

**Instituto Superior de Ciencias Médicas
Facultad de Medicina No. 2
Hospital Provincial Ginecoobstétrico “Mariana Grajales Coello”**

**Nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico en la
distocia de fase latente del trabajo de parto**

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Autor: Dr. Danilo Nápoles Méndez

Tutor: Dr.C. Eduardo Rómulo Cutié León

Santiago de Cuba

2008

Initium

**Lo que hace la grandeza del hombre
no es la verdad que posee o cree poseer,
es el esfuerzo sincero que realiza para conseguirla.
G.E. Lessing**

Agradecimientos:

- **Al Prof. Dr. Eduardo Rómulo Cutié León, tutor de esta investigación por su preocupación, recomendaciones y por su ejemplo personal como profesional de alto prestigio, que ha servido de inspiración a generaciones de obstetras cubanos.**

- **Agradezco a un grupo de profesionales de alta calificación y valor humano que han enriquecido este trabajo:**
 - **Leonardo Ramos Hernández**
 - **Andrés Couto Soriano**
 - **Ramón Ramos Salazar**
 - **Irlán Amaro Guerra**
 - **Eloy Álvarez Guerra**
 - **Yaimarelis Saumer Nápoles**
 - **Reyna García Díaz**
 - **Laritz Zamora Matamoros**
 - **Dorys Perdomo Leyva**
 - **A mis compañeros de trabajo que día a día atendieron a todas estas gestantes y al fruto de la concepción, permitiendo alcanzar estos resultados.**

A ustedes mi mayor gratitud

D.N.M.

Dedicatoria

A la memoria de mi padre

A mis hijas: Si en ellas fuera necesario aplicar el resultado de esta investigación, garantizo que me sentiría muy tranquilo

SÍNTESIS

Se realizó una investigación cuyo objeto de estudio lo constituye la gestante en fase latente del trabajo de parto con el objetivo de establecer un nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico en la distocia de dicha fase. Inicialmente se efectuó un estudio descriptivo de 2 335 embarazadas desde enero de 1995 hasta diciembre del 2000, en el Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello" de Santiago de Cuba, demostrándose que 85,3 % pasaron a fase activa en ocho horas o menos y pasado este tiempo se evidenció un aumento del parto distócico y las complicaciones maternoperinatales, por lo cual se consideró prolongada al exceder de ocho horas. Desde septiembre del 2001 hasta mayo del 2006 se ejecutó un ensayo clínico en 632 gestantes comparando la eficacia de un tratamiento activo no invasivo de base etiológica, usando 25 µg de misoprostol, con el tratamiento convencional empleando 100 mg de mederol; el primero redujo el tiempo de fase latente, de inicio de fase activa, parto distócico y complicaciones maternoperinatales. Para evaluar la seguridad del método empleado se realizó cromatografía, sin encontrarse misoprostol en plasma del neonato y calostro materno. Esta investigación avala la eficacia de una nueva intervención médica que conduce a mejores resultados maternoperinatales.

ÍNDICE

"Pág."

INTRODUCCIÓN	1
- Objetivos	4
- Hipótesis	4
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	8
1.1 Historia de las prostaglandinas	14
1.2 Biosíntesis	15
1.3 Misoprostol	17
1.3.1 Mecanismo de maduración cervical	18
1.3.2 Vías de administración	19
1.3.3 Dosis e intervalos	22
1.3.4 Reacciones adversas	22
1.3.5 Costo	23
CAPÍTULO II. MÉTODOS	25
2.1 Características generales de la investigación	25
2.2 Técnicas y procedimientos	32
2.3 Consideraciones éticas	33
2.4 Características generales del ensayo clínico	33
2.5 Selección de las pacientes	35
2.6 Especificaciones para reducir el sesgo	36
2.7 Asignación a los grupos de investigación	36
2.8 Aspectos éticos	37
2.9 Tratamientos administrados	39
2.9.1 Justificación de las dosis e intervalos	40
2.9.2 Tratamientos concomitantes	40
2.9.3 Medidas para promover y garantizar que se respete la prescripción	40
2.10 Evaluación de la respuesta	41

2.11 Técnicas y procedimientos	47
2.12 Análisis estadístico	49
CAPÍTULO III. NUEVO PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN LA DISTOCIA DE FASE LATENTE DEL TRABAJO DE PARTO	52
CAPÍTULO IV. NUEVO PROTOCOLO TERAPÉUTICO EN LA DISTOCIA DE FASE LATENTE DEL TRABAJO DE PARTO	70
4.1 Cromatografía	92
4.1.1 Estandarización del método cromatográfico	93
4.1.2 Resultados y discusión	93
4.1.3 Resultados de la muestra de plasma	96
V. CONCLUSIONES.....	99
VI. RECOMENDACIONES.....	100
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y BIBLIOGRAFÍA.....	101
VIII. ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

El trabajo de parto y el parto mismo son procesos que expulsan naturalmente al feto desde el útero hasta el mundo exterior; sin embargo, aunque se trata de un acto fisiológico para la reproducción humana, a menudo aparecen complicaciones materno-fetales, que pueden incluso provocar la muerte de madre e hijo. Por esas razones se abandonó la ancestral costumbre de parir en el domicilio para hacerlo en las maternidades.

En 1954, Friedman ¹ representó gráficamente el parto al comparar la dilatación cervical y el descenso de la presentación en una unidad de tiempo. En la curva de dilatación definió dos períodos: el de fase latente y el de fase activa, con sus respectivas desviaciones. Las anomalías del trabajo de parto se clasifican según la fase en que se producen, pero en la identificada como latente se relaciona con su prolongación. Para Friedman, ^{1,2} la fase latente prolongada era a partir de 14 horas en las mujeres multíparas y de 20 en las nulíparas, con valores promedios de 5,3 y 8,6 horas, respectivamente.

Entre los diferentes factores causales de la fase latente prolongada figuran: la inmadurez cervical, la inercia uterina primaria, la sedación o la analgesia excesiva, entre otras. Por ello, un factor relacionado con la duración de la fase latente es el estado del cuello uterino, de modo que una mayor madurez de este último al comienzo del trabajo de parto tiende a condicionar una fase latente más breve.

La resistencia cervical está dada por la presencia de tejido colágeno, sin que este haya sufrido los cambios fisiológicos que experimenta al final del embarazo. Por

otro lado, se cree que en la fase latente prolongada posiblemente se producen contracciones uterinas ineficaces, sin marcapaso miometrial dominante, que en muchos casos favorecen la ocurrencia de parto disfuncional primario y su interrelación con otras distocias en la fase activa. Durante un trabajo de parto disfuncional primario, la actividad uterina cambia de contracciones globales ordenadas a otras más focales y, por tanto, menos eficientes, que hacen surgir un nuevo foco de marcapaso. Aunque la fase latente prolongada no suele clasificarse como un trastorno de detención, cabe suponer que el progreso normal del trabajo de parto se ha perdido.³

La fase latente prolongada ha sido considerada como una forma de distocia que por toda una serie de mecanismos desfavorables, afecta la psiquis de la paciente y exige la ejecución de acciones sanitarias encaminadas a atenderla y seguirla más convenientemente, ya sea administrando narcóticos (meperidina o sulfato de morfina), barbitúricos (entre ellos secobarbital y fenobarbital, utilizados sin éxito) o analgesia con óxido nítrico en bajas dosis.

Recientemente, autores chilenos⁴ han defendido el uso de la analgesia neuroaxial antes de los tres cm de dilatación, con la que ya tenían experiencia en la fase activa; pero no han logrado imponerse, pues todos estos procedimientos tienden a prolongar la fase latente. Por tal motivo, ha sido indispensable buscar alternativas para tratar mejor la distocia de fase latente, de forma tal que se recomienda la inmersión de la gestante en agua tibia para proporcionarle los beneficios de la hidrotermia (conducentes a la relajación perineal, vaginal y del cérvix), además de que ello disminuye el dolor y la ansiedad, genera una leve vasodilatación que aminora la tensión arterial materna, lo cual asociado a la elevación del pulso, facilita la llegada de sangre al útero y al feto; otro efecto es

propiciado por la hidrocínética, que estimula los pezones y aumenta la secreción endógena de oxitocina. Por otro lado, al sumergirse la mujer en el agua, se produce una presión uniforme en todo el cuerpo (a diferencia de la localizada en la cama), que reduce la energía gastada y la compresión de la vena cava, así como favorece el incremento del flujo de sangre al útero, con mayor oxigenación del tejido muscular y aumento de la actividad contráctil.⁵

Otra propuesta de apoyo a la grávida en fase latente y que ayuda a prevenir la distocia, consiste en acondicionar un lugar tranquilo, privado y sonoro, preferiblemente con música barroca, cuyos melodiosos acordes garantizan relajación y bienestar a la paciente. Los fundamentos fisiológicos que justifican la aplicación del método, se basan en facilitar la acción de las betaendorfinas y eliminar tanto los ruidos ambientales en los servicios de partos como la actividad de los generadores químicos del estrés materno, a fin de lograr una mejor integración del eje hipotálamo hipófisis adrenal en la madre para conferirle una mayor seguridad y acelerar la producción del parto.⁶

En cuanto a la terapéutica, las conductas a seguir en la fase latente prolongada se bifurcan en dos direcciones:

1. El tratamiento intensivo
2. El régimen conservador

La Organización Mundial de la Salud (OMS) aprueba la conducta activa (tratamiento intensivo) por sus mejores resultados maternoperinatales, pero puede significar un mayor riesgo de parto por cesárea cuando no se escoge adecuadamente a la embarazada.⁷ El régimen conservador es el menos aceptado en estos momentos, puesto que en la mayoría de los casos implica extender la duración de un trabajo de parto potencialmente disfuncional.

La tendencia a una rápida intervención cuando la fase latente progresa de forma insatisfactoria, guarda relación con el hecho de que las contracciones uterinas ineficaces incrementan el ácido tisular (o láctico) en el miometrio y contribuyen adicionalmente a aumentar la contractilidad uterina inadecuada hasta hacerla refractaria a la terapéutica; por tanto, mientras más tiempo continúe el trabajo de parto con un patrón disfuncional, menos probable será poder corregir el problema subyacente con tratamiento médico.³

El objeto de estudio de esta investigación lo constituye la fase latente del trabajo de parto, definida como el período que contempla desde el comienzo de las contracciones regulares y dolorosas asociadas a modificaciones cervicales en la gestante hasta el inicio de la fase activa.

Objetivo general:

- Establecer un nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico en la distocia de fase latente del trabajo de parto.

Objetivos específicos:

En el Capítulo III:

- Definir un nuevo protocolo diagnóstico en la distocia de fase latente del trabajo de parto en nuestro medio.

En el Capítulo IV:

- Evaluar la eficacia de una nueva intervención médica en la distocia de fase latente del trabajo de parto.
- Evaluar la seguridad del proceder terapéutico empleado.

Hipótesis- El modelo propuesto para el diagnóstico y tratamiento en la distocia de fase latente del trabajo de parto cuando excede las ocho horas de iniciada y

utilizando el misoprostol, es más eficaz que el esquema normado, pues además de reducir el tiempo para iniciar la fase activa, disminuye las anomalías durante ese período y las demandas de cesárea, de modo que proporciona efectos maternoperinatales beneficiosos.

En nuestro medio ha venido trabajándose durante aproximadamente 50 años en la atención a gestantes con fase latente prolongada del trabajo de parto, sobre la base de lo propuesto por Friedman;^{1,2} sin embargo, nuestras observaciones en la práctica obstétrica nos han revelado que ese intervalo es algo más breve y que los tiempos establecidos por dicho autor para considerar esta fase prolongada han influido negativamente en los resultados maternoperinatales, pues además de aumentar el número de distocias en la fase activa, lo ha hecho también en el de proceder a intervenciones.

La definición de fase latente prolongada a las 14 y 20 horas para multíparas y nulíparas, respectivamente, correspondió al 95 percentil de la escala de Friedman;^{1,2} valores muy alejados de los tiempos promedios encontrados por él. En otro sentido, se planteó que la fase latente prolongada era benigna, que el feto la toleraba bien y que su extensión no influía en la ejecución de cesáreas; afirmaciones que carecen de credibilidad en los momentos actuales. William Koontz y Edward Bishop⁸ puntualizaron que no existían justificaciones clínicas válidas para la fijación de los límites arbitrarios señalados por Friedman.^{1,2}

Pudiéramos hacer referencia al tratamiento propuesto, el cual incluye la utilización de mederol, sulfato de morfina u otro narcótico. Teniendo en cuenta que la sedación o analgesia se considera como uno de los factores causales de la fase latente prolongada, esta terapéutica ha sido tan criticada que solo se le ha conferido el valor de contribuir al establecimiento del diagnóstico diferencial con el

falso trabajo de parto. A lo anterior debe añadirse que dichas prescripciones carecen de fundamentación según la génesis del problema. En las gestantes que no pasan a la fase activa después de seis horas de administrado el mederol, se recomienda emplear oxitocina durante un tiempo no definido.

Sokol y colaboradores⁹ han informado que el indicador de cesáreas se duplicó en sus pacientes con fase latente prolongada, mientras que en Irlanda se desarrolló un protocolo para la atención del trabajo de parto, que disminuía el número de cesáreas por distocia, de modo que se propuso intervenir a partir de las 12 horas de la fase latente, es decir, un “manejo activo” con amniotomía y oxitocina.³

Considerando los inconvenientes del método terapéutico tradicional, argumentando la necesidad de una actuación médica más precoz, así como buscando la posibilidad de un procedimiento no invasivo y basado en la elevada frecuencia de fase latente prolongada en presencia de inmadurez cervical, estimamos adecuado proponer la utilización de un tratamiento activo no invasivo de base etiológica (TANIE) con el empleo de misoprostol (prostaglandina E₁ metilada en el carbono 16), que responde a los postulados anteriores:

1ro. *Activo*: Por su acción sobre el músculo uterino, que favorece su actividad contráctil y sensibiliza los receptores de oxitocina para que actúen en igual sentido.

2do. *No invasivo*: Por respetar el medio interno y conservar las membranas ovulares.

3ro. *De base etiológica*: Por relacionar la resistencia del cérvix al término del embarazo con el contenido de colágeno cervical y la presencia de los glucosaminoglicanos que ayudan a fijarlo. La persistencia de los componentes del cuello uterino que determinan su inmadurez, puede ser revertida por la acción

conocida del misoprostol, el cual permitirá además corregir la inercia uterina primaria en esta fase.¹⁰

Partiendo de las interpretaciones disponibles se realizó primeramente un estudio descriptivo que nos permitió establecer no solo nuestras propias observaciones sobre la fase latente, sino definir cuándo considerarla prolongada y, en consecuencia, se efectuó un ensayo clínico donde se pudieron comprobar los beneficios del tratamiento activo no invasivo de base etiológica al compararlos con los del método convencional. Para esto desarrollamos dos capítulos:

- En el capítulo III se llevó a efecto un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal para caracterizar a las gestantes en fase latente del trabajo de parto.
- En el capítulo IV se ejecutó un ensayo clínico pragmático, de fase III, monocéntrico, con control concurrente, aleatorizado y no enmascarado, que incluyó a un grupo control con el cual se procedió según lo normado para la distocia en fase latente del trabajo de parto y un grupo experimental, en el que se empleó el método activo no invasivo de base etiológica. El desarrollo de esta investigación a través de los capítulos expuestos nos ha revelado y avalado la utilidad del método propuesto como un avance sustancial en la atención a embarazadas en fase latente prolongada del trabajo de parto.

Cada mujer que pare, emprende una maravillosa travesía, afortunadamente realizada por millones de féminas que le han antecedido, lo cual garantiza que el territorio por recorrer no resulte totalmente desconocido o ajeno para muchas de ellas; pero de lo que sí estamos plenamente convencidos, es de que nuestra labor profesional debe estar dirigida a proporcionarle *UN VIAJE SEGURO*.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

Siendo el parto un acto fisiológico para el que la mujer viene especialmente preparada, la aparición de anomalías durante su ocurrencia constituye un motivo de preocupación para la parturienta y el personal que la atiende.

La Distocia, de las voces griegas *dustokia*, *dus* (anormal) y *tokia* (parto), define el parto anormal y puede ser consecuencia de muchas anomalías netas, a veces poco precisas y ocasionalmente combinadas, de donde se infiere que es imposible predecir en términos generales cómo acabará de producirse un parto, teniendo en cuenta los múltiples factores capaces de influir en su desenlace. Por ello, el arte de la obstetricia debe apoyarse sobre bases firmes en cuanto al diagnóstico y tratamiento de las distocias, lo cual exige aumentar y perfeccionar constantemente los conocimientos acerca de estas y algunas otras irregularidades en el trabajo de parto.

Casi toda la información concerniente al parto y sus anomalías procede de los trabajos de Enmanuel A. Friedman,^{1,2} quien no solo representó gráficamente el parto, sino que describió la dilatación cervical y el descenso del punto guía de la presentación en función del tiempo. En un parto normal, la dilatación cervical sigue la trayectoria de una curva sigmoidea, cuya parte inicial constituye la fase latente que habrá de continuarse durante la activa del trabajo de parto.

Conceptualmente, el diagnóstico de la fase latente deviene asunto controvertido, pero lo más aceptado es que se inicia desde la aparición de una dinámica regular con modificaciones cervicales hasta el comienzo de la fase activa.

Para diagnosticar el inicio del trabajo de parto se han emitido varios criterios:

Primero: Se impone instruir a las pacientes para que cuantifiquen las contracciones dolorosas durante un lapso especificado, de modo que cuando estas se tornan regulares, ha comenzado el trabajo de parto.

Segundo: Según obstetras irlandeses, es preciso internarlas en una unidad de trabajo de parto. En el *National Maternity Hospital Dublin* codifican criterios de hospitalización, a partir de los cuales se definen el tiempo y la preparación para el parto sobre la base de contracciones uterinas dolorosas y regulares, acompañadas de uno de los siguientes elementos: rotura de membranas, pérdida hemática escasa y borramiento cervical.¹¹

En otros medios, el tiempo de trabajo de parto está dado por el estado de la dilatación al momento del ingreso. De estos conceptos se derivan los que incluyen la fase latente en el tiempo total del trabajo de parto, de manera que lo prolongan; y los que la excluyen, de forma que lo reducen. Al respecto, Hendricks¹² obvia el tiempo de fase latente durante el trabajo de parto, pues para él, nulíparas y multíparas dilatan igual después de cuatro cm.

En términos de duración, la fase latente prolongada se extiende, según criterio de algunos autores y categorías de gestantes:

	Nulíparas	Multíparas
- Friedman ^{1,2}	20 horas	14 horas
- Sokol ⁹	9 horas	9 horas
- Carrera ¹³	15 horas	10 horas
- Chelmow ¹⁴	12 horas	6 horas

Teniendo en cuenta su frecuencia, la fase latente prolongada se presenta de la siguiente forma:

	Nulíparas	Múltiparas
- Sokol ⁹	3,6 %	4,2 %
- Chelmow ¹⁴	6,5 % *	
- Friedman y Sachtleben ¹⁵	1,45 %	0,33 %
- Asociado a otras alteraciones del parto ¹⁵	2,31 %	0,44 %
- Maghoma ¹⁶	5,9 % *	

* con independencia de la paridad

El diagnóstico de fase latente se establece a partir de la presencia de contracciones uterinas regulares y dolorosas, unido al borramiento y la dilatación del cuello uterino, que termina al iniciarse la fase activa. La mayor dificultad para valorar el diagnóstico de fase latente es reconocer su comienzo, lo cual llevará a interpretar adecuadamente o no su progresión, duración y la conducta a seguir.

Cuando en un período de observación de dos horas, la contractilidad uterina disminuye o desaparece sin modificaciones cervicales, se prescribe el falso trabajo de parto. Asimismo, es importante un diagnóstico diferencial con las contracciones de Braxton Hicks, las cuales no establecen un patrón regular ni modifican el cuello uterino. La actividad contráctil resulta esencial durante el borramiento cervical y justifica que Saito¹⁷ haya estudiado la intensidad de las contracciones y su acción sobre el proceso de borramiento del cuello en la fase latente, mediante la valoración ultrasonográfica vaginal antes, durante y después de la contracción uterina, para determinar la magnitud del acortamiento cervical y correlacionar la intensidad de las contracciones con el grado de reducción del cérvix y el tiempo de duración de la citada fase. En su opinión, este método puede ayudar a reconocer las contractilidades útiles, es decir, las que acortarán en 50 %

o más el cuello uterino durante la contracción y permitirán predecir la evolución de la fase latente, así como diferenciarla del falso trabajo de parto.

Olah *et al*¹⁸ analizaron los efectos de las contracciones cervicales sobre la generación de presión intrauterina durante la fase latente del trabajo de parto y determinaron, mediante cervimetría, que aquellos cuellos con dichas contracciones prolongaban acentuadamente este período de latencia.

En los últimos años, la fase latente del trabajo de parto ha sido incluida en las observaciones de muchos autores, en aras de mejorar su diagnóstico y seguimiento. Así, la OMS⁷ propuso incorporar el partograma en el seguimiento de la mencionada fase, pues según Wacker y colaboradores,¹⁹ nada impide que pueda emplearse, considerando que es un instrumento adecuado para precisar la evolución del trabajo de parto, el diagnóstico de las distocias y la actuación rápida, con vista a evitar resultados maternoperinatales desfavorables.

En igual sentido, Dujardin²⁰ señala una mejor atención en la fase latente cuando se sistematiza el partograma, mientras se plantea también el cuidado personalizado y su acción como ciencia predictiva.²¹

Hunter y su grupo²² estiman que la fase latente prolongada puede provocar agotamiento físico y emocional, por lo cual recomiendan un sistema de soporte para la solución de este dilema, donde la enfermera obstétrica desempeña un papel fundamental por su vigilancia y apoyo psicológico.

Los estudios preliminares sobre la fase latente prolongada, indicaban que esta parecía ser una anomalía del trabajo de parto más o menos benigna; sin embargo, en ese tipo de distocia, tanto el tratamiento conservador como el activo no logran disminuir los índices de cesáreas, que tienden a incrementarse. Numerosas series divulgan resultados maternoperinatales adversos, como las de

Chelmow¹⁴ y Maghoma.¹⁶ Para Sokol,⁹ la fase latente prolongada constituye una versión ampliada de la prueba de estimulación con oxitocina (estrés), que se emplea para determinar el grado de reserva fetal; por tanto, debe pensarse que la anomalía en esta fase deviene una indicación para seguir electrónicamente el comportamiento del feto.

- **Acciones terapéuticas**⁸

Hay dos modelos de tratamiento para utilizar en la fase latente prolongada: el reposo terapéutico y la estimulación con oxitocina, independientemente de otras medidas como la eliminación de elementos iatrogénicos (administración temprana de sedantes, analgésicos y anestésicos).

- Reposo terapéutico: Comprende el uso de analgésicos y narcóticos en dosis de 50 - 100 mg de mederol o 15 mg de morfina por vía IM, después de lo cual la embarazada suele dormir profundamente durante seis horas, sin obviar prever una hidratación adecuada. Se dice que 80 % de las grávidas pasará a la fase activa, 10 % despertará sin contracciones ni modificaciones cervicales y retrospectivamente podrá plantearse un falso trabajo de parto, mientras otro 10 % se mantendrá en fase latente prolongada y habrá que pasar al empleo de oxitocina.

