puedan derivar de esta intervención

PACIENTES Y MÉTODOS

Se tomaron las pacientes hospitalizadas en la Clínica Rafael Uribe Uribe del Instituto de Seguro Social (CRRU-ISS), Cali, entre noviembre, 2002 y febrero, 2003. Previo consentimiento informado escrito de las pacientes, se incluyeron todas las mujeres con embarazos a término, a quienes se les realizó inducción del trabajo de parto con misoprostol 50 mcg intravaginal por tener un índice de maduración cervical no favorable (índice de Bishop <6) y era necesario según los protocolos la terminación del embarazo. Para efecto del estudio las pacientes tenían de base diferentes enfermedades que indicaban la inducción (preeclampsia, ruptura prematura de membranas, restricción del

crecimiento intrauterino, entre otras).

Se les administró 20 mg de nifedipina por vía oral a 29 pacientes a quienes se les documentó la polisistolia (5 contracciones o más en 10 min) confirmada por monitoría electrónica materno-fetal. Se realizó monitoreo continuo durante la polisistolia y después de la administración de la nifedipina. Para este estudio se describe como efecto la reducción de la frecuencia, duración y la actividad uterina, a los 10 minutos de dosificado el calcioantagonista. El registro continuó por 30 minutos después de la administración del calcioantagonista.

Se incorporaron los datos demográficos de edad, paridad y puntuación de índice de Bishop en el momento del ingreso; se cuantificó la duración (en segundos) y frecuencia (en 10 min) de las contracciones registradas en el trazado pre y post administración del fármaco. Al momento de la iniciación de la polisistolia se cuantificó la duración del trabajo de parto y la vía de terminación del trabajo de parto. Se registraron los cambios en la frecuencia cardíaca fetal, frecuencia cardíaca materna y tensión arterial media materna antes y después de la administración del fármaco. La información se recopiló en un instrumento que corresponde a la ficha de cada paciente.

Se consideraron elementos para determinar la eficiencia del fármaco como la disminución de la polisistolia sin alterar la frecuencia cardíaca fetal, que la duración del trabajo de parto no fuera mayor de 24 horas, que la tensión arterial media materna no se modificara y que la vía de terminación del trabajo de parto fuera parto natural o en su defecto la cesárea fuera realizada por causas obstétricas. Se calculó la "actividad uterina" expresada en frecuencia (en 10 minutos) por duración (en segundos). Los datos se digitaron en EpiInfo 6.2.

Se hizo un análisis univariado de cada una de las características descritas anteriormente. Se establecieron las medidas de tendencia central y dispersión de las variables. Se comparó frecuencia (en 10 min), duración (en segundos) y "actividad uterina" de las contracciones antes y después de la administración del fármaco, mediante pruebas estadísticas de "t" de Student con nivel de significancia menor de 0.05 y se estableció la diferencia de promedios con los límites de confianza.

RESULTADOS

La edad de las pacientes varió entre 16 y 36 años con un promedio, mediana y modo de 24 años; 86% eran nulíparas o primíparas con un índice de Bishop promedio de 3.6, con una mediana y moda de 4. Todas tenían un índice de Bishop <6.

El número de dosis administrada (50 mcg cada dosis) requerida para el inicio de la polisistolia fue de una sola dosis como promedio, media y mediana. Se inicia la polisistolia en promedio 5 horas después a la administración de misoprostol. Se encontró que el promedio del número de contracciones para definir la polisistolia fue 6.5 contracciones en 10 minutos (mínimo 5 y máximo 9), con una desviación estándar de 0.94 (con IC de 95%, 6.2 a 6.9).

Se administró 20 mg de nifedipina por vía oral observando que el número de contracciones disminuyó en 28 de 29 casos. El promedio fue 3.9 contracciones en 10 minutos, con una desviación estándar de 0.79 (IC de 95%, 3.6 a 4.2), esta disminución fue estadísticamente significativa ($t=26.5$ $p<0.0001$).

La duración de las contracciones durante la polisistolia fue 43.5 segundos, con una mediana de 43 y una moda de 40 segundos, con una desviación estándar de 4.6 segundos (IC de 95%, 42 a 45).