- Estimulación con oxitocina: Si se decide acudir a ese régimen, deberá iniciarse con 0,5 - 1 mU/min y aumentar gradualmente la dosis en intervalos de 30 - 60 minutos. Se ha planteado que no se necesitan grandes concentraciones para obtener una respuesta adecuada y que bastan 8 mU/min. La principal dificultad con esta terapéutica es que la conducción puede ser larga si existe un cérvix inmaduro y que esa prolongación de la fase latente tiende a producir cansancio y

ansiedad en la gestante; sin embargo, el uso de oxitocina es ventajoso cuando se requiere apresurar la expulsión del feto por asociarse otros factores de riesgo.

- **Individualización de la asistencia**

Koontz y Bishop⁸ consideran adecuado dividir a las gestantes en dos grupos: uno integrado por las nulíparas y multíparas con cuello inmaduro y el otro por las multíparas con cuello maduro. Para el primer grupo se recomienda el reposo terapéutico, pues incluye a la mayoría de las mujeres con falso trabajo de parto y evita el uso innecesario de oxitocina. En el caso de las nulíparas, los que individualizan la conducta sostienen que 16 horas de contracciones regulares, justifican no esperar hasta 20 horas para identificar la fase latente como prolongada, planteándose criterios en cuanto a acortar el tiempo para la intervención. En otro sentido, se cuestiona la indicación de sedar a una grávida que habiendo permanecido calmada y relajada, presenta una fase latente prolongada, por lo que deben tomarse en consideración todos los aspectos relacionados con su situación en particular.

Se plantea que las multíparas con cuello maduro no tienen por qué pasar a una fase latente prolongada, por lo cual se aconseja observar a la embarazada alrededor de cuatro horas y prescribir oxitocina si no progresa hacia la fase activa; régimen considerado bueno por sus defensores, dado por un menor tiempo desde que comienza la asistencia hasta que se llega a la fase activa como tal. Los partidarios de esta conducta se niegan a mantener esperando a las multíparas con cuello maduro para “satisfacer” el diagnóstico de fase latente prolongada e incluso aconsejan con mucha cautela el empleo de este método en nulíparas con cuello favorable. Con respecto a la amniotomía se sostienen criterios

controvertidos, pues algunos opinan que no es útil y debe evitarse en aquellas gestantes con fase latente prolongada. Se arguye además que cuando el obstetra decide emplear dicha técnica, está obligado a terminar el parto en un tiempo razonable y puede inclusive potenciar una sepsis; sin embargo, la amniotomía es el método recomendado por los seguidores de un régimen de tratamiento activo.

La opción de O'Driscoll *et al*²³ consiste en evaluar minuciosamente a la grávida a las 12 horas de la fase latente, si en esta última se dispone de elementos indicativos suficientes, tales como contracciones regulares y borramiento del cuello, luego de lo cual sugieren la conducción con oxitocina y subsiguientemente la amniotomía. Se dice que la intervención a las 12 horas reduce las posibilidades de deshidratación y agotamiento en la madre. Sokol⁹ señala que si la fase latente tiene una duración media de 8,6 horas en nulíparas, vale la pena recordar este promedio para a partir de nueve horas comenzar a utilizar oxitocina; y si a las 18 horas no progresa hacia la dilatación, pudiera valorarse la posibilidad de una cesárea.

En el Manual de complicaciones del parto y el puerperio,⁷ la OMS recomienda un régimen de tratamiento activo con oxitocina y amniotomía. Teniendo en cuenta la necesidad de un protocolo activo, pero conservando el medio interno, hemos introducido un tratamiento activo no invasivo de base etiológica (TANIE), con el empleo de misoprostol, considerada actualmente la prostaglandina más usada y eficaz en la práctica obstétrica y que alcanza con este método una nueva indicación: la fase latente prolongada del trabajo de parto.¹⁰

1.1 Historia de las prostaglandinas^{24,25}

Las prostaglandinas (Pg) fueron descubiertas a inicios de la década de 1930 por Kurzrok y Lieb, quienes apuntaron que las fibras del músculo uterino humano se contraían *in vitro* en presencia del semen del varón. Goldblatt (Inglaterra) en 1933 y von Euler (Suecia) en 1935, trabajando independientemente, observaron que determinados extractos de las glándulas genitales anexas de mamíferos inducían la actividad contráctil en preparaciones de músculos lisos aislados. Von Euler identificó el compuesto activo como un ácido liposoluble, que denominó prostaglandina, al considerar que era producida por la próstata. En 1962 se obtuvieron las prostaglandinas E₁ y F₁ alfa; y en 1964, Bergston y van Dop hallaron Pg E₂ a partir del ácido araquidónico. Hamberg describió el tromboxano (TxA₂) en 1975, Moncada la prostaciclina (Pg I₂) en 1976 y Samuelsson los leucotrienos en 1983.

La primera Pg utilizada clínicamente con fines ginecoobstétricos fue la F₂ alfa, hasta que en el decenio de los 70 se empleó la Pg E₂ por distintas vías y dosis para estimular el útero, de forma que durante ese período devino la Pg preferida para la preparación cervical e inducción del parto. La dinoprostona fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos en 1992; pero su alto precio, la necesidad de refrigeración entre 2 - 8 °C, su administración a cortos intervalos y la aparición de reacciones adversas obligaron a buscar otras alternativas. En los años 80, un metil análogo sintético de la Pg E₁ (misoprostol) pasó a ocupar un lugar importante en la práctica de la ginecoobstetricia por sus enormes ventajas sobre la dinoprostona, efectividad, bajo costo y conservación a temperatura ambiente.

1.2 Biosíntesis²⁶⁻²⁹

Prostaglandina es un término genérico que engloba a una familia de ácidos carboxílicos de 20 átomos de carbono, cinco de los cuales forman un anillo ciclopentano. No son hormonas, sino autacoides; actúan en el mismo lugar donde se producen (por tanto, su liberación equivale a biosíntesis).

En los seres humanos, el ácido araquidónico es el precursor más abundante y se obtiene del ácido linoleico de los alimentos (ácido 9, 12 octadecadenoico). Se han extraído grandes cantidades de ácido 5, 8, 11, 14, 17 eicosapentanoico del aceite de pescado. Diferentes sustancias, incluido el efecto de algunas hormonas, pueden desencadenar la síntesis de los eicosanoides al interactuar con receptores de membranas plasmáticas que se acoplan con proteínas reguladoras de unión (GTP). El resultado directo es la activación de la fosfolipasa C₁, A₂ o ambas, o el incremento del calcio intracelular, que también aumenta la actividad de las mencionadas enzimas. Se piensa que el calcio penetra en la célula por medio de diversos estímulos y altera la membrana, con lo cual se activa la fosfolipasa A₂. Esta última hidroliza un enlace éter Sn-2 y actúa sobre los fosfolípidos de membranas, principalmente fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, con la consiguiente liberación de ácido araquidónico. De distinta manera, la fosfolipasa C₁ desdobla un enlace fosfodiéster y forma un 1-2 diglicérido, después de lo cual se libera el ácido araquidónico a partir del diglicérido por la acción de una lipasa. Una vez liberado ese ácido, es metabolizado rápidamente hasta obtener productos oxigenados por diferentes sistemas enzimáticos: ciclooxigenasa, lipooxigenasa o familias del citocromo P 450.

Luego de ello, la endoperóxido sintetasa de prostaglandina o ciclooxigenasa de ácidos grasos se presenta en dos isoformas:

- Ciclooxygenasa 1 (Cox₁), que aparece con carácter constitutivo en todas las células.
- Ciclooxygenasa 2 (Cox₂), que no se encuentra normalmente, pero es inducida por algunos elementos séricos, citoquinas o factor de crecimiento; efecto inhibido por la administración de glucocorticoides como la dexametasona.

La ciclooxygenasa tiene una actividad oxigenasa y peroxidasa. La primera produce una estructura en anillo dentro del ácido graso, precursor no esterificado, para constituir el endoperóxido cíclico de Pg G₂, que es un compuesto inestable; y por la actividad peroxidasa de la misma enzima forma la Pg H₂, también inestable y que puede transformarse en Pg E₂ por un mecanismo enzimático o no, si bien la acción de una reductasa transforma la Pg E₂ en Pg F₂ alfa. La Pg D₂ deriva directamente de la Pg H₂, al igual que la Pg E₂, y es la más importante de los mastocitos. Otros tipos de Pg se obtienen por deshidratación e isomerización de la Pg E₂.

Las Pg se degradan muy rápido enzimáticamente mediante la oxidación del grupo 15-hidroxilo, por acción de la 15-hidroxilo prostaglandina deshidrogenasa; enzima específica de las Pg, especialmente abundante en los pulmones, órgano donde casi todas las Pg pierden el 90 % de su actividad biológica. La acción de la 15-hidroxilo prostaglandina deshidrogenasa constituye la maniobra más importante de inactivación de las Pg naturales, razón por la cual se bloquea con la introducción de un grupo metilo. La observación de este hecho dio lugar a la síntesis de las Pg metiladas, que aunque accionan como las Pg naturales, tienen una vida media mucho más prolongada.

1.3 Misoprostol ³⁰⁻³⁴

El misoprostol, análogo sintético de la Pg E₁, es la prostaglandina más utilizada como madurante y para la inducción del parto. Esta se comercializa para prevenir

y tratar la úlcera péptica, cuesta poco, se almacena con facilidad a temperatura ambiente, provoca escasos efectos secundarios sistémicos y se absorbe rápidamente por diversas vías. En los últimos tiempos se ha utilizado para indicaciones obstétricas y ginecológicas, principalmente relacionadas con la inducción del parto y el aborto.

Sinonimia: Cytil (Colombia), Cyprostol (Australia), Cytolog (India), Gastrotec (Corea), Gastrul (Indonesia), Gymesol (Francia), Prostokos (Brasil), U-Miso (Taiwán), Vagiprost (Egipto). Otros: Cytotec, Searle, Misotrol, Mysoprost, Mysel, Oxaprost y Arthrotec.

Presentación: Oral: Tabletas de 100 y 200 microgramos (μg)

Vaginal y sublingual: Tabletas de 25 μg , fabricadas en Brasil

1.3.1 Mecanismo de maduración cervical ^{10,21,28-31}

Se sabe que al final del embarazo, el cérvix experimenta una serie de cambios bioquímicos y físicos, que modifican su estructura y favorecen su borramiento y dilatación. El cuello uterino está compuesto por músculo liso, cuyo contenido varía de arriba abajo de 25 - 6 %, en colágeno y tejido conectivo, que constituyen el material básico para formar componentes cervicales importantes (glucosaminoglicano). Actualmente se conocen aproximadamente 21 isoformas de colágeno; sustancia que da resistencia al cuello e interviene en la reparación hística. Su peso molecular oscila entre 14 000 - 40 000 daltones, y en su composición participan diferentes tipos de aminoácidos: prolina, hidroxiprolina, leucina e isoleucina, así como calcio, magnesio, fósforo, oro y manganeso, los cuales disminuyen su síntesis al final del embarazo.

La disminución del colágeno se produce por su digestión proteolítica. En este proceso intervienen las colagenasas, presentes en el cérvix y cuya activación se

produce al término de la gestación por acción de los estrógenos. En el tejido conectivo se encuentran los glucosaminoglicanos, que desempeñan una función indispensable en el proceso de maduración cervical, cuando cambia la correlación de las concentraciones entre ellos. El sulfato de dermatán y el condroitinsulfato se mantienen predominando durante el embarazo, dándole resistencia al cérvix; pero al finalizar la gravidez reducen las concentraciones de estos y prevalece el ácido hialurónico: el que menos fija la colágena y permite la entrada de agua, con disminución de la textura del tejido. Puede resumirse que un cambio en la elaboración de los glucosaminoglicanos permite una consistencia más blanda y frágil del cuello uterino.

La acción del misoprostol persigue también incrementar la actividad contráctil en el músculo uterino, por el aumento del calcio intracelular, por bloqueo de la adenosintrifosfosintetasa dependiente del calcio y magnesio (ATPasa) que conlleva a la actividad de la linasa de cadena ligera de la miosina con la fosforilación de la misma y la interacción de la actina y la miosina, también se señala que eleva la sensibilidad de los receptores de oxitocina.

• 1.3.2 Vías de administración

- Vía oral ³⁵⁻⁴⁵

Se absorbe rápidamente en 88 % por esta vía. Esa rauda transformación en su metabolito activo: misoprostol ácido, se produce después de su modificación en las células parietales del estómago; al respecto se ha planteado que los alimentos y antiácidos disminuyen la absorción.

El misoprostol desarrolla una actividad antsecretora y citoprotectora de la mucosa gástrica. En el primer caso se supone que actúa a través de receptores con alta afinidad por la Pg E₁ y capacidad para inhibir las secreciones ácidas de las células

parietales estimuladas por la histamina. La citoprotección puede ser definida como la facultad para proteger la mucosa gastrointestinal contra la agresión de determinados agentes a través de mecanismos que fortalezcan la defensa y produzcan las Pg endógenas en la mucosa gástrica, incluidas la estimulación de la secreción de mucus, bicarbonato y flujo sanguíneo, así como la activación de las uniones intercelulares. La acción citoprotectora ha sido confirmada contra un grupo de componentes lesivos, alcohol, soluciones hipertónicas y daño térmico; pero su actividad más importante se manifiesta contra la ulceración y el sangrado gastrointestinal durante el uso de antiinflamatorios.

El misoprostol ácido se forma vertiginosamente, de modo que no hay misoprostol intacto a los cinco minutos de haber sido administrado, atribuible al hecho de que es inmediatamente metabolizado por el sistema oxidante de ácidos grasos, toda vez que este se une a proteínas plasmáticas en 81 - 89 % de los casos. La inhibición ácida se inicia a los 30 minutos de suministrado por vía oral y su valor máximo se produce a los 60 - 90 minutos; acción que depende de la dosificación y alcanza su límite tope a los 400 µg. Por vía oral, la concentración plasmática se obtiene entre 12,5 - 60 minutos, con 34 minutos como promedio y una máxima actividad de 225 pg/ml; pero retorna a su nivel más bajo a los 120 minutos. En cuanto a su eliminación, se excreta por la orina (1 % de manera íntegra) y la bilis. El tono uterino se eleva a partir de los ocho minutos y aproximadamente a los 26 consigue su mayor nivel. Considerando la rápida reducción del pico plasmático del producto, se recomienda administrarlo por vía oral a intervalos cortos de 2 - 3 horas.

- Vía vaginal ⁴⁶⁻⁵¹

Por esta vía, la absorción plasmática del misoprostol es más lenta que en la anterior y su concentración plasmática máxima se logra entre los 60 - 120 minutos, con un tiempo promedio de 80 minutos y un pico máximo de 167 pg/ml; pero vuelve a su nivel más bajo a los 240 minutos. Luego de su administración por vía vaginal, el tono uterino comienza a subir a los 21 minutos y llega al máximo a los 46. Los estudios realizados hasta hoy han demostrado que el misoprostol mantiene elevados los niveles plasmáticos por un tiempo mayor cuando se administra por la vía vaginal que por la oral. Así, las dosis deben ser prescritas para intervalos no menores de seis horas. Se ha señalado que los mecanismos de remodelación cervical a expensas del misoprostol, se ven potenciados por la liberación del óxido nítrico en el cérvix. Vaisanen,⁵² utilizando 25 µg de misoprostol en mujeres al término del embarazo, midió el fluido cervical antes y tres horas después de administrada la prostaglandina y obtuvo una marcada elevación del óxido nítrico. Estos mecanismos son considerados privativos de las gestantes.

- Vía sublingual⁵³⁻⁵⁸

Se utiliza básicamente para prevenir y tratar la hemorragia posparto; es la idónea cuando el sangrado se produce durante la ejecución de la cesárea, pues permite alcanzar niveles plasmáticos con suma rapidez, teniendo en cuenta la vascularidad de la mucosa, así como su escaso grosor. El tono uterino se incrementa aproximadamente a los 10 minutos; sin embargo, para emplearla en la inducción del parto se requiere desarrollar más estudios que validen su eficacia y seguridad.

- Vía rectal⁵⁹

Es la utilizada preferiblemente para prevenir y tratar la hemorragia posparto, pues sus valores máximos de concentración plasmática se obtienen a los 40 minutos y declinan lentamente; pero al duplicar la concentración plasmática por vía oral, a los 240 minutos muestra niveles séricos similares a los conocidos por vía vaginal.

- Vía bucal ^{24, 60-61}

Ha sido evaluada en diferentes indicaciones, tales como la preinducción e inducción del parto; pero es preciso investigar más para validar su eficacia y seguridad. El misoprostol se coloca en la mucosa bucal, entre la encía y la mejilla, si bien su efecto resulta más prolongado que por la vía oral.

1.3.3 Dosis e intervalos

Se han prescrito dosis extremas para la preinducción e inducción del parto, que van desde 12,5 - 200 µg por vía vaginal, en busca de la cantidad más efectiva y segura. En diversos metaanálisis se registra que 25 µg es la dosis más adecuada, sobre todo para minimizar las complicaciones, pues se conoce que a mayor edad gestacional, mayor sensibilidad del útero a la acción de las prostaglandinas. ⁶²⁻⁶³

Orlando Borré ⁶⁴ ha recomendado emplear dosis ascendentes, con vista a encontrar en cada paciente la óptima individual; pero este esquema no ha logrado imponerse. La utilización del misoprostol cada 3 - 4 horas se ha asociado a la presencia de actividad uterina por exceso, pues a esos intervalos se elevan las concentraciones sanguíneas, que actúan acumulativamente como si se empleara una dosis mayor. Ello obliga a no administrarlo antes de las seis horas por vía vaginal. ²⁴

1.3.4 Reacciones adversas ^{25, 65-67}

Diarrea: Reacción adversa más comúnmente inducida por el misoprostol, con una frecuencia de 14 - 40 %; pero depende de la dosis y suele remitir

espontáneamente. Rara vez se necesita suspender el medicamento para controlarla. Dolor abdominal: de 7 - 20 %; náuseas y vómitos: 3,2 %; flatulencia: 2,9 %; constipación: 1,1 %; y dispepsia: 2 %. En el sistema nervioso central: cefalea: 2,4 %; aunque también pueden aparecer manifestaciones de vértigo y letargo.

La mayoría de estas reacciones desfavorables ocurren cuando se administran oralmente o se utilizan dosis elevadas del fármaco por otras vías; sin embargo, cuando se emplea en dosis bajas a través de la vagina para los procedimientos de preinducción e inducción, esos efectos colaterales son infrecuentes. La actividad uterina por exceso ha sido la reacción adversa más temida por el uso del misoprostol. Se ha descrito la taquisistolia cuando se producían más de cinco contracciones en 10 minutos, en una observación de 20 minutos; la hipersistolia/hipertonía, como una contracción que duraba más de dos minutos; e hiperestimulación cuando aparecía taquisistolia o hipersistolia/hipertonía con alteración de la frecuencia cardíaca fetal. Se ha planteado que el término hiperestimulación solo, carente de calificativo, deviene problemático, por lo cual se recomienda utilizar los vocablos hiperestimulación uterina sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal para incluir taquisistolia e hipersistolia/hipertonía, sin que estos se asociaran a alteraciones de la citada frecuencia y definir el síndrome de hiperestimulación uterina cuando se acompañaba de cambios en la frecuencia cardíaca fetal, dados por desaceleración persistente, taquicardia o reducción de la variabilidad a corto plazo. La intención de administrar misoprostol en bajas dosis con fines preinductivos e inductivos del parto, persigue reducir la ocurrencia de estas complicaciones.

1.3.5 Costo

Se plantea que el misoprostol es un medicamento “rentable” en países en desarrollo, teniendo en cuenta su bajo costo. La dinoprostona cuesta 400 - 800 veces más que el misoprostol, pues 1 mg de la primera vale 220 dólares, en tanto 50 µg de la segunda tienen un precio de 0,28 dólar. Un importe promedio de venta en grandes cantidades en Estados Unidos equivale a 1,20 - 1,46 dólares por cada tableta de 200 µg y a 0,33 - 0,55 centavos de dólar en algunas naciones del llamado Tercer Mundo. En sentido general se afirma que el costo del misoprostol es 100 veces menor que el de cualquier otra prostaglandina en el mercado.⁶⁸

En este sentido, Chong⁴⁹ y Hofmeyr⁶⁵ opinan que el misoprostol es eficaz y seguro para ser usado en obstetricia; más aún, cuando el procedimiento de preinducción e inducción del parto se ha incrementado en los últimos tiempos, ello ha extendido su empleo a prácticamente todos los continentes.

El parto disfuncional, incluido por la OMS⁷ en el parto obstruido, es causa del 8 % de la mortalidad materna en el mundo. La utilización de un nuevo protocolo para diagnosticar y tratar la fase latente prolongada del trabajo de parto con misoprostol, está encaminada a mejorar los resultados maternoperinatales como parte de las acciones para garantizar una maternidad sin riesgo.

CAPÍTULO II. MÉTODOS

2.1 Características generales de la investigación

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal de 2 335 gestantes para caracterizar la fase latente del trabajo de parto en las pacientes atendidas en el Servicio de Perinatología del Hospital Provincial Ginecoobstétrico Docente “Mariana Grajales Coello” de Santiago de Cuba (capítulo III). Para ello se escogió a las que fueron asistidas desde enero de 1995 hasta diciembre del 2000 luego de haber cumplido con los siguientes criterios válidos para ser incluidas en la investigación:

- Diagnóstico intrahospitalario de fase latente del trabajo de parto
- Embarazo a término
- Feto único
- Presentación cefálica
- Desencadenamiento espontáneo del trabajo de parto
- Pruebas de bienestar fetal con resultados normales
- Enfermedades maternas asociadas o inherentes al embarazo, compensadas
- Consentimiento informado
- Criterios de exclusión
 - Presencia de cicatriz uterina
 - Gestorragias

Una vez incluidas las pacientes en el estudio, se recogieron variables biológicas de interés específico, tales como la edad materna y la edad gestacional; pero prospectivamente se registraron otras como: tiempo de fase latente, paridad, dinámica uterina, características cervicales, tiempo de fase activa y momento de rotura de las membranas. Una vez alcanzada la fase activa se determinaron los prototipos de parto disfuncional, el empleo de oxitocina en fase activa, así como el tipo de parto; y después de ello, las características del líquido amniótico, el peso del recién nacido, la morbilidad materna, así como la morbilidad neonatal y mortalidad perinatal.

Para definir parámetros clínicos de la fase latente del trabajo de parto, capaces de diseñar un modelo diagnóstico en nuestro medio, se analizaron las variables:

- *Edad materna (en años)*: Se agrupó como sigue:
 - Menos de 20
 - 20 – 24
 - 25 – 29
 - 30 – 34
 - 35 – 39
 - 40 y más
- *Edad gestacional (en semanas)*: Se subdividió en los siguientes rangos:
 - 37 – 38
 - 39 – 40
 - 41 – 42
- *Tiempo de fase latente (en horas)*: Para precisar el tiempo de fase latente se midió la dinámica uterina cada una hora y se planificó la especuloscopia cada tres horas, pero se realizó cada una o dos horas cuando la valoración de la dinámica

uterina así lo exigió, teniendo en cuenta además la paridad. Se expresó de forma horaria en las primeras ocho horas y después se establecieron los siguientes intervalos:

- 9 – 12
- 13 – 16
- 17 – 20
- Más de 20

Se determinó la velocidad de dilatación expresada en cm/h.