El promedio de duración de las contracciones uterinas post-administración de nifedipina fue 38 segundos con una mediana de 38, una moda de 40 y una desviación estándar de 5.4 segundos (IC de 95%, 36 a 40). Esta disminución fue estadísticamente significativa ($t=37.430$ $p<0.0001$).

La "actividad uterina" durante la polisistolia fue 286 antes y 148 después de la administración del calcioantagonista, un error estándar de 0.730 (IC de 95% , 207 a 209 y 106 a 109 respectivamente), disminución estadísticamente significativa. La línea de base de la frecuencia cardíaca fetal durante la polisistolia fue 143 latidos por minuto. La línea de base de la frecuencia cardíaca fetal posterior a la administración de nifedipina fue 145 latidos por minuto, diferencia estadísticamente no significativa (Gráfica 1).

La tensión arterial media antes y después de la administración de

nifedipina es de 81 y 78 mmHg con unas medianas de 76 y modas de 73 mmHg, diferencia estadísticamente no significativa.

En relación con la vía de terminación del trabajo de parto, se encontró que 93% de las pacientes tuvieron parto natural, 7% corresponde a 2 pacientes llevadas a cesárea con diagnóstico de trabajo de parto estacionario por desproporción feto pélvica. La duración del trabajo de parto fue en promedio 11 horas con un rango entre 8 y 18 horas (Gráfica 2).

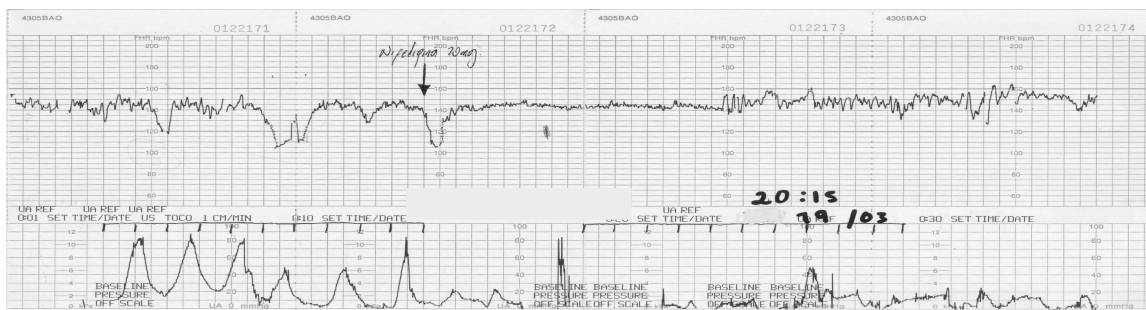
En cuanto al recién nacido todos nacieron vivos; 3 presentaron líquido amniótico meconiado claro; de ellos 2 tuvieron parto natural y al otro se le practicó cesárea por trabajo de parto estacionario. El apgar de los recién nacidos tuvo un promedio de 8 al minuto y 10 a los cinco minutos con un rango entre 7 y 10 de índice.

DISCUSIÓN

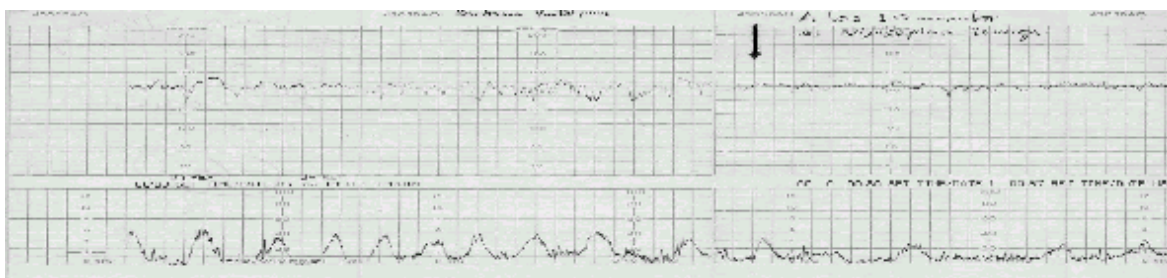
En las pacientes sometidas a maduración cervical con misoprostol para inducción del trabajo de parto, se ha descrito la presencia de polisistolia y como recomendación se orientaba a hidratación parenteral, posición decúbito lateral izquierdo, lavado del canal vaginal, cesárea e incluso el uso de β -miméticos, con los efectos secundarios de estos sobre la mujer en el trabajo de parto.