• *Paridad.* Se dividió en las siguientes categorías:

- Nulíparas: Las que no habían parido.
- Con parto previo (Pp): Con uno o más partos. A su vez, esta condición se subdividió según el número de partos anteriores en Pp₁, Pp₂, Pp₃, Pp₄ y Pp₅.

• *Dinámica uterina.* Se estimó mediante observación de las contracciones uterinas en un período de 10 minutos para determinar frecuencia, intensidad y duración en segundos.

Se establecieron los siguientes intervalos de frecuencia:

- 1 en 10 minutos
- 2 en 10 minutos
- 3 en 10 minutos

La intensidad se estimó por palpación abdominal, teniendo en cuenta la siguiente semiotecnia:

- 20 y menos de 30 mmHg: contracción palpable, no dolorosa y útero depresible
- 30 y hasta 40 mmHg: contracción palpable, dolorosa y útero depresible
- 40 y hasta 60 mmHg: contracción palpable, dolorosa y útero no depresible
- Más de 60 mmHg: útero leñoso.

- *Características cervicales:* Se empleó el test de maduración cervical (anexo 1), de acuerdo con las siguientes categorías: 5, 6, 7, 8 y 9, donde:
 - Test de 7 puntos o más: cérvix maduro
 - Test de 6 puntos o menos: cérvix inmaduro
- *Fase activa:* Se consideró como la segunda fase del período de borramiento y dilatación, comprendido entre 4 - 10 cm, y se determinó su tiempo promedio en horas.
- *Momento de rotura de las membranas:* Se relacionó con la fase latente según las siguientes categorías temporales:
 - Antes del inicio de la fase latente
 - Durante la fase latente
 - Durante la fase activa
- *Prototipos de parto disfuncional:* Se aglutinaron en las siguientes clasificaciones:
 - Alteraciones por prolongación:
 - Fase activa prolongada: Trastorno de la fase activa, caracterizado por una velocidad de dilatación menor de 1,2 cm/h en nulíparas y de 1,5 en multíparas.
 - Fase de desaceleración prolongada: Trastorno de la fase activa, caracterizado por su prolongación mayor de tres horas en las nulíparas y de una en las multíparas.
 - Prolongación del descenso: Trastorno caracterizado por un retardo del descenso de la presentación en menos de 1 cm/h en nulíparas y de 2 en multíparas.
 - Alteraciones por detención:
 - Detención del descenso: Cese del descenso por una o más horas.
 - Detención secundaria de la dilatación: Trastorno de la fase activa, caracterizado

por un cese de la dilatación por dos horas o más.

○ Fallo del descenso: Ausencia de descenso.

• *Uso de oxitocina en la fase activa*: Se determinó el número de pacientes que recibieron oxitocina durante la fase activa como una variable dicotómica.

• *Tipo de parto*: Se dividió según lo establecido en:

- Eutócico: Dentro de lo normal.

- Distócico: Desviado de lo normal. Este último incluyó las categorías de:

a) Instrumentado: Se identificó si se realizó o no este proceder.

b) Operación cesárea: Se identificó si se realizó o no este proceder.

• *Características del líquido amniótico (LA)*: Se clasificó según las siguientes categorías: claro, meconial, caliente o fétido, o con ambas, considerando estas últimas como excluyentes, pues cuando apareció el líquido caliente o fétido, se clasificó de esta manera independientemente del color.

• *Peso del recién nacido (en gramos)*: Se agrupó de la siguiente forma:

- 2 000 – 2 499

- 2 500 – 2 999

- 3 000 – 3 499

- 3 500 – 3 999

- 4 000 y más

• *Morbilidad materna*: Se dividió de esta forma:

1. Agotamiento materno. Estado materno durante el trabajo de parto y parto, caracterizado por pérdida de energía que repercute en la cooperación de la paciente, actividad del músculo uterino y prensa abdominal.

2. Hemorragia por atonía uterina: Pérdida anormal de sangre en el posparto como consecuencia de la ausencia de la contractilidad uterina.

3. Síndrome de infección del líquido amniótico: Estado caracterizado por la invasión de microorganismos en el medio interno y que puede manifestarse por alteraciones humorales o la presencia de manifestaciones clínicas infecciosas.⁶⁹

4. Endometritis: Infección puerperal dada por la invasión de microorganismos patógenos en la cavidad endometrial, capaz de llegar a la invasión del miometrio, que se presenta entre el tercer y quinto día después del parto, caracterizado por fiebre, modificaciones de los loquios y subinvolución uterina. Puede ser expresión de la continuidad de un cuadro de corioamnionitis.

- *Morbilidad neonatal y mortalidad perinatal:*

- Morbilidad neonatal

1. Depresión: Se determinó a través de la puntuación de Apgar y permitió cuantificar la evaluación clínica del producto al nacer. Se basó en frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, respuesta al catéter y coloración de la piel. Estos cinco signos se evaluaron al primer y quinto minutos después del nacimiento.

4 – 6: Moderadamente deprimido

0 – 3: Severamente deprimido

2. Asfixia: Es un estado clínico originado por una alteración de la hemostasia de intensidad suficiente para conducir rápidamente a la muerte, si no se revierte la situación. Se planteó ante la presencia de los siguientes criterios:

- pH menor de 7 (acidosis significativa)
- Puntuación de Apgar persistentemente baja (0-3) al quinto minuto
- Insuficiencia multiorgánica
- Daño neurológico (convulsión, coma)
- Déficit de base en sangre arterial del cordón menor de 16 mmol/L

3. Encefalopatía hipóxica isquémica: Puede definirse como un estado anatomofuncional anormal del sistema nervioso central, que se produce en el recién nacido asfíctico durante la primera semana de vida y cuyos signos neurológicos aparecen en las primeras 24 horas.

4. Sepsis precoz: Es el conjunto de enfermedades infecciosas adquiridas durante el embarazo, transmitidas fundamentalmente al feto a través de la vía transplacentaria, y que presentan manifestaciones sistémicas en las primeras 72 horas del nacimiento.

5. Broncoaspiración de líquido amniótico meconial (BALAM): Es una dificultad respiratoria ocasionada por la aspiración broncoalveolar de meconio; constituye una afectación secundaria a la asfixia intraútero e intraparto. Causa obstrucción de las vías aéreas e intensa reacción inflamatoria (neumonitis), con anormalidad en la relación ventilación–perfusión y puede acompañarse de alteraciones multiorgánicas.⁷⁰

- Mortalidad perinatal

a) Muerte fetal tardía intraparto: La que ocurre durante el trabajo de parto en un producto de 28 semanas o más y peso superior o igual a 1 000 gramos.

b) Muerte neonatal: La que se produce en un recién nacido en el período neonatal. Se dividió en las siguientes categorías:

- Precoz: Hasta 7 días

- Tardía: Más de 7 días y hasta 28

Considerando la duración de la fase latente en horas, se establecieron diferentes categorías que permitieron asociarla con algunas de las variables estudiadas:

- Fase latente normal: Hasta 8 horas

- Fase latente prolongada: De 9 hasta 12 horas

- Fase latente muy prolongada: Más de 12 horas

Asociación de variables:

- Edad materna y edad gestacional
- Paridad y tiempo de fase latente
- Dinámica uterina y tiempo de fase latente
- Test de madurez cervical según paridad y tiempos de fase latente y activa
- Momento de rotura de las membranas y tiempo de fase latente
- Prototipos de parto disfuncional, empleo de oxitocina en fase activa, tipo de parto y características del líquido amniótico con las categorías de fase latente
- Peso del recién nacido y tiempo de fase latente
- Morbilidad materna con las categorías de fase latente
- Morbilidad neonatal y mortalidad perinatal con las categorías de fase latente

• 2.2 Técnicas y procedimientos

Para recopilar el dato primario se diseñó un formulario que permitió obtener la información necesaria directamente de la paciente, pero también de las historias clínicas de la madre y el recién nacido (anexo 2).

Los resultados se presentaron en forma de tablas y figuras, donde se asociaron variables cualitativas (porcentajes y tasas) y se resumieron medidas de tendencia central para variables cuantitativas: media aritmética (\bar{X}), mediana (Me) y moda (Mo), así como medidas de dispersión, entre ellas el rango y la desviación estándar (DE) y de posición relativa: percentiles (P).

La velocidad de dilatación por intervalo de fase latente se determinó mediante el cálculo de una media ponderada. Para hallar el promedio ponderado se multiplicó cada media de submuestra por la cantidad de mujeres que la integran, estos productos se sumaron y dividieron entre el total de mujeres de la muestra.

Fórmula:
$$\bar{X} = \frac{\sum X_i n_i}{n}$$

Para determinar la diferencia de medias se utilizó la prueba paramétrica de diferencia de medias, con un nivel de significación de 0,01.

Para la variable test cervical, paridad, tiempo de fase latente y de fase activa se realizó un coeficiente de correlación (R^2) mediante un ajuste exponencial.

Para precisar la asociación de algunas variables con los diferentes intervalos de la fase latente, se utilizó la prueba no paramétrica de Chi al cuadrado en los casos de uso de oxitocina en la fase activa, tipo de parto y características del líquido amniótico, con un nivel de significación de 0,01. La prueba de proporciones se reservó para validar los porcentajes estándares en las distintas variables relacionadas con la proporción en que se presentan en los diversos intervalos de fase latente, los prototipos de parto disfuncional y la morbilidad materna y neonatal, donde se empleó nivel de significación de 0,01.

La frecuencia de histerectomía y la mortalidad perinatal se expresó mediante el cálculo de tasas.⁷¹ El procesamiento de los datos se efectuó mediante el paquete estadístico SPSS 12.0.

2.3 Consideraciones éticas

Se manejó la información adecuada sobre cuál era el asunto a estudiar y a las pacientes incluidas en la investigación se les solicitó su consentimiento informado por escrito (anexo 3) para integrar voluntariamente la casuística.

2.4 Características generales del Ensayo clínico

En el capítulo IV se describió un ensayo clínico de fase III, pragmático, con control concurrente, aleatorizado no enmascarado y monocéntrico en 632 gestantes en el

Hospital Provincial Ginecoobstétrico Docente “Mariana Grajales Coello” de Santiago de Cuba, desde septiembre del 2001 hasta mayo del 2006.

El ensayo clínico fue considerado de fase III, teniendo en cuenta la fase de desarrollo del fármaco y que el objetivo persiguió demostrar la eficacia comparada de una nueva intervención en la fase latente prolongada del trabajo de parto con el método convencional establecido para ello. La categoría de pragmático estuvo relacionada con la intención de que la muestra seleccionada para el estudio fuera lo más parecida a la población en general, a fin de que permitiera su extrapolación, es decir, intentara remedar la práctica clínica en todo lo posible. En estos ensayos, los criterios de inclusión son más laxos, la muestra tiende a ser más heterogénea y las personas escogidas reciben pautas de tratamiento más individualizadas y a la vez son libres de seguir otras, incluso concurrentes, y el enmascaramiento pasa a un segundo plano.

Se utilizó un grupo control en el estudio, lo cual le confirió un mayor rigor científico, pues garantizó encontrar los factores de confusión conocidos y desconocidos y así los grupos fueron lo más similares posible, excepto en la intervención que estaban recibiendo. El control realizado tuvo un carácter concurrente, lo cual significó que el ensayo se ejecutó simultáneamente en los dos grupos, de modo que ambos fueron tratados y evaluados en el mismo período. Ahora bien, si ello no garantizó que todas las pacientes recibieran un trato igual, al menos contribuyó a que los grupos se asemejaran también con respecto a esa fuente de variabilidad (asistencia brindada a la gestante, no directamente relacionada con el tratamiento cuya eficacia estaba en prueba: cuidados por parte del personal de enfermería, calidad de la atención hospitalaria en general, incluida la realización de exámenes complementarios, así como otros

aspectos). El ensayo se diseñó de tipo monocéntrico por la posibilidad de incluir el número necesario de pacientes en el período previsto.

En esta investigación no se realizó enmascaramiento por las siguientes razones:

1. La somnolencia producida por el mederol, que era identificada fácilmente por la grávida y el médico.
2. La variable principal, tiempo para iniciar fase activa, permitió una clara objetividad de la observación, además de tratarse de un estudio pragmático, que buscaba esencialmente la validez externa.

2.5 Selección de las pacientes

- Población de estudio

La fuente a partir de la cual se efectuó el estudio, estuvo constituida por las gestantes con diagnóstico intrahospitalario de fase latente prolongada del trabajo de parto.

- Criterio para el diagnóstico

Pacientes con contracciones regulares y dolorosas, en las que se estableció un patrón de dinámica uterina perceptible que excedió de ocho horas en el grupo experimental o de 14 y 20 horas en multíparas y nulíparas en el convencional, respectivamente, sin pasar a fase activa.

- Criterios de inclusión

- Cumplimiento del criterio diagnóstico
- Embarazo a término
- Feto único vivo
- Presentación cefálica
- Desencadenamiento espontáneo de la fase latente del trabajo de parto
- Peso fetal de 4 000 gramos o menos (por estimación clínica y ecográfica)

- Biometría funcional normal
- Pacientes con enfermedades inherentes o asociadas al embarazo compensadas, sin contraindicación para los medicamentos protocolados en los grupos
- Consentimiento informado
- Criterios de exclusión
 - Cicatriz uterina
 - Corioamnionitis
 - Gestorragias
 - Oligohidramnios
 - Polihidramnios
 - Antecedentes de hipersensibilidad a los medicamentos empleados
- Criterios de salida
 - Aparición de hipersensibilidad o intolerancia a los medicamentos empleados
 - Solicitud de no continuar en la investigación
 - Diagnóstico de falso trabajo de parto

2.6 Especificaciones para reducir el sesgo

Solo fueron incluidas las gestantes en fase latente del trabajo de parto diagnosticada intrahospitalariamente y seguidas en el Servicio de Perinatología, donde se les realizaron pruebas diagnósticas (anexo 4), se llevó además un registro de incluidas y no incluidas.

2.7 Asignación a los grupos de investigación

El proceso de aleatorización funcionó por medio de una lista aleatoria, generada automáticamente a través del sistema matemático Matlab. La lista se conservó en

el Departamento de Farmacia, desde donde se llevó a cabo la aleatorización de las pacientes para el ensayo. La fecha de inclusión de cada gestante coincidió con la de aleatorización en cada caso. El número se asignó después que el investigador comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, mientras la embarazada firmó el documento de consentimiento informado. La solicitud del número de inclusión fue realizada personalmente o mediante llamada telefónica por el investigador que atendió a cada paciente en el momento del diagnóstico, quedando explícitamente en la farmacia los datos de la persona que solicitaba la aleatorización y las iniciales de la paciente incluida.

Previo a la selección para el ensayo, los investigadores participantes y farmacéuticos designados para el estudio fueron adiestrados acerca de cómo realizar el proceso de aleatorización e inclusión. Se guardó una copia de la lista aleatoria en el Subcentro de Ensayos Clínicos para facilitar el control de calidad de la investigación con sujetos humanos.

Mediante la aleatorización se garantizó que cada gestante tuviera la misma probabilidad de ser asignada a uno u otro grupo. El procedimiento permitió equilibrar las covariables pronósticas entre los grupos, que entonces se asemejaron mucho; contribuyó a eliminar el sesgo de selección, evitando que el resultado del ensayo clínico se desprendiera del tipo de paciente que componía los grupos y, por último, constituyó una garantía de la validez de las pruebas de significación.

2.8 Aspectos éticos

- Consideraciones éticas generales de la investigación

En el ensayo realizado se introdujo un nuevo proceder para tratar la distocia en la fase latente del trabajo de parto, que difiere del normado con el empleo del

misoprostol, cuyos efectos adversos pueden ser previstos y eliminados, si bien el método que aquí se propone, incide activamente sobre la rigidez cervical y la inercia uterina (según la causa) y no es invasor.

El procedimiento comenzó a aplicarse en correspondencia con los resultados previos para caracterizar la fase latente, luego de lo cual se definió la prolongación de dicha fase cuando excedió las ocho horas, que es cuando aumentan las distocias y complicaciones maternoperinatales. Ninguna de las pacientes incluidas en la casuística dejó de ser tratada, pues fue asignada al tratamiento convencional o a la nueva propuesta.

El estudio se sometió a la consideración del Consejo Científico de la institución y a su Comité de Ética (anexo 5), así como al Consejo Científico Provincial de la Salud, del Grupo Nacional de Obstetricia y Ginecología y del Ministerio de Investigación, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA).

Anticipadamente se preparó de forma adecuada al personal que participó en la investigación durante los primeros ocho meses del año 2001, a fin de ejecutarlo correctamente y poder identificar y tratar con acierto los efectos colaterales, así como las complicaciones.

Sus responsabilidades éticas se muestran en el anexo 6. Cada una de las partes mencionadas veló por la seguridad y confiabilidad de la identidad de los sujetos de investigación. Se realizó el ensayo clínico de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, versión del año 2000. Todo el personal participante poseía una amplia experiencia y capacitación para tratar a este tipo de paciente.

- Información a los sujetos

Se informó a pacientes y familiares cómo se efectuaría este ensayo. Se obtuvo por escrito la autorización de la paciente, a través de su consentimiento informado y firmado (anexo 7).

2.9 Tratamientos administrados

▪ Grupo experimental

A las ocho horas de fase latente sin llegar a fase activa, se colocaron 25 µg de misoprostol en el fondo de saco vaginal y luego cada seis horas si no pasó a la fase activa; pero se procedió de forma diferente según se tratase de nulíparas o gestantes con partos previos.

Nulíparas

- Primera dosis: a las 8 horas
- Segunda dosis: a las 14 horas
- Tercera dosis: a las 20 horas

Parto previo

- Primera dosis: a las 8 horas
- Segunda dosis: a las 14 horas

Cuando en el grupo experimental se alcanzó una dinámica uterina de 3 contracciones en 10 minutos, de 30 segundos y 30 mmHg de intensidad o más, no se administró la próxima dosis de misoprostol.

Después de seis horas de la última dosis del medicamento, en las pacientes que no pasaran a la fase activa, estaba indicada la conducción del parto con oxitocina durante ocho horas, iniciándose a razón de 0,5 - 1 mU/min y aumentando igual dosis cada 30 minutos pudiendo llegar a un máximo de 16 mU/min.

Si después de esto último no llegaban a la fase activa, se consideraba como fase latente prolongada persistente y estaba indicada la cesárea.

▪ Grupo convencional

Se siguió el método según lo normado: a las 14 y 20 horas, en multíparas y nulíparas, respectivamente, se administraron 100 mg de mederol por vía IM y se

esperó a que transcurrieran seis horas. Si después de ese tiempo, las gestantes no pasaron a la fase activa, se comenzó con oxitocina a razón de 0,5 - 1 mU/min y aumentando igual dosis cada 30 minutos hasta un máximo de 16 mU/min, se evaluó según respuesta. (Anexos 8 y 9)

2.9.1 Justificación de las dosis e intervalos

La experiencia clínica con el uso del misoprostol en embarazos a término, remite a situaciones de maduración cervical e inducción del parto en dosis extremas que van desde 12,5 - 200 µg por vía vaginal a nivel internacional, pero las más polémicas han sido la de 25 y 50 µg; la discusión ha versado en torno a la más adecuada y eficaz.^{62, 64, 66}

En el Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello" de Santiago de Cuba, para las indicaciones mencionadas comenzó a emplearse el misoprostol en dosis de 50 µg, con las cuales se produjo una hiperestimulación de 5 %. Más adelante, se empezó a utilizar 25 µg, buscando mantener la eficacia y disminuir la hiperestimulación, que se redujo con esta dosis a 2 %; fundamentos defendidos para preferirla en una nueva indicación: la fase latente prolongada del trabajo de parto.¹⁰ En este ensayo, el fármaco fue administrado cada seis horas, considerando su actividad plasmática cuando se emplea por vía vaginal.

2.9.2 Tratamientos concomitantes

Por ser un ensayo clínico pragmático y no explicativo, fue posible aplicar tratamientos concomitantes. (Anexo 10)

2.9.3 Medidas para promover y garantizar que se respete la prescripción

1. El misoprostol estuvo fraccionado a $\frac{1}{4}$ de tableta de 100 µg (25 µg), procedimiento realizado mediante un cortador universal de tableta, para respetar la administración de la dosis adecuada.

2. El acceso a los medicamentos resultó limitado, siendo controlado en el departamento de farmacia y solicitado por el perinatólogo que participó en el ensayo durante el día y en horario de guardia.

Para evaluar la eficacia de esta nueva intervención médica contra la distocia de la fase latente del trabajo de parto se tomaron en cuenta variables de control, tales como: edad materna, edad gestacional, paridad, test de madurez cervical, enfermedades presentes (asociadas e inherentes al embarazo) que determinaron los niveles de riesgo, así como momento de rotura de las membranas, empleo de medicamentos y peso del recién nacido según el grupo.

Los niveles de riesgo y seguimiento de la fase latente del trabajo de parto están descritos en los anexos 11, 12, 13 y 14.

2.10 Evaluación de la respuesta

- *Variable principal:* Tiempo para iniciar la fase activa

Se definió como la variable principal, partiendo del hecho de que el objetivo del tratamiento utilizado en la fase latente prolongada fue alcanzar la fase activa en el menor tiempo posible, de modo que ello sería más eficaz mientras más rápido esto se produjera.

Esta se categorizó como sigue:

- Rápida: Hasta 3 horas
- Intermedia: Entre 4 y 6 horas
- Lenta: Más de 6 horas
- Sin respuesta: No pasó a la fase activa después de cumplido los tratamientos en ambos grupos.

- *Variables secundarias*

- Relacionadas con el trabajo de parto y parto

a) Tiempo de fase activa: Duración de esta fase en ambos grupos, midiendo el tiempo transcurrido entre el inicio de la fase activa y los 10 cm de dilatación.

b) Prototipos de parto disfuncional: Descrito en la página 28.

c) Tipo de parto

- Parto eutócico: Dentro de lo normal.

- Parto distócico: Desviado de lo normal. Se refería al nacimiento por cesárea especificando el motivo de la intervención o al parto por instrumentación.

Las causas para las cesáreas fueron: desproporción cefalopélvica, sufrimiento fetal agudo, dilatación estacionaria, síndrome de infección del líquido amniótico, meconio intenso en inicio del trabajo de parto, instrumentación fallida y trastorno de la dinámica muscular uterina. Las categorías mencionadas resultaron excluyentes, pues se tuvo en cuenta el diagnóstico principal.

d) Características del líquido amniótico: Descrito en la página 29.

- Relacionadas con la madre:

Morbilidad materna

1. Agotamiento materno: Se clasificó en tres grados:

I- La ausencia de fuerzas en la madre para cooperar durante el trabajo de parto con el cambio de decúbito y la deambulación.

II- Cuando a lo anterior se añadió la disminución de la actividad contráctil del útero (hipodinamia).

III- Cuando a lo anterior se agregó la falta de actividad de la prensa abdominal en el momento de pujar.

2. Hemorragia por atonía uterina: Se evaluó teniendo en cuenta la volemia de la paciente y las pérdidas de sangre producidas, considerándolas:

- Moderadas: Cuando las pérdidas fueron alrededor de 20 %.

- Severas: Cuando oscilaron entre 25 y 40 % (tensión arterial sistólica: < 90 mmHg y > 50 mmHg y frecuencia cardíaca entre 100 y 130 latidos/min).

- Masivas: Cuando excedieron del 40 % (tensión arterial sistólica: < 50 mmHg y frecuencia cardíaca: > 130 latidos/min).

3. Fiebre intraparto: Temperatura de 37,5 °C en una toma axilar o de 38 °C en una toma rectal.

4. Síndrome de infección del líquido amniótico. Categorías:

a) Infección ovular: Caracterizada por la presencia de alteraciones humorales, consistentes en: eritrosedimentación acelerada por encima de 50 mm/h; leucocitosis mayor de $15 \times 10^9/L$; positividad en cultivo de líquido amniótico y ausencia de manifestaciones clínicas de infección.

b) Corioamnionitis: Se utilizaron dos o más criterios: Fiebre materna (temperatura mayor de 37,5 °C); leucocitosis por encima de $15 \times 10^9/L$; pérdida de líquido amniótico de aspecto purulento o fétido a través del orificio cervical externo; sensibilidad uterina (dolor); taquicardia materna (mayor de 100 latidos/min) y taquicardia fetal (mayor de 150 latidos/min).⁶⁹

5. Endometritis: Ver página 30.

6. Deshidratación: Pérdida de agua, cuyos síntomas varían según el grado de deshidratación. Puede ser: Leve (pérdida de agua de solo 2 % del peso corporal. El único síntoma es la sed); moderada (déficit de agua de hasta 6 % del peso corporal. Hay sed, sequedad de piel y mucosas, debilidad, hipertermia, oliguria) y severa (la pérdida de agua es superior a 6 % del peso corporal. A los síntomas anteriores, agravados, se añaden los del sistema nervioso).

Finalmente, las complicaciones maternas se relacionaron con los niveles de riesgo IIIA y IIIB.

- Relacionadas con el recién nacido:

Morbilidad neonatal ⁷⁰

1. Depresión: Se establecieron las siguientes categorías, empleadas en nuestra institución desde el año 2000:

	Al primer minuto	Al quinto minuto
- Ligera	4 – 6	≥ 7
- Moderada	0 – 3	≥ 7
- Severa	cualquier puntuación de Apgar	< 7

2. Asfixia: Ver página 30.

3. Encefalopatía hipóxica isquémica: Se diagnosticó mediante los exámenes del sistema neurológico así como de los aparatos cardiovascular, respiratorio y renal. Según la evaluación de los mismos se clasificó en leve, moderada y severa.

4. Sepsis precoz: Ver página 31.

5. Broncoaspiración de líquido amniótico meconial: Se clasifica de dos formas:

- Leve: Cuando el meconio es semilíquido, habitualmente el Apgar al minuto es mayor o igual que 7 y la dificultad respiratoria es de leve a moderada.

- Grave: Se tiene el antecedente de sufrimiento fetal y la expulsión de meconio intraparto: el meconio es verde oscuro y espeso, el Apgar al minuto es menor o igual que 6 y la dificultad respiratoria es mayor. La cianosis es consecutiva a la atelectasia, al enfisema, la hipertensión pulmonar o el bloqueo aéreo.

6. Síndrome de dificultad respiratoria: Es un estado clínico de causa variada, en el cual existe una respiración anormal con alteraciones del intercambio gaseoso, oxigenación y eliminación de anhídrido carbónico, a veces con el aparato respiratorio normal. El *distress* respiratorio de tipo II queda restringido a taquipnea

neonatal relacionada con la disfunción de la absorción del líquido amniótico pulmonar.

Finalmente, las complicaciones neonatales se relacionaron con los niveles de riesgo IIIA y IIIB.

Considerando todas estas variables, se definieron criterios de éxito y fracaso.

- Éxito:

a) Relacionado con la calidad de la atención:

- Acortar el tiempo de fase latente
- Reducir el tiempo para iniciar la fase activa.
- Disminuir el tiempo de fase activa y sus distocias.
- Reducir el parto por cesárea.

b) Relacionado con la morbilidad y mortalidad maternoperinatales:

- Lograr una menor ocurrencia de complicaciones maternas: agotamiento, hemorragias, sepsis u otras.
- Disminuir la asfixia, sepsis, daño neurológico, muerte fetal y neonatal u otras.

- Fracaso

- No pasar a la fase activa después de la terapia con misoprostol o mederol.
- Producirse un efecto adverso grave.

En sentido general, para evaluar la respuesta terapéutica de cada paciente se valoró en su justa medida el criterio de todos los miembros del equipo de trabajo, encargados de recoger los datos imprescindibles; pero la revisión y el análisis de la información recopilada fueron realizados por el investigador principal.

La seguridad del proceder terapéutico empleado fue evaluado a través de:

- *Variables de seguridad*

Se identificaron los efectos adversos conocidos de los medicamentos empleados y se clasificaron por categorías según la relación de causalidad (anexo 15) y el grado de severidad en: ligera, moderada, menos grave y grave (anexo 16).

Como medida de seguridad en el recién nacido, se realizó cromatografía en coordinación con el Centro de Biofísica Médica de la Universidad de Oriente y el Centro Nacional de Toxicología (CENATOX) en Ciudad de La Habana (anexo 17).

Además de las observaciones de rigor realizadas a todos los recién nacidos, en 50 de ellos que nacieron en las primeras seis horas de haberse administrado el medicamento, se llevó a cabo la cromatografía y se mantuvo una observación clínica estricta durante 72 horas por el equipo de neonatología, con vigilancia de los sistemas digestivo, neurológico, hematológico y estudios hemoquímicos, para determinar las posibles complicaciones relacionadas con el tratamiento.

- Exámenes y evaluaciones: La evaluación de las variables de eficacia y seguridad se basó en los procedimientos que se describen en el anexo 18.

- *Asociación de variables*

Se compararon los grupos experimental y convencional según las siguientes variables: edad materna y gestacional, paridad, test cervical, niveles de riesgo, momento de rotura de las membranas, uso de medicamentos en la fase latente, tipo de respuesta, tiempo de fase latente, de inicio de fase activa y de fase activa, prototipos de parto disfuncional, tipo de parto, indicaciones de cesárea, peso del recién nacido, características del líquido amniótico, así como la morbilidad materna y neonatal; posteriormente, se determinó su asociación a los niveles de riesgo. Se describen además las reacciones adversas y los criterios de éxito y fracaso.

2.11 Técnicas y procedimientos

Para recopilar el dato primario se diseñó una planilla donde se recogió la información directa obtenida mediante interrogatorio a las pacientes, así como la extraída de las historias clínicas de la madre y el neonato (anexo 19). El número de gestantes planeado, para el tamaño de muestra mínimo necesario, que permitiese revelar las posibles diferencias entre los grupos experimental y convencional, fue estimado a partir de los siguientes criterios:

- Diferencia mínima a demostrar: 1 hora
- Desviación típica poblacional (estudio preliminar): 3,2
- Error tipo I y II: 0,05
- Estimado de pérdidas: 5 %
- Tamaño de muestra mínimo necesario: 268
- Tamaño de muestra ajustado por las pérdidas: 282

En esta investigación se planificó el empleo de criterios de inclusión laxos que permitieran que la muestra seleccionada (heterogénea) fuera muy similar a la población referencial, buscando validez externa para su posterior extrapolación, que exigía una muestra lo suficientemente amplia acorde con este tipo de estudio. Esto se alcanzó al plantear diferencia de una hora entre los grupos, pero no se obtenía con diferencias mayores entre los mismos; sin embargo, al establecer diferencia de una hora el método es más sensible, pues permite identificar diferencias entre los grupos a partir de este valor y de todos los que están por encima de él, que cumplirían con el propósito de evidenciar no solo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, sino también clínicas; propósito esencial de esta investigación.

Se tuvo en cuenta que además de la variable principal (tiempo para iniciar fase activa), era necesario el estudio de un grupo de variables secundarias relacionadas con el trabajo de parto y parto, con la madre y el recién nacido que definían la calidad de la atención en los grupos y, por tanto, exigía un mayor número de observaciones.

Las pérdidas se relacionaron con el falso trabajo de parto que se presentó aproximadamente en 5 % del estudio de caracterización y se le añadió al tamaño de muestra mínimo. El diseño muestral creado para obtener las observaciones requeridas, se originó a partir de la estimación del número de observaciones promedios anuales que podían ser estudiadas, sobre la base de los criterios de inclusión y exclusión ya expuestos. Para ello se recopiló la información de cinco años antes, plasmadas en las hojas de cargo del Cuerpo de Guardia, y se definió la población de gestantes con ingreso en trabajo de parto y fase latente desde ese departamento del hospital, a fin de excluirlas del estudio. En los registros de control del Departamento de Obstetricia y las hojas del salón de partos se buscaron anotaciones para apoyar los criterios precedentes y se precisó el número de cesareadas anteriores o primitivas anteparto, presentaciones viciosas, parto gemelar y gestorragias, así como la frecuencia de corioamnionitis, oligohidramnios, polihidramnios y peso neonatal mayor de 4 000 gramos. Se consultaron los registros de sala y del departamento de obstetricia para cuantificar las inducciones electivas, de urgencia u otras situaciones de interés. Se revisaron además los registros de perinatología.

Durante ese lustro se acopiaron todas las características de la fase latente, lo cual permitió definir con precisión las variables anteriores y la posible población a estudiar, añadiendo el criterio diagnóstico de la presencia de fase latente

prolongada cuando excedió de ocho horas para el grupo experimental y de 14 y 20 horas para multíparas y nulíparas, respectivamente, en el grupo convencional. Se estimó que anualmente podían observarse 261 fases latentes prolongadas pasadas ocho horas como promedio; cifra en la que supuestamente estaba incluido el grupo que llegaba a 14 y 20 horas, fluctuantes entre 274,4 y 247,6, con 95 % de confiabilidad. Ello implicó que para poder contar con 564 candidatas para el ensayo, era necesario recopilar información durante 4,3 años como promedio, oscilando entre 4,11 y 4,55 años, con 95 % de confianza.

En estudio preliminar de la fase latente en nuestro medio, se evidenció que era tres veces más frecuente la fase latente pasada ocho horas sin llegar a 14 y 20 horas, que las ocurridas a partir de este momento, lo que nos condujo a invertir esta relación y establecer una proporción 1 a 3 en la aleatorización para el grupo experimental y convencional, respectivamente y de esta forma alcanzar las observaciones planificadas con un equilibrio aproximado entre los grupos.

2.12 Análisis estadístico

En el análisis de la información se emplearon medidas de resumen para variables cuantitativas (la media aritmética para la tendencia central y la desviación típica para la dispersión) y cualitativas (el porcentaje).

Para validar estadísticamente los datos, en el caso de variables cuantitativas se empleó la prueba paramétrica t de Students para la diferencia de dos medias, siempre que se cumplieron los supuestos de independencia, normalidad y homoceasticidad; este último aspecto confirmado mediante la prueba de Levene. Ahora bien, cuando se incumplieron algunos de los elementos teóricos antes mencionados, se aplicó una alternativa no paramétrica: la prueba de Mann-Whitney.

Con vista a analizar las variables cuantitativas: tiempo de fase latente, de fase activa y para iniciar la fase activa, se utilizó la técnica de Kaplan Meier, diseñada para el análisis de supervivencia, mediante la cual se caracterizó numérica y gráficamente este tipo de variable de manera puntual y por intervalo de confianza, en tanto que para comparar las curvas, según variable de clasificación, se usó la técnica de Log Rank, que permitió determinar si los tiempos en estudio eran diferentes entre sí de manera significativa. En los casos de variables cualitativas, la validación se hizo a través de la prueba de Chi al cuadrado de homogeneidad. En todas las pruebas de hipótesis antes citadas se trabajó con un nivel de significación de 0,05.

Para evaluar la influencia de los tratamientos en la aparición de efectos mediados en una escala cualitativa dicotómica, se realizó un análisis multivariado a través de la regresión logística binaria, con la finalidad de controlar el sesgo de confusión de las asociaciones básicas entre el tipo de tratamiento empleado y los diferentes efectos evaluados, aquellas variables que estuvieran asociadas a la exposición (los tratamientos), al efecto que se evalúa y que no constituyeron en caso alguno un paso intermedio en la secuencia causal. Para determinar estas variables fue necesario, antes de aplicar el modelo multivariado, proceder a un análisis univariable con cada una, en busca de la distribución homogénea o no de las diferentes características según grupo de tratamiento.

Finalmente, una vez definidas las variables a incluir en el modelo logístico para cada efecto evaluado, se procedió a seleccionar en cada caso los modelos que mejor se ajustaban a través de la regresión paso a paso. Se consideró además como medida de la asociación entre las variables explicativas y la de respuesta, la evaluación del exponencial β como medida de la fuerza de asociación.

En el análisis de regresión logística binaria se impuso controlar determinadas variables y se buscó inicialmente la posibilidad de distribución homogénea o no. Se catalogaron como homogéneas: macrosomía fetal, rotura prematura de las membranas y crecimiento intrauterino retardado. Las variables restantes se tomaron en cuenta al correr los diferentes modelos (anexo 20) y para las que no entraron en el modelo se utilizó la prueba de dependencia hallándose además el riesgo relativo (RR).

En la cromatografía, el límite de detección se determinó mediante recta de regresión (coeficiente de correlación).

Finalmente, en este ensayo se llevó a efecto el análisis por intención de tratar, puesto que en ambos grupos se presentaron pacientes con el diagnóstico de falso trabajo de parto, constituyendo criterio de salida.⁷¹

El procesamiento de los datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS 12.0.

CAPÍTULO III. NUEVO PROTOCOLO DIAGNÓSTICO EN LA DISTOCIA DE FASE LATENTE DEL TRABAJO DE PARTO

En el capítulo que se presenta se llevó a efecto un estudio descriptivo para caracterizar a las gestantes en fase latente del trabajo de parto diagnosticadas intrahospitalariamente, que ingresadas en el Servicio de Perinatología, cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio con el objetivo de establecer un nuevo protocolo de diagnóstico en la fase latente prolongada del trabajo de parto.

De 2 454 pacientes seleccionadas inicialmente, fueron consideradas 2 335 para definir los parámetros clínicos de la fase latente del trabajo de parto, pues 119 de ellas (5,1 %) resultaron diagnosticadas como falso trabajo de parto.

En la distribución por grupos de edades, el intervalo predominante fue el de 20 - 24 años (32,4 %), seguido por el de 25 - 29 (22,8 %), de forma que ambos representaron 55,2 % del total de gestantes, con una edad promedio general de 24 años (tabla 1 y figura 1a). Debe tenerse en cuenta que el mayor número de embarazos se produce a estas edades de la vida, por ser las óptimas para la fecundación y desarrollo exitoso de la gravidez. Friedman ² encontró una primacía de la fase latente en 70,6 % de las embarazadas de 20 a 30 años, atendidas por él y su equipo de trabajo.

La edad gestacional prevaeciente fluctuó entre 39 - 40 semanas (51,2 %). Obviamente, como a ese tiempo de gestación es cuando suelen ocurrir

mayoritariamente los nacimientos, ello justifica que coincidiese con la mayor incidencia de fases latentes en el estudio. Los intervalos de 37 - 38 y 41- 42 semanas fueron muy similares, con 24,8 y 24,0 %, respectivamente. La edad gestacional promedio fue 40 semanas (tabla 1 y figura 1b).

Se siguió muy de cerca la evolución de la fase latente durante el trabajo de parto en 2 335 gestantes (tabla 2), de las cuales 1 991 (85,3 %) alcanzaron la fase activa en ocho horas o menos y 344 (14,7 %) después de ese tiempo.⁷²

A las cuatro horas, la moda reveló que uno de cada tres pacientes tuvieron ese comportamiento; a las cinco horas 50 % del total, constituyó la mediana, en tanto la media aritmética fue de 6,1, la cual se vio afectada por valores extremos propios de la observación de los procesos biológicos (figura 2a), atribuibles a una asimetría positiva, es decir, a deformidad hacia los valores mayores.

Por otro lado, entre las 4 (25 percentil) y 7 horas (75 percentil) se halló el 50 % central, distribuidos de forma muy cercana, en breve tiempo. El percentil 95 de esta serie se correspondió con 12 horas, pero en la de Friedman^{1,2} se presentó con 14 y 20 horas en multíparas y nulíparas, respectivamente. También se encontró que 3,2 % de las gestantes alcanzaron las 14 y 20 horas como expresión de fase latente prolongada, definida por Friedman,^{1,2} y en correlación con la frecuencia conocida de 0,3 - 4 %.

En la figura 2b se muestra cómo la velocidad de dilatación en las primeras cuatro horas tuvo un ritmo promedio de 0,93 cm/h; entre las 5 - 8 horas, de 0,51, con una caída de la eficiencia de 45 %; y entre las 9 - 12 horas, de 0,3, con una disminución sucesiva de dicha velocidad hasta observarse una tendencia de la curva a convertirse en asintótica con respecto al eje de las abscisas. Este marcado descenso del trabajo útil en las modificaciones cervicales a medida que

se prolonga la fase latente, pudiera no justificar la espera que puede comprometer el resultado perinatal.

En la tabla 3 se refleja que 1 508 gestantes eran nulíparas (64,6 %); y las 827 restantes (35,4 %), con parto previo (Pp). En las primeras, la moda fue de cinco horas, la mediana de seis y la media de 6,3; esta última más breve que en la serie de Friedman ² (8,6 horas). Por su parte, en las segundas la moda representó cuatro horas, la mediana cinco y la media de 5,5; cercana a la de 5,3 informada por el citado autor. Estos resultados evidencian una fase latente más larga en las mujeres nulíparas que en las que tuvieron un parto previo, en concordancia con lo señalado por numerosos especialistas en la materia. (Friedman, ¹⁵ Simon ⁷³ y Cardoso ⁷⁴).

Asimismo, las embarazadas con parto previo fueron agrupadas según la paridad, a fin de poder evaluar el efecto del número de partos sobre el tiempo de fase latente. El valor de la media en las Pp1, dado por 5,6 horas, superó al de las Pp5, con 3,5, y mostró una tendencia a la disminución de dicha fase (figura 3).

En la serie de Friedman, ¹ el tiempo de fase latente se acortó primero de las Pp1 a las Pp4 y luego aumentó en las Pp5, a diferencia de nuestros resultados.

La dinámica uterina de 2 contracciones en 10 minutos predominó en 73,4 % de las grávidas, considerada como lo típico, con una media de 6,2 horas; la de 3 en 23 % tuvo una media de 5,3 y la de 1 en 3,6 % con media de 7,8 (tabla y figura 4).

En sentido general, hubo una relación inversa expresada a través de que a mayor dinámica uterina, menor tiempo de fase latente; el tiempo promedio de duración de las contracciones fue de 30 segundos, y la intensidad quedó evaluada de predominio a los 30 mmHg, cuando la contracción se hace dolorosa.

Friedman ^{1,2} detalló el patrón contráctil para la fase latente con contracciones de baja intensidad y duración, que describen una curva casi plana y prolongan dicha fase en contraste con la activa; sin embargo, solo una observación calificada permite identificar un patrón de actividad uterina, acompañado de modificaciones cervicales, pues una evaluación inadecuada, pudiera confundirlas con las contracciones de Braxton Hicks que no representan señal de inicio del trabajo de parto. ⁷⁵

Gharoro ⁷⁶ acentúa la importancia de que el primer examen vaginal sea realizado por la persona de más experiencia en ello, lo cual se relaciona directamente con el diagnóstico de la fase latente, del inicio de la fase activa y del modo del parto, así como también con la reducción del falso trabajo de parto. Para diagnosticar y seguir mejor la fase latente, la OMS ^{7, 77} ha recomendado el uso de un partograma donde se contemple este período; al respecto Sehgal, ⁷⁸ se ha pronunciado favorablemente y Mathews ⁷⁹ comparó la utilización de dos partogramas: uno con la fase latente incluida y otro sin ella, si bien estaba convencido de la mayor afinidad de los médicos por esta segunda modalidad.

El test cervical de 7 se presentó en 50,4 y 51,1 % de las gestantes nulíparas y con parto previo, respectivamente; los de 5 y 6, en 14,9 y 12,4 % de unas y otras; y los de 8 y 9, en 34,7 y 36,5 % por ese orden de mención (tabla 5).

Visto así, la duración de la fase latente disminuyó de un test de 5 a otro de 9, con una media de 11,7 a 4,4 horas en las nulíparas y de 7,0 a 4,0 horas en las gestantes con parto previo, en ambos casos con diferencias de medias significativas.

Sin duda alguna, en los dos grupos existió una relación inversa, según la cual: a mayor maduración del cuello, menor duración de la fase latente, con aumento de

la uniformidad por disminución de la desviación estándar. En la figura 5 puede verse el alto valor del coeficiente de correlación, donde la variable dependiente tiempo de fase latente, está determinada por la independiente test de cuello. La paridad también tuvo su efecto sobre la duración de la fase latente; por tanto, cuando se controló el test de cuello para un valor de 5, la media fue de 11,7 horas en nulíparas y 7,0 en gestantes con parto previo con diferencia de medias significativa, hasta llegar a un test de 9, con una media de 4,4 horas en las primeras y 4,0 en las segundas sin diferencia de medias significativa, expresando que con cuello maduro se pierde el efecto de la paridad.

Para Peisner,⁸⁰ quien realizó un análisis de regresión multivariable, la duración de la fase latente del trabajo de parto depende del estado del cuello al ingreso, lo cual significa que una múltipara puede progresar tan lentamente como una nulípara si ambas muestran pocos cambios cervicales al ser hospitalizadas.

Ware⁸¹ considera que el test de cérvix y su valoración ultrasonográfica permiten predecir correctamente la duración del parto; opinión que comparten otros autores (Saito,¹⁷ Oliva,⁸² y Roman⁸³).

Cuando se relacionaron los valores del test cervical con los tiempos de fase latente y activa del trabajo de parto, se halló que la duración de la fase latente se acortó de manera uniforme; así, con un test cervical de 5, la media fue de 10,2 horas, comparada con una reducción del tiempo promedio a 4,3 cuando dicho test resultó ser de 9, independientemente de la paridad, con diferencia de medias significativa (tabla y figura 6).

En cuanto a la fase activa, la media fue de 6,6 horas para un test de 5; superior a la encontrada en gestantes con test cervical de 9, dada por 5,8 horas, sin diferencia de medias significativa, si bien ese ligero acortamiento del tiempo

desde el punto de vista clínico, apunta hacia la existencia de poca relación entre la madurez cervical y el tiempo de fase activa; aquí la curva de ajuste es prácticamente una recta, con un coeficiente de correlación bajo, indicando que el tiempo de fase activa está poco determinado por el test de cuello. No obstante, conviene recordar que la duración de esa fase puede verse influida por diferentes factores tales como: paridad, volumen de la cabeza fetal, variedad y actitud de la presentación, así como características de la pelvis y de la dinámica muscular uterina, entre otros.