Con este estudio se quiere mostrar la posibilidad del uso de un calcioantagonista tipo nifedipina. Hay medicina basada en la evidencia que demuestra la superioridad de este fármaco sobre los β -miméticos como inhibidor de la contractilidad uterina en el trabajo de parto pretérmino sin mostrar efectos colaterales sobre el feto⁹.

En la población observada se pudo objetivizar un efecto útero-inhibidor de



Gráfica 1. Polisistolia inducida por misoprostol (más de 5 contracciones en 10 minutos) y disminución en la "actividad uterina" (frecuencia x duración) posterior a la administración de 20 mg de nifedipina. Los cambios en la FCF mejoran con la administración del fármaco



Gráfica 2. Obsérvese la frecuencia cardíaca fetal en la parte superior y en la parte inferior la disminución en el número y la duración de las contracciones después de la administración de 20 mg de nifedipina. No se observa alteración en la frecuencia cardíaca fetal, no afecta la duración del trabajo de parto pues persiste la dinámica uterina

la nifedipina a los 10 minutos de su administración, reflejada en la reducción de la frecuencia y duración de las contracciones así como de la "actividad uterina" (frecuencia x duración). El grupo de mujeres observadas era joven con edad promedio de 24 años y primer parto. No se observaron efectos adversos maternos como hipotensión, taquicardia materna, prolongación del trabajo de parto y vía de terminación del trabajo de parto por cesárea. No se observaron efectos adversos fetales como cambios significativos en la frecuencia cardíaca fetal, el apgar y vía de terminación del trabajo de parto.

Se recomienda continuar esta línea de investigación con análisis comparativos con el fin de establecer la pertinencia del protocolo de utilización del medicamento en el manejo de la hiperdinamia uterina inducida por la utilización de misoprostol en maduración cervical, pues el uso de esta prostaglandina es cada vez más generalizado.

SUMMARY

Clinical effectiveness of some has been demonstrated by the evidence-based medicine, using a set of various studies, is the case of the misoprostol, prostaglandin analogue. It's used in obstetrics to reach cervical maturity in non-favorable cervix childbirth work induction, with an undesirable effect in most of the cases as uterine hyper stimulation. A prospective clinical study was designed between November 2002 and February 2003 in the Rafael Uribe Uribe Clinic in Cali, where 29 patients with childbirth work induction criteria and non-favorable Bishop index were included; they received 50 misoprostol mcg by vaginal way and developed polyhydramnios (more of 5 contractions in 10 minutes); 20 mg of nifedipina were given to these 29 patients by oral way in the moment of polyhydramnios was documented, and using maternal-fetal electronic monitoring the number, contractions duration and "uterine activity" decrease were established.

Key words: Misoprostol. Polyhydramnios. Nifedipina. Uterine Activity.

REFERENCIAS

1. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. *El misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto*. The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
2. Holmes C, Kats V. Nifedipine and indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 616-624.
3. Andersson KE, Ingemarsson I, Ulmsten U. Inhibition of prostaglandin-induced uterine activity by nifedipine. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 175-179.
4. Fenakel K, Fenalke G, Apeiman Z, Lurie S, et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 331-337.
5. Ferguson JE Jr, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritrodine: Analysis of efficacy and maternal fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 105-111.
6. Ulmstein U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, calcium antagonist. *Arch Gynecol* 1984; 236: 69-72.
7. Cifuentes R (ed.). *Obstetricia de alto riesgo*. 5ª ed. Cali: Editorial CATORSE; 2000. p. 773.
8. Egarter C, Husslein P, Rayburn W. Uterine hyperstimulation after low-dose prostaglandin E2 therapy: Tocolytic treatment in 181 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 794-796.
9. Oci SG, Barton JL, Akl S. Nifedipine vs. ritrodine for supresion of preterm labor, a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 783-788.