La relación de la maduración cervical con la duración del parto fue planteada preliminarmente desde 1964 cuando Edward Bishop ⁸⁴ describió un sistema de puntuación del cuello, que inicialmente denominó “sistema de puntuación pélvico”, según el cual un test de 9 o más predecía una buena respuesta para la inducción y una duración promedio de cuatro horas para el parto.

Más adelante, Watson ⁸⁵ analizó determinados elementos para intuir la respuesta a la inducción y duración de la fase latente y demostró que la valoración del estado del cuello permitió estimar anticipadamente el número de horas de la mencionada fase, con mayor precisión incluso que la ecografía del cérvix y los antecedentes de paridad. Al respecto, Boozarjomehri *et al* ⁸⁶ hallaron que si bien dicha valoración era el mejor factor predictivo del tiempo de fase latente, no incluía la duración total del trabajo de parto.

Pajntar ⁸⁷ partiendo de electromiografías del cérvix y útero con aplicación del método de regresión lineal múltiple para identificar factores que afectan la duración de la fase latente, afirma haber encontrado que los más importantes eran el borramiento y la consistencia del cuello uterino, pero en la fase activa

fueron la intensidad y duración de las contracciones, así como el diámetro de la cabeza fetal.

Por otro lado, aunque la inmadurez cervical ha devenido la principal génesis de la fase latente prolongada, no es la única, pues la inercia uterina primaria también figura entre sus causas básicas. Gao ⁸⁸ ha hecho pública su opinión de que la distocia en fase activa se relacionó con variedades posteriores, macrosomía fetal y fase latente prolongada.

Las membranas se rompieron antes de la fase latente en 11,6 % de las grávidas, en correspondencia con el rango establecido para la rotura prematura de las membranas: entre 2 y 20 % (Gibbs, ⁸⁹ Oliva ⁹⁰ y Rigol ⁹¹); sin embargo, en 17,7 % ello se produjo en plena fase latente y en 70,7 % en la fase activa.

En relación con el tiempo, cuando las membranas se rompieron antes de la fase latente, esta duró 5,5 horas como promedio; pero cuando ocurrió durante las fases latente o activa, los valores fueron de 6,3 y 6,0 horas, respectivamente. (Tabla y figura 7). Estos resultados se asemejan a los de Friedman, ^{1,2} quien observó en su serie que la rotura de membranas anticipadamente (antes de la fase latente), acortaba la duración de ese proceso; fenómeno para el cual no tenía una explicación científica aceptable.

La rotura de membranas antes de comenzar la fase latente pudiera ser una manifestación subclínica de la ocurrencia del parto en ausencia de un patrón regular de actividad uterina, sobre todo cuando ese intervalo durante el cual se rompen las membranas y se inicia la fase latente, es breve. En otro sentido, cuando ese tiempo se prolonga y aparece una actividad uterina anormal, pudiera pensarse en la existencia de una sepsis subclínica o comenzante.

Al analizar los prototipos de parto disfuncional, de las alteraciones por prolongación, la fase activa prolongada se presentó en 1,0 % de las gestantes con fase latente normal, en 12,7 % con fase latente prolongada y en 13,0 % con dicha fase muy prolongada, lo cual se comportó por encima de su frecuencia estándar (3 %) y tuvo un comportamiento muy significativo en estas dos últimas categorías (tabla 8 y figura 8a).

La fase activa prolongada puede ser causada por numerosos factores, entre los que figura una inercia uterina primaria, capaz de aparecer incluso desde la fase latente como trabajo de parto disfuncional primario. Se ha señalado que la asociación de fase activa prolongada en presencia de distocia de fase latente, puede encontrarse hasta en 70 % de las embarazadas.

La fase de desaceleración prolongada se produjo en 0,8 % cuando la fase latente fue normal, en comparación con 4,0 y 2,2 % para las categorías prolongada y muy prolongada, respectivamente, de forma que mostró una mayor proporción que la frecuencia estándar (1,2 %), siendo muy significativo en las dos últimas categorías. La fase de desaceleración prolongada constituye la categoría menos frecuente en los prototipos de parto disfuncional, según lo expresado por Sokol⁹ y Friedman.¹⁵

La prolongación del descenso se observó en 0,6 % de la fase latente normal, en contraste con 2,4 y 6,5 % para las categorías prolongada y muy prolongada, en ese orden, si bien mostrando una mayor incidencia en estos dos últimos momentos; en la categoría de muy prolongada, resultó muy significativo pues se presentó con mayor proporción que la frecuencia estándar (4,7 %).

En los trastornos por detención (tabla 8 y figura 8b), la del descenso representó 2,4 % en la categoría normal, comparado con 7,9 % en la prolongada y 7,6 % en

la muy prolongada. Las dos últimas categorías fueron muy significativas en relación con la frecuencia establecida (5 %).

La detención secundaria de la dilatación tuvo lugar en 1,4 % de las gestantes con fase latente normal, en comparación con 4,8 y 10,9 % en las formas prolongada y muy prolongada, respectivamente, lo cual evidenció un aumento de la incidencia en estas dos últimas, avalado como muy significativa cuando resultó muy prolongada, en relación con el valor estándar (5,1 %).

Estudios recientes registran una incidencia menor para la detención secundaria de la dilatación asociada con desproporción cefalopélvica, imputando el trabajo de parto hipotónico como causa más importante; de ahí la buena respuesta de 85 % de las pacientes con detención secundaria de la dilatación cuando se usa oxitocina.⁹²⁻⁹⁴

En su serie con determinación de la presión intraamniótica, Marpeau⁹⁵ afirma que 50 % de la detención secundaria de la dilatación se relaciona con hipotonía, o sea, con disfunción del músculo uterino y que ello prevalece cuando la pelvis es normal.

El fallo del descenso se presentó en 0,4 % en la forma normal de la fase latente como expresión de desproporción cefalopélvica.

En comentarios de tablas anteriores quedó demostrada la influencia del estado del cuello en la duración de la fase latente, pero no directamente en la activa, sobre la cual inciden otros factores; sin embargo, los resultados de esta investigación coinciden con los de otras donde la fase latente prolongada se asocia a distocias de la fase activa si se toma en cuenta:

1. Que la fase latente prolongada habrá causado la acumulación suficiente de ácido láctico tisular, que agotará el trabajo del músculo uterino, además influirá

sobre la disponibilidad de energía gastable en fase activa y condicionará un agotamiento general en la madre, que retrasará el progreso del parto.

2. Que la fase latente puede prolongarse por una inercia uterina primaria, capaz de extenderse a la fase activa.

Chelmow ¹⁴ señala que la fase latente prolongada debe alertar al clínico sobre un posible incremento de riesgos y futuros problemas durante el trabajo de parto.

La oxitocina en fase activa se utilizó en 11,7 % de las pacientes cuando la fase latente fue normal, comparado con 36,9 y 59,8 % en las dos últimas categorías, (tabla y figura 9). Esto evidencia que el uso de oxitocina está asociado a las diferentes categorías de fase latente de manera muy significativa. El mayor uso de oxitocina en fase activa se relacionó con las categorías más prolongadas de fase latente, teniendo en cuenta que estas últimas se asociaron con una incidencia más elevada de distocias en fase activa, así como de agotamiento materno y del músculo uterino. Bailit ⁹⁶ señaló un mayor empleo del medicamento conductor cuando la fase latente se prolongó, a fin de tratar la mayor frecuencia de fase activa detenida.

Maghoma ¹⁶ utilizó oxitocina en 62 % de las gestantes en fase activa cuando la fase latente demoró más de lo habitual, comparado con 17 % en fase latente normal. Dwight ³ opina que la fase latente prolongada puede reflejar contracciones uterinas ineficaces, sin marcapaso miometrial dominante, que conduce a la disfunción del músculo uterino en fase activa y aumenta la necesidad del uso de oxitocina para corregir el problema.

El parto eutócico se presentó en 92,4 % cuando la fase latente fue normal, comparado con 76,6 y 57,6 % en las prolongadas y muy prolongadas, respectivamente (tabla y figura 10). La operación cesárea se realizó en 5,2 % de

las gestantes con fase latente normal; pero en las categorías prolongada y muy prolongada fue preciso ejecutarla en 15,5 y 30,4 %, según orden de mención. El parto instrumentado se justificó en 2,4 % de las embarazadas cuando la fase latente fue normal, en comparación con 7,9 y 12,0 % en la prolongada y muy prolongada, respectivamente, atribuible a complicaciones dadas por agotamiento materno e hipodinamia, que inciden sobre la evolución del segundo período, con lo cual quedó demostrado que el tipo de parto se asocia a las diferentes clases de fase latente de manera muy significativa. En la serie de Chelmow, ¹⁴ la prolongación de la fase latente aumentó la incidencia de cesáreas a 42,6 %, en contraste con 16,3 % en fase latente normal. Algo similar encontró Bailit, ⁹⁶ en cuya casuística se impuso operar en 51 % de las grávidas, sobre todo cuando esta distocia se asoció con nuliparidad. Por su parte, Maghoma ¹⁶ ha informado 29 % de cesárea para finalizar el embarazo cuando la fase latente se extendió más allá de lo previsto comparado al 6 % en fase latente normal.

Según Friedman ¹⁵ aseveró en su momento, la fase latente prolongada no repercutía sobre el indicador de cesáreas; sin embargo, a la luz de los conocimientos actuales se sabe que sí lo hace cuando se relaciona con alteraciones de la fase activa y aparición de complicaciones maternoperinatales. De ello se infiere que una fase latente prolongada incrementa la posibilidad de subsiguientes anomalías del trabajo de parto y la necesidad de extraer el producto por vía quirúrgica.

El líquido amniótico claro se encontró en 75,0 % de las pacientes cuando la fase latente fue normal (tabla y figura 11); pero en porcentajes inferiores en la forma prolongada y muy prolongada (61,5 y 56,5 % en ese orden). Sin embargo, el líquido amniótico meconial se halló en 24,6 % de las grávidas que tenían fase

latente normal, pero en 36,1 y 35,9 % de las que se hallaban en fases prolongada y muy prolongada, respectivamente.

Apenas 0,4% de las gestantes presentaron líquido amniótico fétido o caliente, o con ambas peculiaridades, cuando la fase latente fue normal; mientras que ello se constató en 2,4 y 7,6 % de las embarazadas con forma prolongada y muy prolongada, evidenciándose que las características del líquido amniótico están asociadas con las diferentes categorías de fase latente de forma muy significativa. Maghoma ¹⁶ afirma haber observado líquido amniótico meconial en 15 % de las integrantes de su casuística en fase latente prolongada y solo en 5 % en fase latente normal.

Un estudio multivariable de regresión logística reveló que el meconio figuraba entre los factores de riesgo asociados a fase latente prolongada y mostró un RR de 1,37 - 1,97, con un intervalo de confianza de 95 %. ¹⁴ En esta misma dirección, Starks ⁹⁷ estimó la incidencia del paso de meconio durante el período intraparto temprano cuando este se prolongaba y su correlación con resultados perinatales adversos. También Saunderks ⁹⁸ señala que el meconio es más frecuente cuando alguna de las fases del trabajo de parto dura un tiempo mayor que lo previsto.

El peso del recién nacido, (tabla y figura 12) se distribuyó teniendo en cuenta cinco intervalos, con una diferencia de 500 g entre ellos. La categoría más numerosa fue la de 3 000 - 3 499 g (46,0 %), con una media de seis horas, seguido por la de 3 500 - 3 999 g (25,4 % y media de 6,2 horas) y 2 500 - 2 999 g (24,3 %, con una duración media de fase latente de 5,9 horas).

En el rango de peso de 2 000 - 2 499 g se presentó solo 1,0 %, con una media temporal de 5,8 horas; en el mayor de 4 000 g, la frecuencia resultó ser de 3,3 %, con 6,5 horas como media de fase latente. De todo lo anterior se colige que a

medida que el peso fetal aumentó, también lo hizo ligeramente el tiempo de fase latente, pero sin diferencias significativas entre las medias, por lo cual no se consideró concluyente.

Friedman ^{1,2} estudió la curva del trabajo de parto en relación con el peso del producto y demostró una prolongación de la fase activa, con disminución de la inclinación máxima a mayor peso fetal; sin embargo, halló que la curva de parto era uniforme en la fase latente. Albornozv y colaboradores ⁹⁹ encontraron asociación entre la macrosomía y la detención del progreso del trabajo de parto, pero no la relacionaron con el tiempo de fase latente como tal.

Entre las variables de la morbilidad materna, el agotamiento se produjo en 0,8 % de las pacientes con fase latente normal, comparado con 5,1 y 6,5 % en las formas prolongada y muy prolongada, respectivamente, si bien hubo una mayor proporción en estas dos últimas en cuanto al parámetro establecido (3 %), con diferencias muy significativas (tabla y figura 13). Hunter ²² puntualiza que la prolongación de la fase latente constituye un reto físico para la mujer, por el agotamiento de energía que provoca, lo cual influirá directamente sobre la evolución del parto y propiciará la aparición de alteraciones psicológicas en las gestantes, por lo que sugiere la aplicación de programas educativos para prevenir y enfrentar ese estado.

La hemorragia por atonía uterina se presentó en 0,8 % de las pacientes que tuvieron fase latente normal, comparado con 2,4 y 5,4 % en las fases prolongada y muy prolongada, en ese orden de mención; sin embargo, aunque aumentó la incidencia en estas dos últimas categorías al confrontarlas con el parámetro estándar (2 %), solo fue muy significativo en la tercera de ellas. Krapp, ¹⁰⁰ utilizando el ultrasonido Doppler, determinó la duración de la tercera etapa del

parto al visualizar el fluido de sangre entre el miometrio y la placenta, de donde infirió que una fase latente más larga puede prolongar ese tercer momento y favorecer la aparición del sangrado. William ¹⁰¹ asevera que una mujer cuyo tiempo de parto se caracteriza por una actividad uterina apenas eficaz, es frecuente que sufra una hemorragia por atonía del útero. La atonía uterina constituye la causa más común de hemorragia posparto y actualmente se señala en su patogenia una vasculopatía con proliferación de células de la musculatura lisa vascular hacia la íntima, con obliteración del vaso, aumento de ácido hialurónico (que produce edema del órgano) y alteración de la contractilidad. Esta entidad nosológica puede presentarse en el parto rápido o con progreso retardado y es a su vez la causa más usual de histerectomía obstétrica en el puerperio. ¹⁰²

En este estudio, la tasa de histerectomía fue de 1,5 por 1 000 en el grupo con fase latente normal; similar a la informada por Caro y colaboradores ¹⁰³ durante un quinquenio. En la prolongada, la tasa se incrementó a 4,0 por 1 000; análoga a la notificada por Isla ¹⁰⁴ (4,5 por 1 000). En la muy prolongada, dicha tasa se elevó a 10,9 por 1 000, muy por encima de lo comunicado por dichos autores.

El síndrome de infección del líquido amniótico se diagnosticó en 0,9 % de las gestantes que presentaron fase latente normal, comparado con 2,7 % en la categoría de prolongada y 11,9 % en la de muy prolongada; estas dos últimas, representaron una mayor proporción con respecto al parámetro establecido (1 %), y fueron muy significativas. Simon, ⁷³ Bailit ⁹⁶ y Rouse ¹⁰⁵ plantean en sus respectivas series un aumento de la incidencia de infección ovular cuando la fase latente se prolongaba.

Apantaku ¹⁰⁶ especifica que la fiebre aparecida en el proceso del parto, generalmente se asocia a corioamnionitis y aunque puede haberla sin relación

con causa infecciosa, por ejemplo: analgesia peridural, cambios psicológicos, elevación de la temperatura en la habitación y fase latente prolongada, esta última no se presentó por sí sola como origen de la fiebre en esta serie.

La endometritis se encontró en 0,5 % de las grávidas con fase latente normal, comparado con 2,0 % en la prolongada y 5,4 % en la muy prolongada; ambas por encima del indicador estándar (1,5 %), pero de forma muy significativa en la última categoría. Consideramos que la más alta incidencia de ese proceso infeccioso en esta casuística estuvo relacionada con los períodos más prolongados de fase latente, mayor aparición de síndrome de infección del líquido amniótico y ejecución de cesáreas en los dos intervalos más largos de fase latente. Se impone recordar que la infección ovular que mantiene sus manifestaciones en el puerperio después de 48 horas, se establecerá en el cuadro de endometritis. Para Gibbs,¹⁰⁷ la causa fundamental de esto último es la operación cesárea.

Entre las manifestaciones clínicas de la morbilidad neonatal, la depresión se produjo en 1,4 % cuando la fase latente fue normal, comparado con 5,1 y 9,8 %, respectivamente, en la prolongada y muy prolongada (tabla y figura 14). Después de validar el parámetro estándar (1,4 %), es evidente que esta variable predominó en las dos últimas categorías, con diferencias muy significativas.

En el proyecto perinatal colaborativo, Friedman y Neff¹⁰⁸ observaron que una fase latente mayor de 12 horas mostró un incremento del riesgo en 1,6 veces para un índice de Apgar bajo en el primer minuto y de 2,2 en el quinto minuto. Cuando la fase latente se prolongó, Maghoma¹⁶ dio a conocer 17 % de depresión a los cinco minutos y Chelmow¹⁴ realizó un modelo de regresión logística multivariable,

donde la puntuación de Apgar por debajo de 7 a los cinco minutos, implicó un RR de 1,37 - 1,97, con 95 % de confiabilidad.

La asfixia fue de 0,4 % en fase latente normal, comparado con 1,6 y 1,1 % en la prolongada y muy prolongada. Esta complicación resultó más frecuente en todas las categorías en relación con el parámetro estándar (0,3%), con valores muy significativos en las fases prolongada y muy prolongada. En el proyecto perinatal colaborativo,¹⁰⁸ el riesgo de asfixia o muerte perinatal se vio incrementado en 1,55 veces como manifestación de los índices de Apgar bajo en mujeres con fase latente prolongada. En correspondencia con ello, Sokol⁹ hizo hincapié en la necesidad de monitorizar la frecuencia cardíaca fetal cuando la fase latente se prolongaba, pues para el autor, esta deviene una prueba de sobrecarga para el feto. También Ducey¹⁰⁹ acentúa la importancia de vigilar la frecuencia cardíaca fetal en la fase latente, dado que resulta eficaz en 95 % para diagnosticar el sufrimiento fetal. Para Stefos,¹¹⁰ este diagnóstico es primordial cuando la fase latente se prolonga.

La encefalopatía hipóxica isquémica se presentó en 0,2 % cuando la fase latente fue normal, comparado con 1,2 y 1,1 %, en las fases prolongada y muy prolongada, con una mayor proporción en estas dos últimas categorías al compararla con el parámetro estándar (0,2 %) y valores muy significativos. Dicha afección se presentó en 1,3 % de los neonatos en la serie de Maghoma¹⁶ cuando la fase latente se prolongó. En el proyecto perinatal colaborativo, la fase latente prolongada concomitó con manifestaciones neurológicas.^{108, 111}

La broncoaspiración de líquido amniótico meconial afectó a 0,7 % de los productos cuando la fase latente fue normal, comparado con 2,0 y 1,1 % en las categorías prolongada y muy prolongada, con una mayor incidencia en estas dos

últimas, aunque preponderantemente en la prolongada; resultado muy significativo con respecto al valor estándar (1 %). A nuestro juicio, la mayor incidencia de líquido amniótico teñido de meconio en las dos últimas categorías, unida a un mayor tiempo de actividad uterina cuando se prolonga la fase latente, son elementos favorecedores de la broncoaspiración de meconio. Khatree ¹¹² establece un carácter ominoso cuando el meconio aparece en fase latente y Chelmow ¹⁴ asocia la fase latente prolongada con un riesgo incrementado de broncoaspiración meconial.

La sepsis precoz en fase latente normal fue de 0,5 %, comparado con un aumento de la incidencia de esta complicación en las categorías prolongada y muy prolongada, para 1,2 y 9,8 %, respectivamente; sin embargo, solo representó una proporción mayor que el parámetro estándar (1,2 %) y con valor muy significativo en la tercera categoría. La mayor asociación de infección del líquido amniótico cuando se prolonga la fase latente y un mayor intervencionismo se relacionan con la aparición de esta complicación.

El índice de ventilación fue de 0,8 % cuando la fase latente evolucionó de forma normal, comparado con 2,7 y 4,6 % en las categorías prolongada y muy prolongada, siendo muy significativo si tomamos en cuenta que el indicador establecido para esta intervención es de 0,8 - 1,2 %.

En términos de mortalidad, se produjo una muerte neonatal precoz en el grupo con fase latente normal, para una tasa de 0,5 por 1 000 nacidos vivos; en la prolongada ocurrió una muerte fetal intraparto, para una tasa de 4,0 por 1 000 y una neonatal tardía, para igual tasa; cuando la fase fue muy prolongada tuvo lugar una neonatal precoz, para una tasa de 10,9 por 1 000, todas relacionadas con asfixia, broncoaspiración de líquido amniótico meconial y sepsis. En el proyecto

perinatal colaborativo una fase latente pasada 12 horas incrementó el riesgo de de muerte neonatal en 2,5 veces y cuando duró más de 10 horas en multíparas, el riesgo de muerte fetal se incrementó de 2 - 4 veces.¹⁰⁸

Después de las valoraciones realizadas en el análisis de este capítulo, estimamos prudente formular los siguientes comentarios:

Que la moda fue de cuatro horas, es decir, lo típico en la evolución de la fase latente del trabajo de parto, con una mediana de cinco horas y una media de 6,1; el 50 % central quedó ubicado entre 4 horas (25 percentil) y 7 horas (75 percentil) y 1 991 pacientes pasaron a la fase activa en ocho horas o menos, lo cual representó 85,3 % de la muestra, siendo el 95 percentil en esta serie de 12 horas, por lo cual se considera sensato no aguardar hasta ese momento, pues entre 9 - 12 horas se prolonga en 50 % el tiempo ya esperado hasta ocho horas y solo 10,8 % de las pacientes pudo pasar a la fase activa, con el riesgo aumentado de parto disfuncional, instrumentado, operación cesárea y un aumento significativo de las complicaciones maternoperinatales.

Por todo lo anteriormente planteado, podemos arribar a las siguientes conclusiones:

Considerar la fase latente del trabajo de parto como prolongada cuando esta excede de ocho horas, teniendo en cuenta que un número mayoritario de gestantes inician fase activa antes de ese tiempo, a partir del cual se produce un aumento de las distocias y de los resultados maternoperinatales adversos.

Se comprobó que el estado del cuello uterino, la paridad y la actividad uterina, se relacionan de forma inversa con el tiempo de fase latente, siendo la primera el factor etiológico fundamental.

Tabla 1. Pacientes según edades materna y gestacional

Edad materna (en años)	Edad gestacional (en semanas)							
	37- 38		39- 40		41- 42		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 20	111	19,2	206	17,2	73	13,0	390	16,7
20 – 24	161	27,8	376	31,5	221	39,5	758	32,4
25 – 29	129	22,3	280	23,4	123	22,0	532	22,8
30 - 34	144	24,9	195	16,3	83	14,8	422	18,1
35 – 39	29	5,0	135	11,3	55	9,8	219	9,4
40 y más	5	0,8	4	0,3	5	0,9	14	0,6
Total	579	24,8	1 196	51,2	560	24,0	2 335	100,0

Fuente: Historia clínica

Edad materna promedio: $\bar{X} = 24$ años

Edad gestacional promedio: $\bar{X} = 40$ semanas

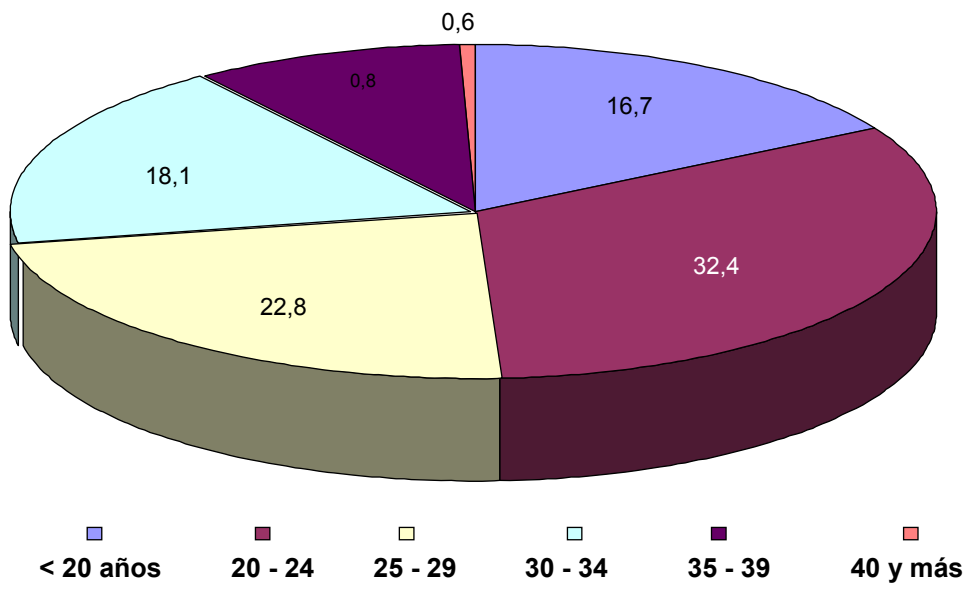


Figura 1a. Pacientes según edad materna
Fuente: Tabla 1

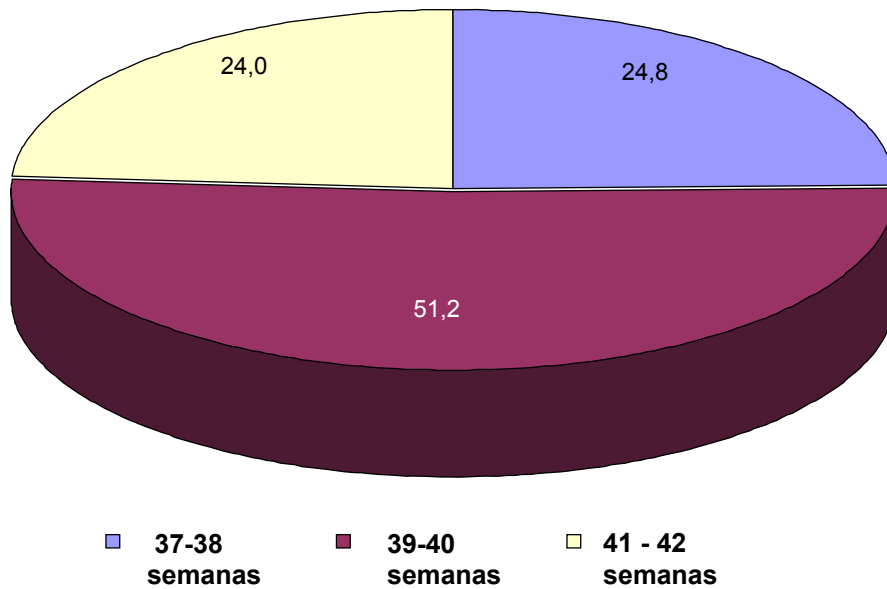


Figura 1b. Pacientes según edad gestacional
Fuente: Tabla 1

Tabla 2. Pacientes según tiempo de fase latente

Tiempo de fase latente (en horas)	No.	%	Frecuencia acumulada	% acumulado	Velocidad de dilatación \bar{X} (cm/h)
1	9	0,4	9	0,4	
2	85	3,6	94	4,0	0,93*
3	247	10,6	341	14,6	
4	472	20,2	813	34,8	
5	431	18,5	1 244	53,2	
6	371	15,9	1 615	69,2	0,51**
7	237	10,1	1 852	79,3	
8	139	6,0	1 991	85,3	
9 - 12	252	10,8	2 243	96,1	0,30
13 – 16	47	2,0	2 290	98,1	0,21
17 – 20	6	0,2	2 296	98,3	0,16
Más de 20	39	1,7	2 335	100,0	0,13
Total	2 335	100,0	-	-	-

Fuente: Historia clínica
 Rango: 27
 Mínimo: 1 hora
 Máximo: 28 horas
 95 percentil = 12 horas

Mo = 4 horas
 Me = 5 horas
 \bar{X} = 6,1 horas
 DE = 3,2

Intervalos: hasta 4 h *
 5 – 8 h **

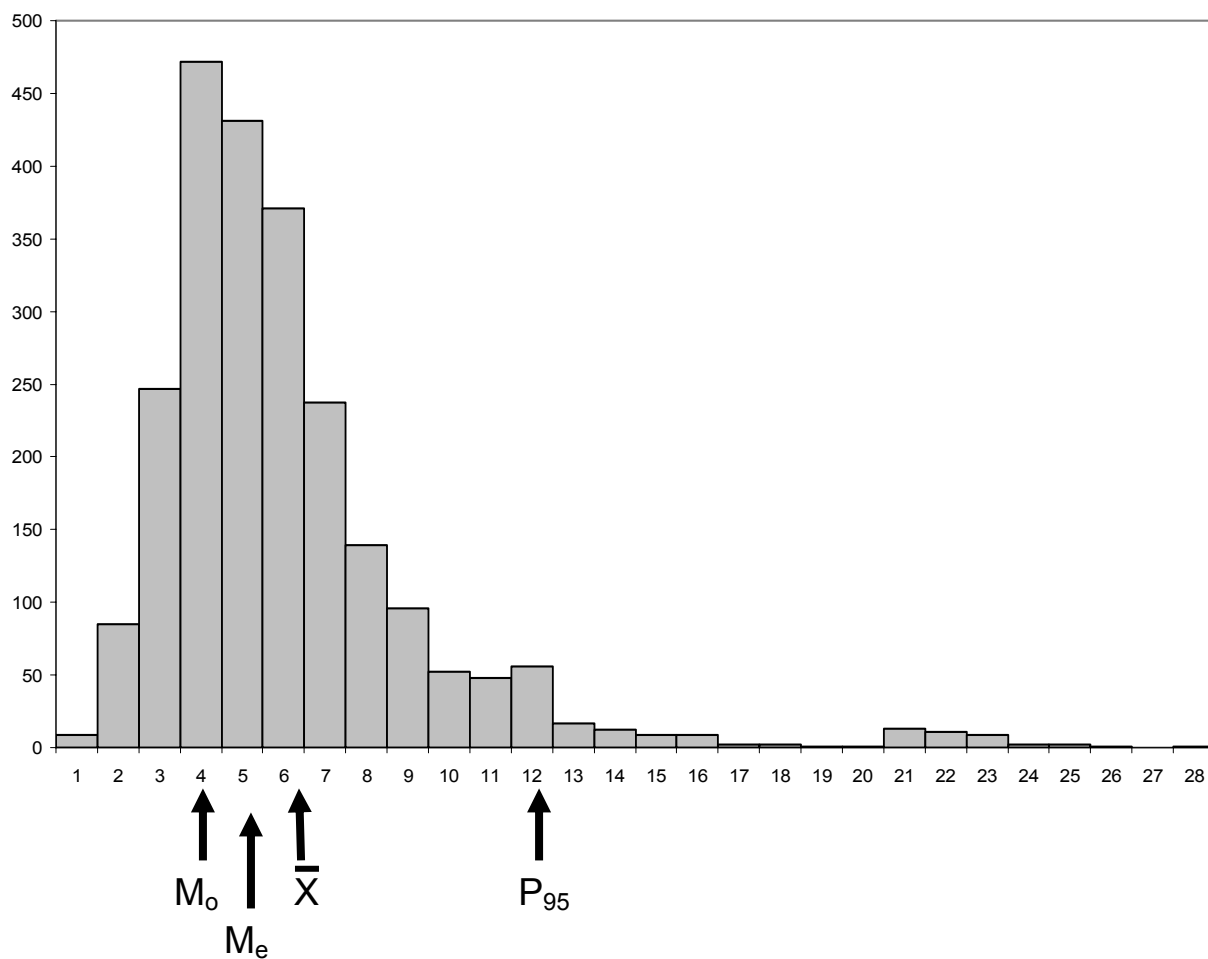


Figura 2a. Pacientes según tiempo de fase latente
Fuente: Tabla 2

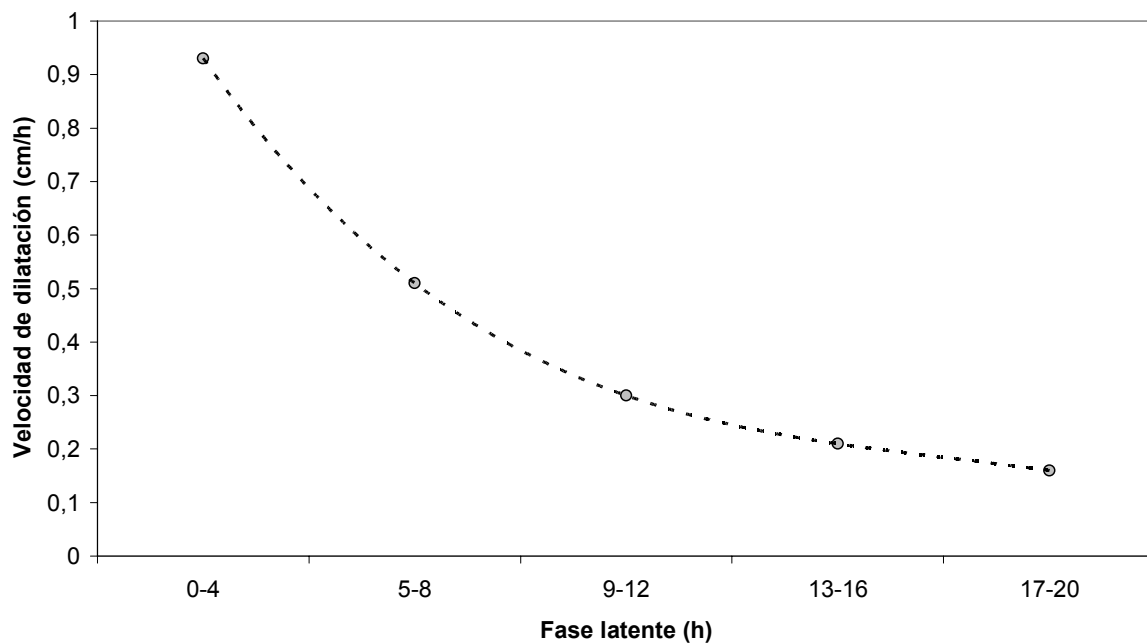


Figura 2b. Velocidad promedio de dilatación según tiempo de fase latente
Fuente: Tabla 2

Tabla 3. Tiempo de fase latente según paridad

Paridad	No.	%	Fase latente			
			en horas \bar{X}	DE	Me	Mo
Nulíparas	1 508	64,6	6,3	3,4	6	5
Parto previo	827	35,4	5,5	2,7	5	4
Pp 1	591	25,3	5,6	2,8	5	4
Pp 2	185	7,9	5,2	2,3	5	4
Pp 3	41	1,8	5,2	2,6	4	4
Pp 4	7	0,3	5,3	3,4	4	6
Pp 5	3	0,1	3,5	0,8	5	-
Total	2 335	100,0	6,1	3,2	5	4

Fuente: Historia clínica

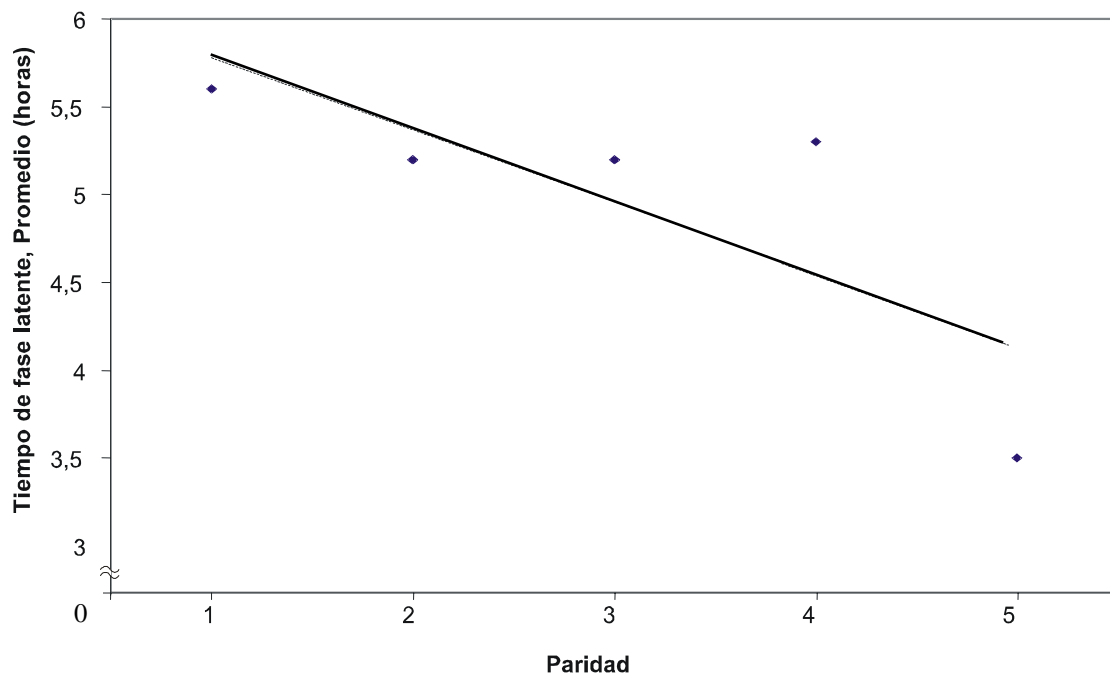


Figura 3. Tiempo de fase latente según paridad
Fuente: Tabla 3

Tabla 4. Tiempo de fase latente según dinámica uterina

Dinámica uterina (en 10 minutos)	Frecuencia	%	Tiempo de fase latente \bar{X} en horas	DE
1	83	3,6	7,8	4,4
2	1 715	73,4	6,2	3,3
3	537	23,0	5,3	2,7
Total	2 335	100,0	6,1	3,2

Fuente: Historia clínica

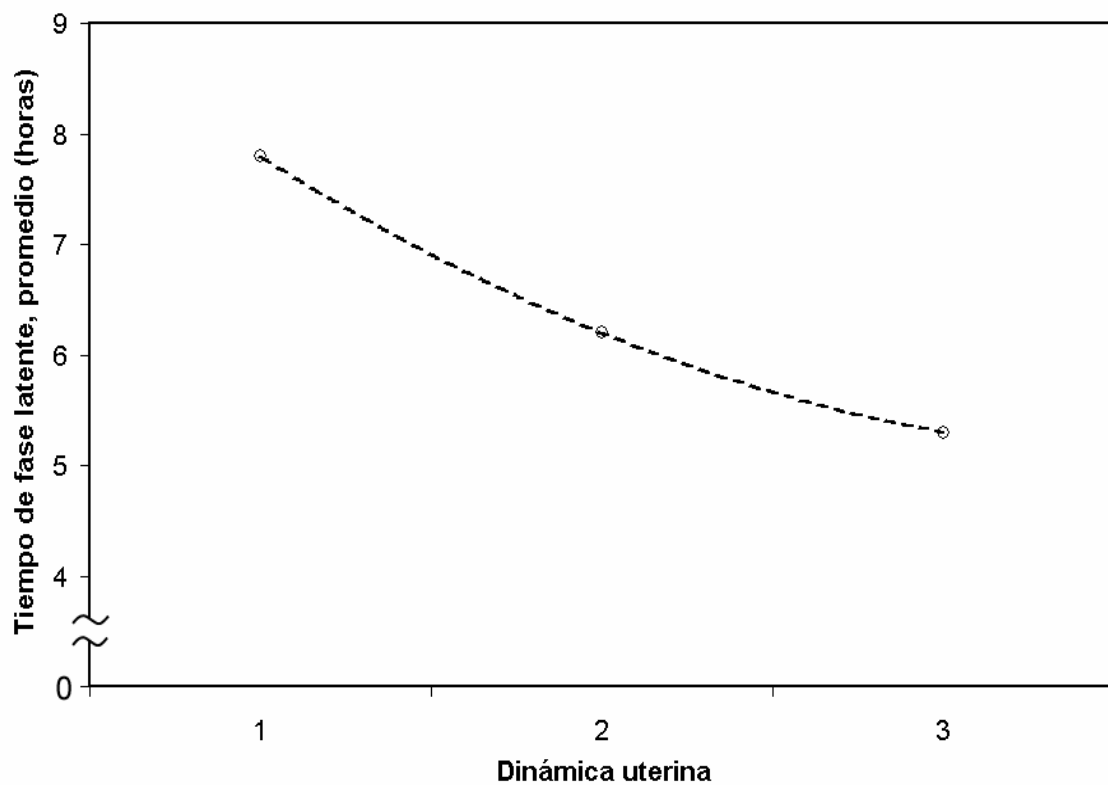


Figura 4. Tiempo de fase latente según dinámica uterina
Fuente: Tabla 4

Tabla 5. Tiempo de fase latente según test de madurez cervical y paridad

Test de madurez cervical	Nulíparas				Parto previo				Total	
	No.	%	fase latente \bar{X}	DE	No.	%	fase latente \bar{X}	DE	No.	%
5	34	2,2	11,7	7,0	15	1,8	7,0	4,4	49	2,1
6	191	12,7	8,2	4,6	88	10,6	6,7	3,7	279	11,9
7	760	50,4	5,9	2,9	423	51,1	5,7	2,7	1 183	50,7
8	495	32,8	6,1	2,8	289	35,0	5,0	2,1	784	33,6
9	28	1,9	4,4	1,1	12	1,5	4,0	1,0	40	1,7
Total	1 508	64,6	6,3	3,4	827	35,4	5,5	2,7	2 335	100,0

Fuente: Historia clínica

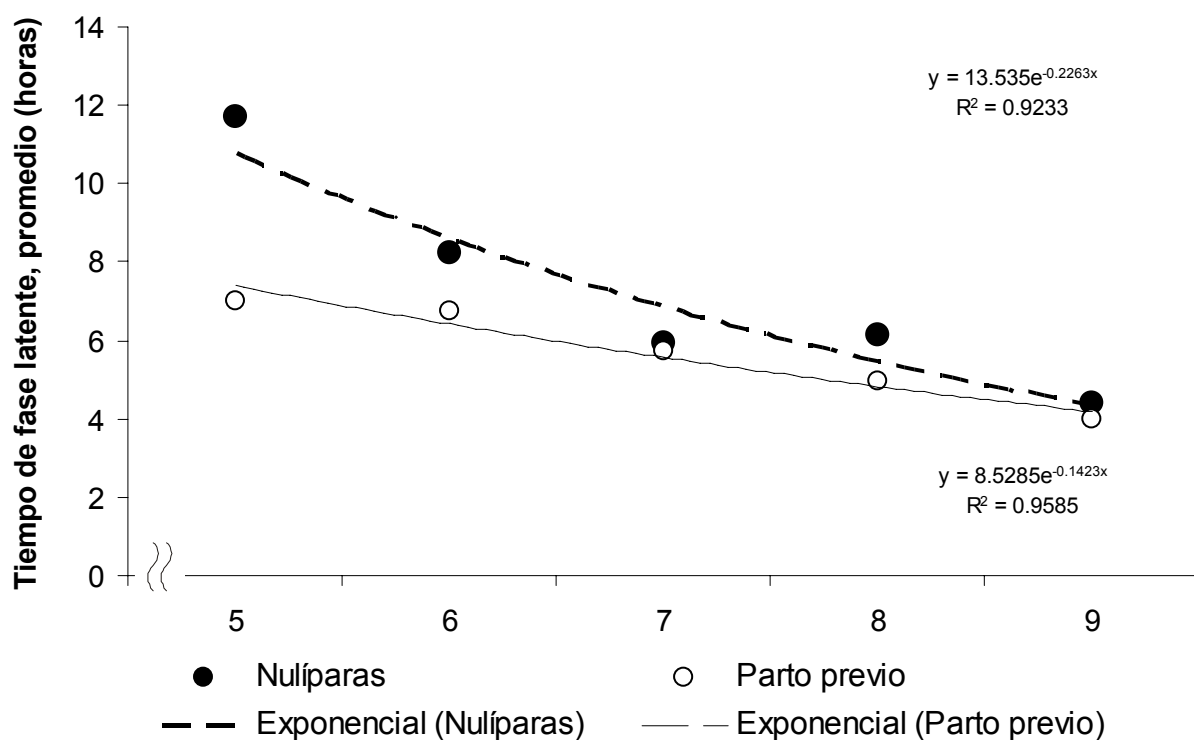


Figura 5. Tiempo de fase latente según test de madurez cervical y paridad

Fuente: Tabla 5

Tabla 6. Tiempos de fase latente y activa según test de madurez cervical

Test de madurez cervical	No.	%	Tiempo de fase latente (horas)		Tiempo de fase activa (horas)	
			\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
5	49	2,1	10,2	6,6	6,6	2,7
6	279	11,9	7,7	4,4	5,9	2,5
7	1 183	50,7	5,8	2,8	5,5	2,3
8	784	33,6	5,7	2,6	5,4	2,4
9	40	1,7	4,3	1,1	5,8	3,0
Total	2 335	100,0	6,1	3,2	-	-

Fuente: Historia clínica

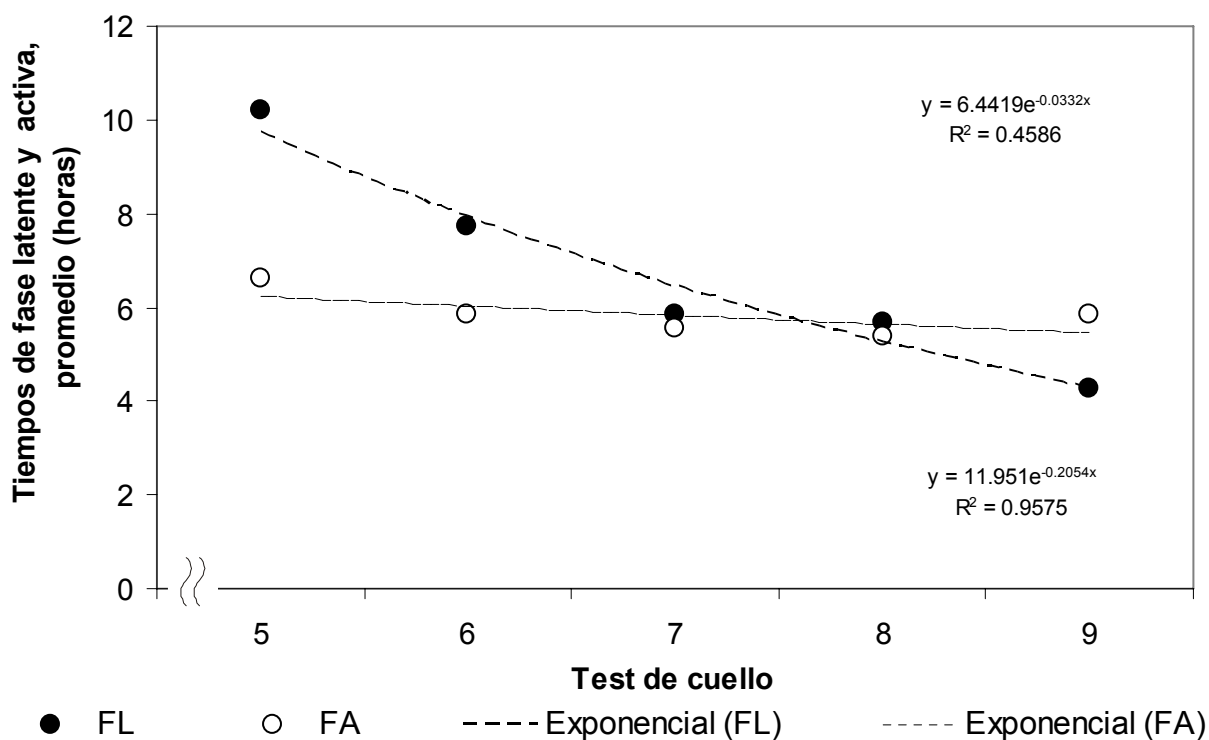


Figura 6. Tiempos de fase latente (FL) y activa (FA) según test de madurez cervical
Fuente: Tabla 6

Tabla 7. Tiempo de fase latente según momento de rotura de las membranas

Momento de rotura de las membranas	No.	%	Tiempo de fase latente en horas \bar{X}	DE	Me
Antes de fase latente	272	11,6	5,5	3,1	4,5
Durante fase latente	413	17,7	6,3	2,9	5,5
Durante fase activa	1 650	70,7	6,0	3,1	5
Total	2 335	100,0	6,1	3,2	5

Fuente: Historia clínica

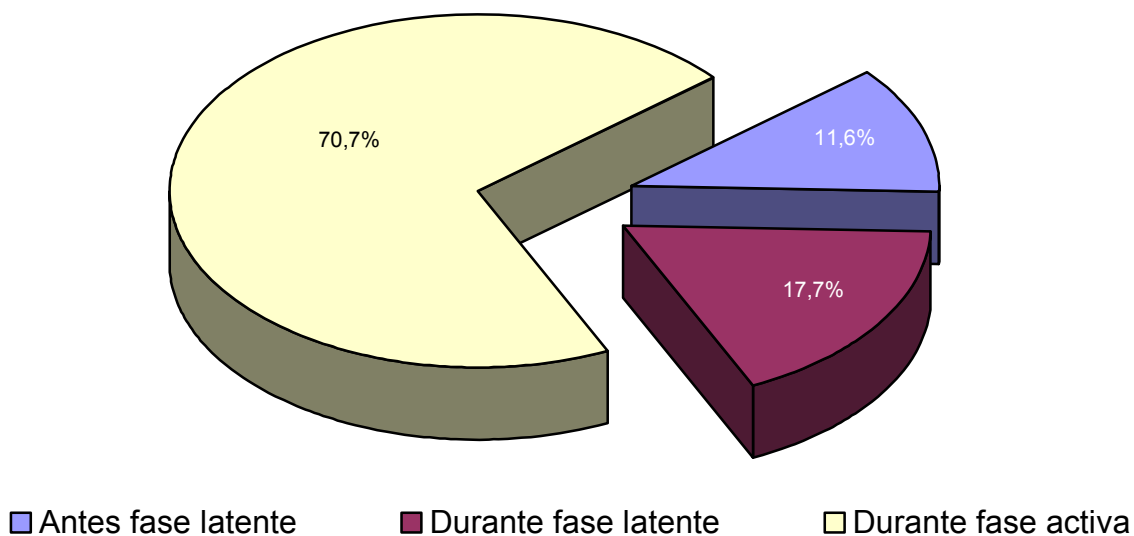


Figura 7. Tiempo de fase latente según momento de rotura de membranas
Fuente: Tabla 7

Tabla 8. Prototipos de parto disfuncional según categorías de fase latente

Prototipos de parto disfuncional	Categorías de fase latente									
	Normal n = 1 991			Prolongada n = 252			Muy prolongada n = 92			
	No.	%	p	No.	%	p	No.	%	p	
Prolongación	Fase activa prolongada	20	1,0	> 0,01	32	12,7	< 0,01	12	13,0	< 0,01
	Fase de desaceleración prolongada	16	0,8	> 0,01	10	4,0	< 0,01	2	2,2	< 0,01
	Prolongación del descenso	13	0,6	> 0,01	6	2,4	> 0,01	6	6,5	< 0,01
Detención	Detención descenso	47	2,4	> 0,01	20	7,9	< 0,01	7	7,6	< 0,01
	Detención secundaria de la dilatación	28	1,4	> 0,01	12	4,8	> 0,01	10	10,9	< 0,01
	Fallo descenso	8	0,4	> 0,01	-	-	-	-	-	-

Fuente: Historia clínica

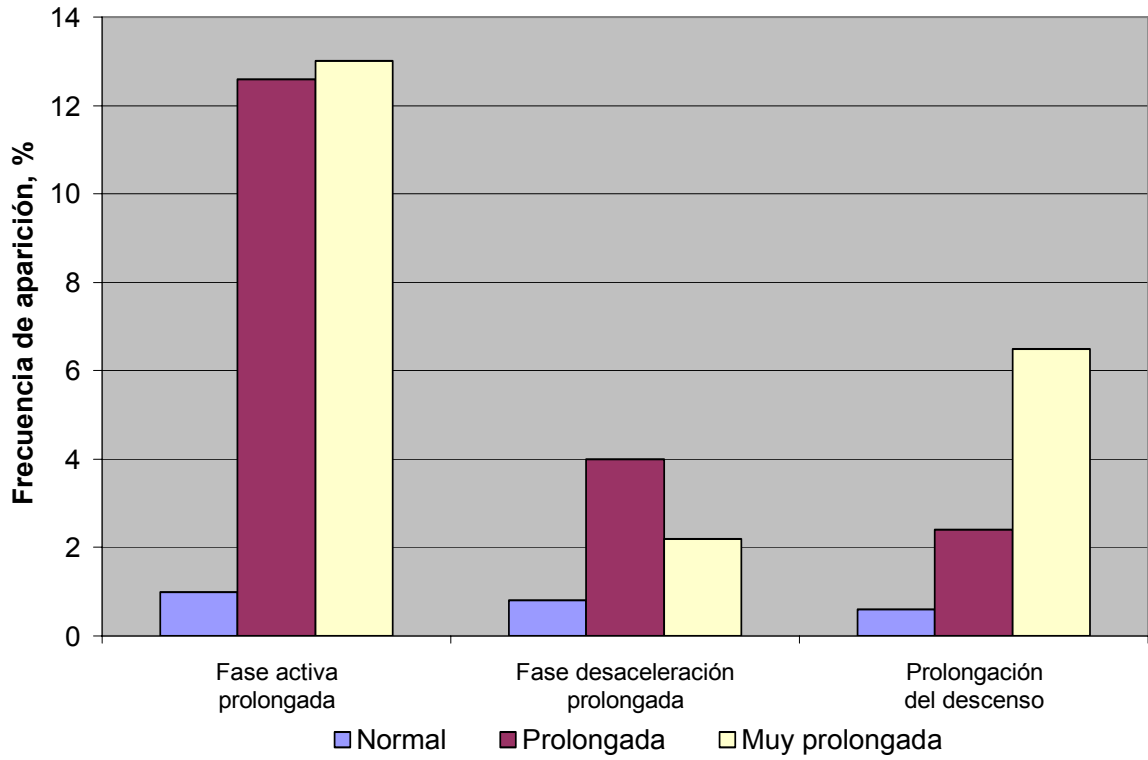


Figura 8a. Prototipos de parto disfuncional según categorías de fase latente.
Alteraciones por prolongación
Fuente: Tabla 8

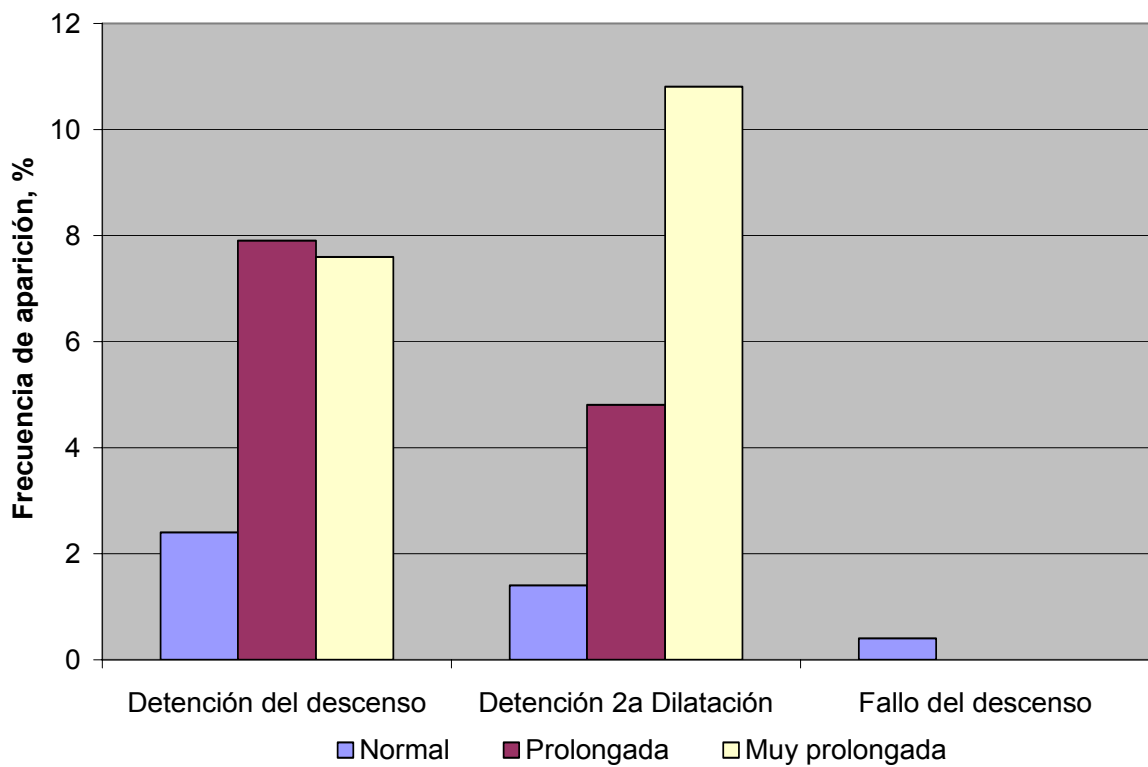


Figura 8b. Prototipos de parto disfuncional según categorías de fase latente.
Alteraciones por detención
Fuente: Tabla 8

Tabla 9. Uso de oxitocina en fase activa según categorías de fase latente

Uso de oxitocina en fase activa	Categorías de fase latente							
	Normal		Prolongada		Muy prolongada		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
SI	232	11,7	93	36,9	55	59,8	380	16,3
NO	1 759	88,3	159	63,1	37	40,2	1 955	83,7
Total	1 991	85,3	252	10,8	92	3,9	2 335	100,0

Fuente: Historia clínica

p < 0,01

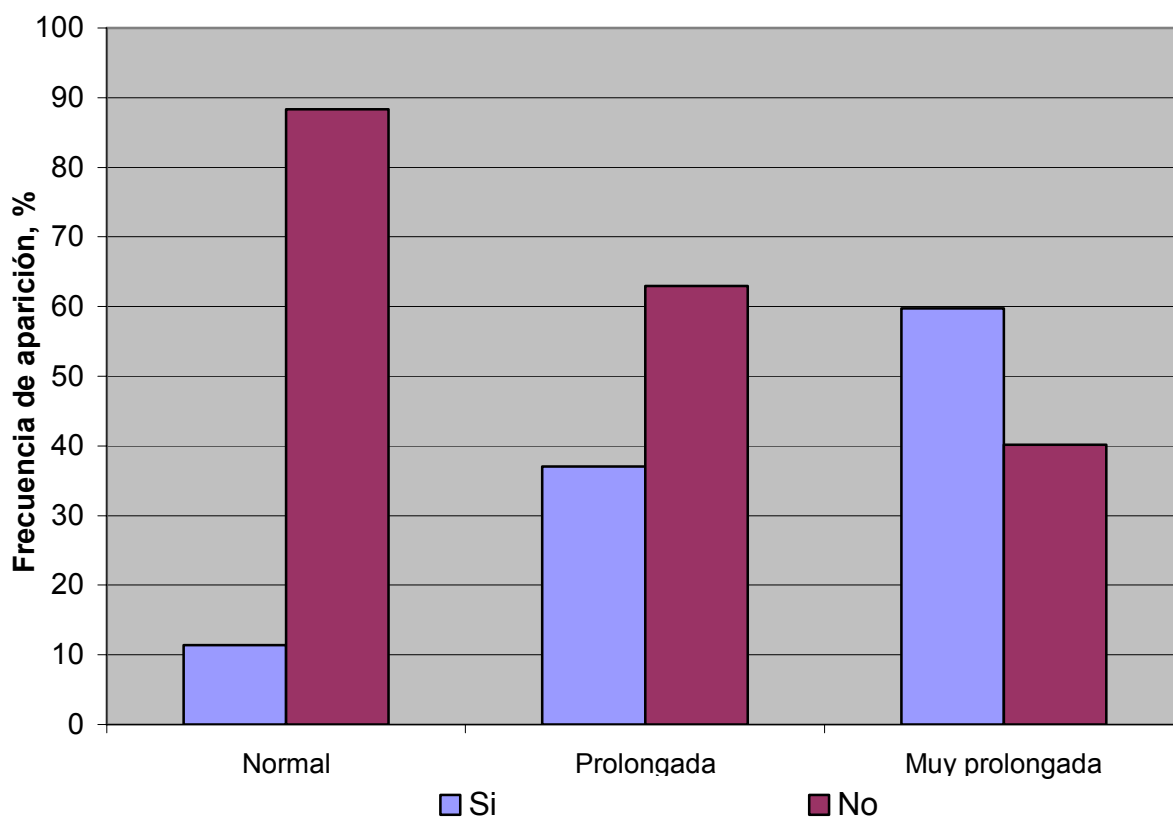


Figura 9. Uso de oxitocina en fase activa según categorías de fase latente
Fuente: Tabla 9

Tabla 10. Tipo de parto según categorías de fase latente

Tipo de parto	Categorías de fase latente							
	Normal		Prolongada		Muy prolongada		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Eutócico	1 840	92,4	193	76,6	53	57,6	2 086	89,3
Cesárea	103	5,2	39	15,5	28	30,4	170	7,3
Instrumentación	48	2,4	20	7,9	11	12,0	79	3,4
Total	1 991	85,3	252	10,8	92	3,9	2 335	100,0

Fuente: Historia clínica

p < 0,01

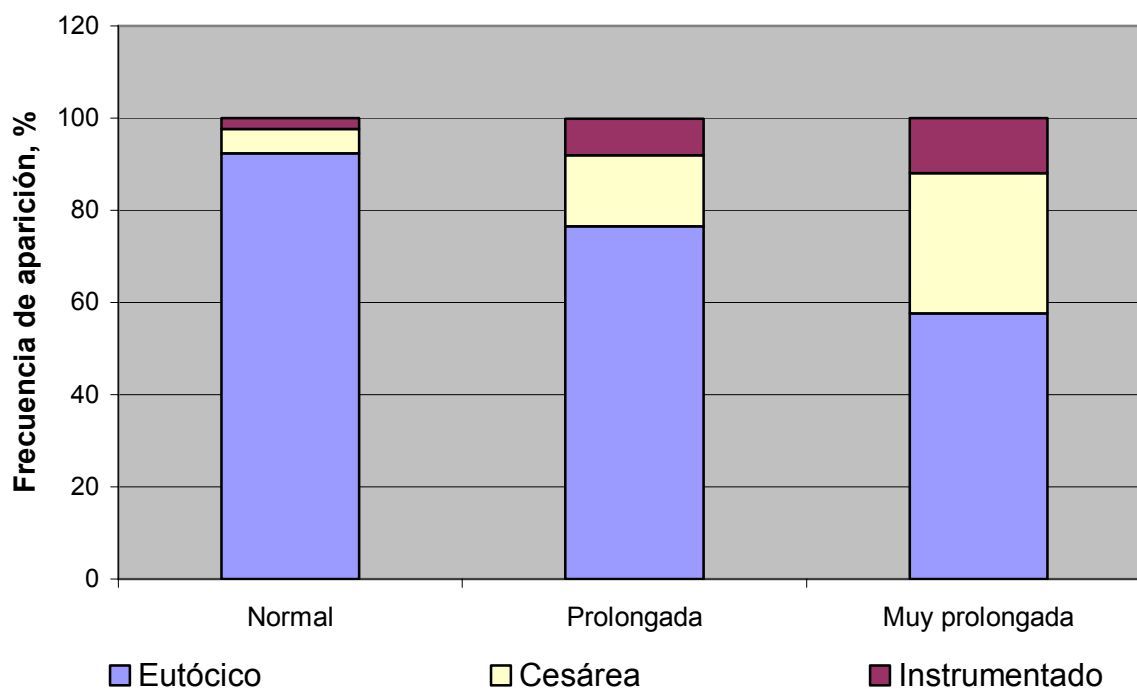


Figura 10. Tipo de parto según categorías de fase latente
Fuente: Tabla 10

Tabla 11. Características del líquido amniótico según categorías de fase latente

Características del líquido amniótico	Categorías de fase latente							
	Normal		Prolongada		Muy prolongada		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Claro	1 493	75,0	155	61,5	52	56,5	1 700	72,8
Meconial	490	24,6	91	36,1	33	35,9	614	26,3
Caliente y/o fétido	8	0,4	6	2,4	7	7,6	21	0,9
Total	1 991	85,3	252	10,8	92	3,9	2 335	100,0

Fuente: Historia clínica

p < 0,01

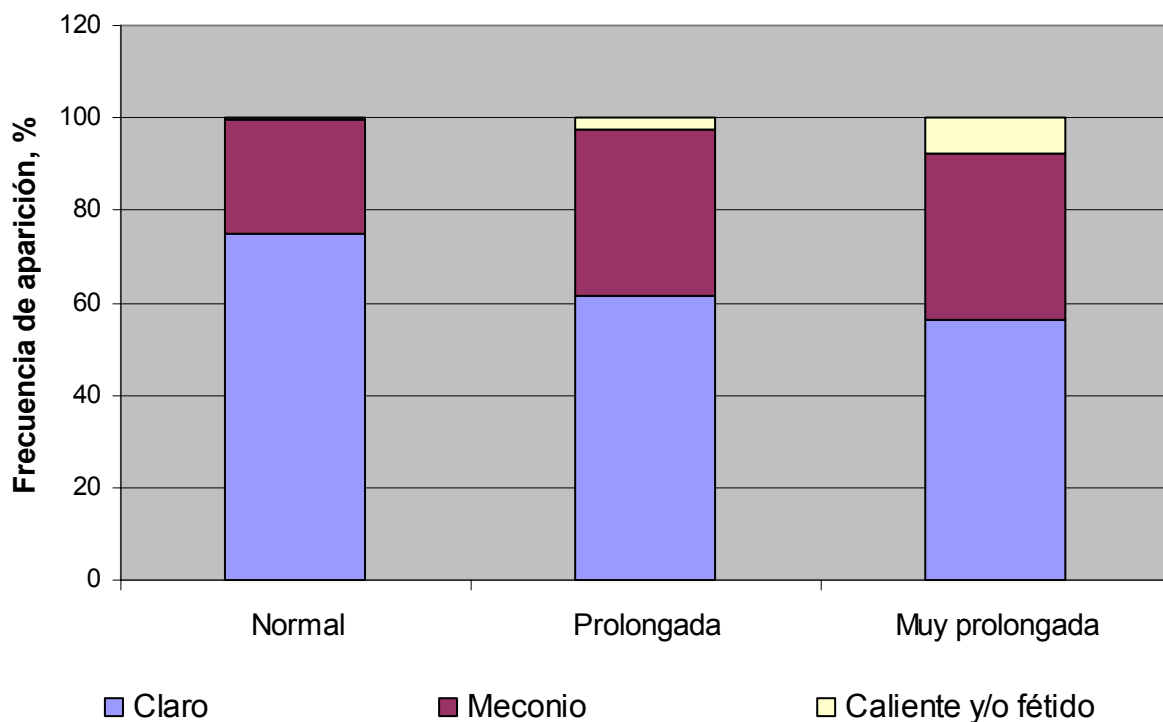


Figura 11. Características del líquido amniótico según categorías de fase latente
Fuente: Tabla 11

Tabla 12. Tiempo de fase latente según peso del recién nacido

Peso del recién nacido (gramos)	No.	%	Tiempo de fase latente \bar{X} en horas	DE	Me
2 000 - 2 499	23	1,0	5,8	2,9	5
2 500 - 2 999	568	24,3	5,9	2,7	5
3 000 - 3 499	1 073	46,0	6,0	3,2	5
3 500 - 3 999	594	25,4	6,2	3,5	5
4 000 y más	77	3,3	6,5	3,5	5
Total	2 335	100,0	6,1	3,2	5

Fuente: Historia clínica

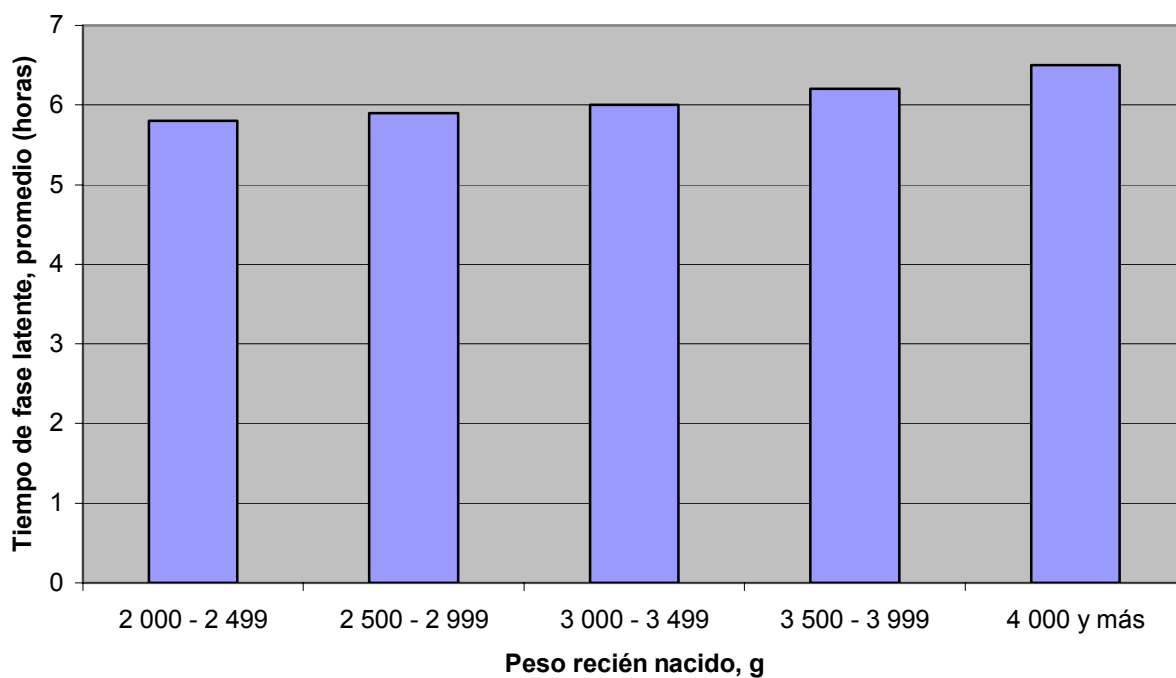


Figura 12. Tiempo de fase latente según peso del recién nacido
Fuente: Tabla 12

Tabla 13. Morbilidad materna según categorías de fase latente

Morbilidad materna	Categorías de fase latente								
	Normal n=1 991			Prolongada n=252			Muy prolongada n=92		
	No.	%	p	No.	%	p	No.	%	p
Agotamiento	16	0,8	> 0,01	13	5,1	< 0,01	6	6,5	< 0,01
Hemorragia por atonía uterina	16	0,8	> 0,01	6	2,4	> 0,01	5	5,4	< 0,01
Síndrome de infección del líquido amniótico	19	0,9	> 0,01	7	2,7	< 0,01	11	11,9	< 0,01
Endometritis	11	0,5	> 0,01	5	2,0	< 0,01	5	5,4	< 0,01

Fuente: Historia clínica

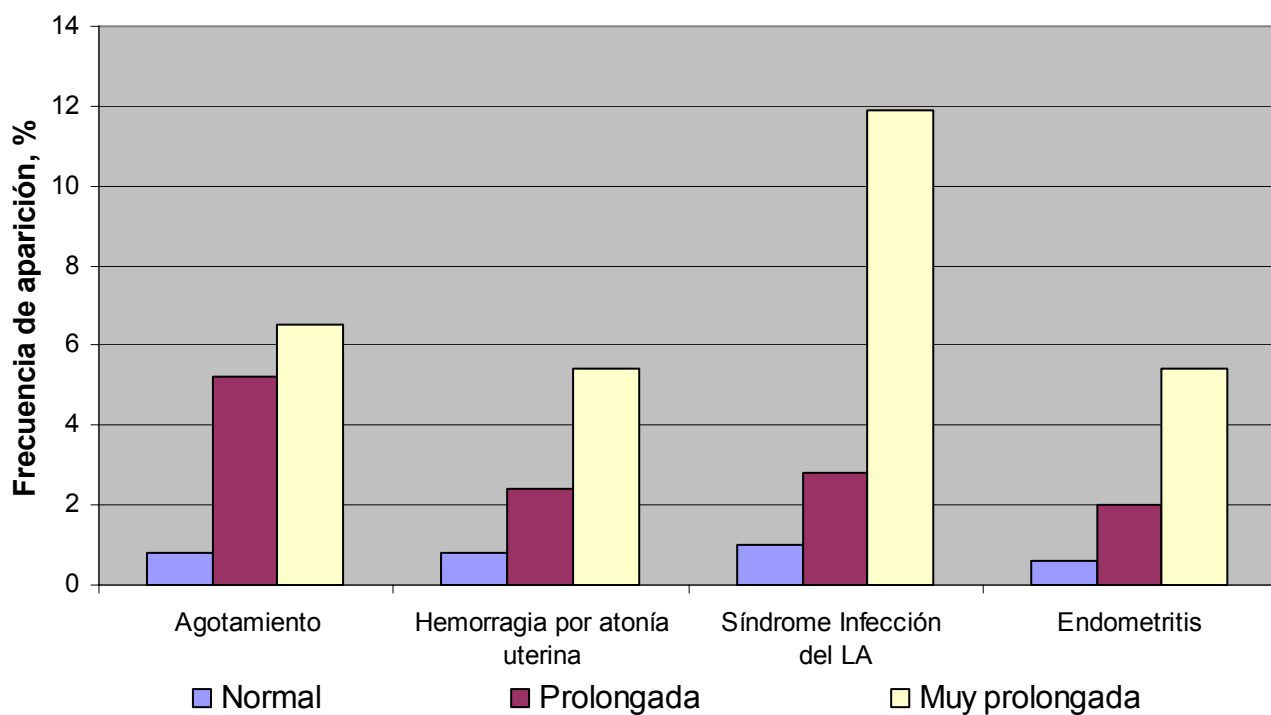


Figura 13. Morbilidad materna según categorías de fase latente
Fuente: Tabla 13

Tabla 14. Morbilidad neonatal y mortalidad perinatal según categorías de fase latente

Morbilidad neonatal	Categorías de fase latente								
	Normal* n = 1 991			Prolongada** n = 252			Muy prolongada*** n = 92		
	No.	%	p	No.	%	p	No.	%	p
Depresión	28	1,4	> 0,01	13	5,1	< 0,01	9	9,8	< 0,01
Asfixia	8	0,4	> 0,01	4	1,6	< 0,01	1	1,1	< 0,01
Encefalopatía hipóxica isquémica	4	0,2	> 0,01	3	1,2	< 0,01	1	1,1	< 0,01
Broncoaspiración de líquido amniótico meconial	14	0,7	> 0,01	5	2,0	< 0,01	1	1,1	> 0,01
Sepsis precoz	10	0,5	> 0,01	3	1,2	> 0,01	9	9,8	< 0,01

Fuente: Historia clínica

* 1 neonatal precoz

** 1 fetal intraparto y 1 neonatal tardía

***1 neonatal precoz

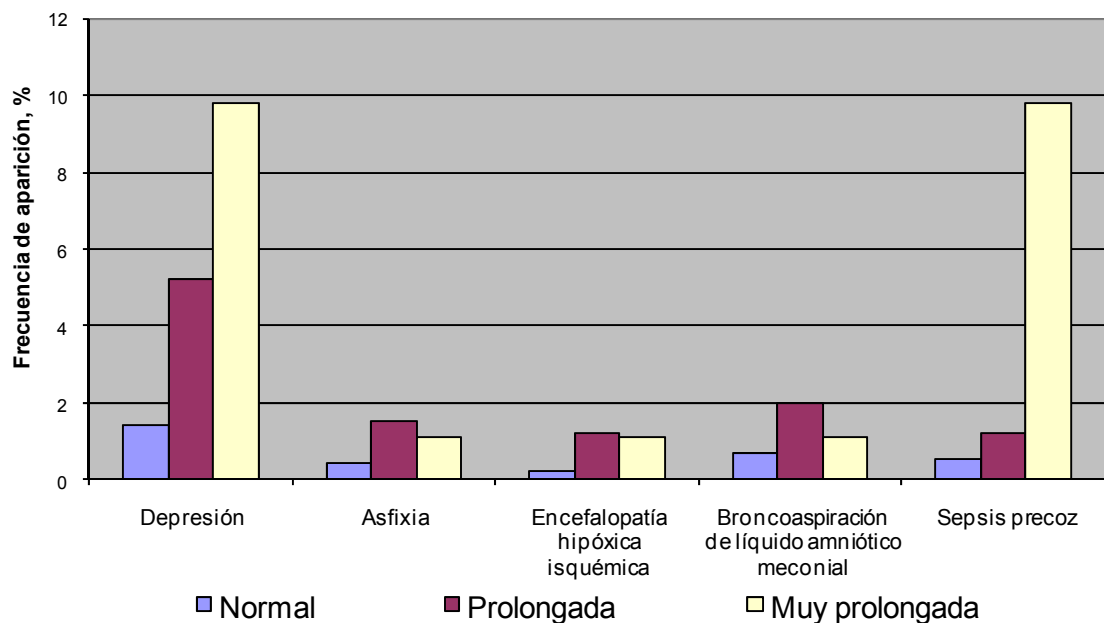


Figura 14. Morbilidad neonatal según categorías de fase latente

Fuente: Tabla 14

CAPÍTULO IV. NUEVO PROTOCOLO TERAPÉUTICO EN LA DISTOCIA DE FASE LATENTE DEL TRABAJO DE PARTO

En el capítulo que se presenta se muestran los resultados de un ensayo clínico fase III, que incluyó a un grupo control con el cual se procedió según lo normado para la distocia de fase latente del trabajo de parto y un grupo experimental, en el que se empleó un tratamiento activo no invasivo de base etiológica, con la finalidad de evaluar la eficacia de esta nueva intervención médica, así como la seguridad del método empleado y que tuvo como objetivo establecer un nuevo protocolo de tratamiento en la fase latente prolongada del trabajo de parto.

En este ensayo, de un total de 637 pacientes inicialmente incluidas, cinco (0,8 %) fueron catalogadas como gestantes en falso trabajo de parto: dos pertenecientes al grupo experimental y tres al convencional, de modo que al corresponderse con lo establecido en los criterios de salida, limitaron la casuística a 632, distribuidas en 327 como integrantes del primer grupo y 305 del segundo, en las cuales se desarrolló la investigación.

En ambos grupos, 34,5 % de las incluidas en el experimental y 26,2 % de las aglutinadas en el convencional, tenían 20 - 24 años de edad; en ese mismo orden, 25,1 % de las primeras y 35,4 % de las segundas se enmarcaban en el intervalo de 25 - 29 (tabla y figura 1). De forma general, 60,6 % de las embarazadas pertenecían al rango de 20 - 29 años, en consonancia con la etapa más fecunda en la población femenina.

Al confrontar los grupos experimental y convencional, se halló que los promedios de edad fueron 24,7 y 26,0 años, respectivamente, con una diferencia significativa obtenida a través de la prueba de comparación de medias; sin embargo, expresan valores muy cercanos desde el punto de vista clínico y óptimos para asumir la maternidad. En la serie de Maghoma,¹⁶ el promedio de edad de las gestantes en fase latente prolongada fue de 23,3 años; y en la de Chelmow,¹⁴ de 26,9, cercanos a los encontrados en este estudio.

La edad gestacional más frecuente osciló entre 39 - 40 semanas en ambos grupos, representada por 57,8 % en el experimental y 46,9 % en el convencional; seguida por la de 41 - 42 en 25,1 % del primero y 32,1 % del segundo, así como finalmente por 17,1 y 21,0 %, respectivamente, pero entre las 37 - 38 semanas (tabla y figura 2).

La edad gestacional promedio fue 40,2 semanas en el grupo experimental y 40,1 en el convencional, por lo que hubo homogeneidad de esta variable según la comparación de medias.

Chelmow¹⁴ ha informado una edad gestacional promedio de 40,3 semanas, en correspondencia con los resultados de la presente investigación. Estos datos se avienen con la conocida alta incidencia de los partos entre 39 - 40 semanas. Hannah¹¹³ señala 27 % para embarazo y parto entre las 41 - 42 semanas; análogo al 28,4 % de los ocurridos en la muestra estudiada.

Las gestantes nulíparas predominaron en los grupos experimental (65,1 %) y convencional (61,0 %), en tanto las pacientes con parto previo fueron 34,9 % en el primero y 39,0 % en el segundo, con valores altamente homogéneos (tabla y figura 3). Se sabe que las distocias son mucho más comunes en nulíparas que en pacientes con partos previos y a la vez más frecuentes en la primera etapa del

trabajo de parto que en la segunda, pues ambos tipos de grávidas se comportan de manera diferente en el trabajo de parto. Las nulíparas necesitan mayor fuerza para vencer la resistencia de la vía de la reproducción y el útero tiende a ser menos potente para conservar contracciones eficaces; sin embargo, las mujeres con parto previo requieren menos fuerza uterina y los tejidos de la vía de la reproducción que se han estirado por un parto anterior, ofrecen menor resistencia. Por estos elementos, la fase latente prolongada del trabajo de parto ha sido señalada como una forma de distocia que prevalece en las mujeres nulíparas, teniéndose en cuenta la paridad por la mayoría de los autores para elegir la terapéutica. En las series de Friedman ¹⁵ y Bailit, ⁹⁶ esta entidad primó en las que nunca habían parido, mientras Sokol ⁹ encontró una mayor incidencia de fase de latencia prolongada en múltiparas.

Al evaluar los tests cervicales, el de 6 prevaleció en ambos grupos, con 55,3 % en el experimental y 64,3 en el convencional; el de 5 se presentó en 15,3 y 11,8 %, respectivamente.

Cuando los tests de cuello fueron favorables, el de 7 representó 20,8 % en el primero y 21,3 % en el segundo, mientras que el de 8 se constató en 8,6 y 2,6 % por ese orden de mención (tabla y figura 4). Cuando se compararon las medias para el test cervical, se obtuvieron valores respectivos de 6,2 y 6,1 en los grupos experimental y convencional; por tanto, la variable estudiada evidenció homogeneidad. Los efectos de la inmadurez cervical sobre la duración de la fase latente han sido expuestos por Saito, ¹⁷ Simon ⁷³ y Watson. ⁸⁵

Considerando la necesidad de modificar el cuello uterino, son muchos los estudios realizados con diferentes terapéuticas para favorecer la respuesta al proceso de inducción definitiva, pero similares interpretaciones deben tenerse en

cuenta ante las condiciones desfavorables del cuello en fase latente. Una acción generalizada consiste en modificar las condiciones estructurales del cérvix, para lo cual la terapéutica más usada actualmente es el misoprostol, según opinan Colon,¹¹⁴ Elhassan,¹¹⁵ Meyer,¹¹⁶ Crane¹¹⁷ y Wing.¹¹⁸

Recientemente, Adeneji¹¹⁹ mediante la determinación de fibronectina cervical como elemento predictor de maduración cervical, observó una respuesta rápida en 6 - 12 horas durante el proceso de modificación cervical cuando los resultados de las pruebas de inmunoensayo fueron elevados. De todo ello concluyó que la fibronectina fetal ofrece información predictiva de respuesta cervical, catalogada como importante donde exista la disponibilidad de este recurso para el diagnóstico. Tales interpretaciones son válidas en la búsqueda de soluciones para la fase latente prolongada, influida por la presencia de un cuello inmaduro.

Las afecciones se presentan durante el embarazo, ya sea en sus formas crónicas (enfermas que gestan) como agudas (gestantes que enferman), de donde se distribuye el riesgo en IIIA cuando no hay enfermedades presentes y IIIB cuando sí existen en las grávidas con fase latente prolongada. La distribución para el nivel IIIA fue de 72,5 % en los grupos experimental y convencional; y para el IIIB, de 27,5 % en ambos, por lo que resultó muy homogénea en uno y otro al alcanzar su valor máximo (tabla y figura 5). En este estudio, a diferencia de otras investigaciones sobre fase latente prolongada, se incluyeron las enfermedades presentes, siempre que estuviesen compensadas, pues el propósito fue buscar, como señala Bakke,¹²⁰ validez externa y que, por tanto, se tratase de una población muy similar a la general para facilitar su utilización posterior en busca de efectividad. La asociación de procesos morbosos con la fase latente prolongada puede elevar el riesgo sobre la madre y el producto.

La rotura de membranas antes de la fase latente del trabajo de parto (tabla y figura 6) se produjo en 4,0 y 4,9 %, en las integrantes de los grupos experimental y convencional, en ese orden. Conviene especificar que en estas pacientes primero se rompieron las membranas y en breve tiempo se inició el cuadro de fase latente, que luego se prolongó y sobre esa base fueron incluidas en el grupo experimental o convencional, según aleatorización.

Durante la fase latente se rompieron las membranas en 18,0 % de las pacientes del grupo experimental y en 34,4 % de las integrantes del convencional; en fase activa, ello ocurrió en 78,0 % de las primeras y 60,7 % de las segundas, con predominio de este acto en dicha fase, teniendo en cuenta la primacía del aumento de la presión intraamniótica y del cuadrado del diámetro cervical, así como la disminución de la resistencia de las membranas, dada por el sistema de señales inflamatorias que acompaña el trabajo de parto.¹²¹ En esta serie, los tiempos promedios de rotura de membranas fueron 4,6 horas en el grupo experimental y 7,7 en el convencional, con diferencia significativa.

A nuestro juicio, las interpretaciones de esta diferencia se relacionan en primer lugar con los tiempos cronológicos para intervenir en ocho horas a las del grupo experimental y en 14 y 20 a multíparas y nulíparas del convencional, respectivamente, si no han llegado a fase activa. Estos datos indican claramente que al prolongarse la duración de las contracciones rítmicas en el grupo convencional con respecto a una mayor extensión de la fase latente, se propiciaría, en consecuencia, un incremento de la presión intrauterina que haría romper más frecuentemente las membranas en este grupo. Chelmow¹⁴ encontró una relación entre la fase latente prolongada y mayor tiempo de la rotura de las membranas ovulares.

En nuestro hospital se ha ido sistematizando un protocolo para tratar la rotura prematura de membranas, consistente en colocar 25 µg de misoprostol intravaginal a las 18 horas del diagnóstico, con la indicación de prostaglandina facilitadora, que se continúa con la inducción definitiva mediante oxitocina a las 24 horas; proceder que justifica el crédito dado en esta investigación al uso de ese medicamento por vía vaginal cuando las membranas están rotas en la fase latente.¹²² El empleo de misoprostol vaginal con fines inductivos en los casos de rotura prematura de membranas, ha sido práctica común de múltiples autores, entre ellos: Chung,¹²³ Lin,¹²⁴ Morgan,¹²⁵ y Rosen.¹²⁶

De los medicamentos utilizados, el misoprostol fue el seleccionado para el grupo experimental; su uso permitió obtener una buena respuesta con una sola dosis en 92,7 % de las pacientes al pasar a fase activa, en 7,0 % con dos y en 0,3 % con tres (tabla y figura 7). Todas las integrantes de ese grupo pasaron a fase activa con el empleo del misoprostol; sin embargo, aunque el mederol se administró a todas las gestantes del convencional, 182 (59,7 %) necesitaron oxitocina, mientras que las 123 restantes (40,3 %) pasaron a fase activa solo con mederol. Si comparamos tales resultados con el de Friedman,¹⁵ en el cual 80 % de las grávidas en fase latente prolongada pasan a fase activa con mederol, en esta serie la acción de esa terapéutica estuvo muy por debajo de lo señalado por dicho autor. Se le atribuye solo al mederol la ventaja de que posibilita establecer el diagnóstico diferencial con el falso trabajo de parto.

No disponemos de trabajos previos como referencia sobre el empleo del misoprostol en la fase latente del trabajo de parto; pero partimos de la experiencia en nuestra institución, donde se utilizó inicialmente para la maduración e inducción del parto, en dosis de 50 µg y luego de 25, con la cual se ha reducido la

taquisistolia y la hiperestimulación, pero sin menoscabo de su eficacia.¹²⁷ Sánchez Ramos,⁶⁷ en un metaanálisis realizado en el 2002 con cinco ensayos clínicos, donde comparó las dosis de 25 y 50 µg, concluyó que la primera era eficaz y más segura; inferencia que asemeja nuestros resultados a los de otros exitosos con el empleo de esa dosificación en el proceso preinductivo e inductivo para llegar a la fase activa, entre los cuales pueden citarse los de Feitosa,¹²⁸ Culver,¹²⁹ Pino,¹³⁰ Casagrandi,¹³¹ Bolnick,¹³² y Hofmeyr.¹³³ Más aún, recientemente Cecatti¹³⁴ contrastó dos formulaciones de misoprostol: la administración de 25 µg por vía vaginal de una presentación para uso en esta vía y el empleo de $\frac{1}{8}$ de tableta de 200 µg de presentación oral por vía intravaginal, pero en ambos casos encontró la misma eficacia y seguridad. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), la *American Academy of Family Physicians* (AAFP) y la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) recomiendan 25 µg de misoprostol como dosis efectiva y segura.^{24, 135}

Para calibrar el tipo de respuesta se estableció una escala que permitió valorar mejor la eficacia de los tratamientos, al objetivar la observación de la variable principal, dada por el tiempo para iniciar la fase activa (tabla y figura 8). En el grupo experimental, 65,5 % de las pacientes tuvieron una respuesta rápida, comparado con solo 10,5 % en el grupo convencional; la intermedia se presentó de forma similar en ambos grupos, con 27,2 y 29,8 %, respectivamente; la lenta se produjo en 7,3 % de las primeras y 54,5 % de las segundas, mientras 5,2 % de las últimas no pasaron a la fase activa (sin respuesta) y tuvieron que ser operadas en la fase latente, lo cual puso de manifiesto la mayor eficacia del misoprostol para tratar la distocia de dicha fase.

La superioridad terapéutica del misoprostol es consecuencia de sus mecanismos básicos de acción, que permiten actuar sobre la rigidez cervical y la inercia uterina primaria, consideradas las dos génesis básicas de la fase latente prolongada; razón por la cual consideramos este como un tratamiento activo no invasivo de base etiológica.

Recientemente, se han descrito nuevas formas de acción de las prostaglandinas sobre el cérvix, consistentes en un aumento de la liberación de óxido nítrico por los tejidos cervicales, que es una de las condiciones responsables de la maduración cervical, según sostienen Chen ¹³⁶ y Chiosi. ¹³⁷

Luego de administrar 25 µg de misoprostol a gestantes al final del embarazo, Vaisanen ⁵² midió el fluido cervical antes y tres horas después de usar el medicamento y demostró un aumento del óxido nítrico de 4,4 - 18,2 veces sobre su dosificación basal; pero le fue imposible confirmar esos efectos en mujeres no embarazadas. El acortamiento de los tiempos de inducción, fase activa y total del trabajo de parto con el empleo de esta prostaglandina ha sido reconocido por numerosos autores, entre ellos: Studart, ¹³⁸ Lokugamage, ¹³⁹ Trifonov ¹⁴⁰ y Adeneji. ¹⁴¹ Tales interpretaciones nos indujeron a utilizar este medicamento para tratar a las grávidas en fase latente, a pesar de no existir precedente alguno sobre su indicación en dicho intervalo.

Los tiempos promedios de fase latente (tabla y figura 9) fueron de 11,7 horas en el grupo experimental, comparado con 26,1 en el convencional. Sin duda alguna, la definición de fase latente como prolongada en menor tiempo para el primer grupo con un tratamiento activo, permitió acortar la duración total de dicha fase en contraste con el convencional, avalado por una diferencia altamente significativa. El período transcurrido para iniciar la fase activa (tabla 9 y figura 10), que

constituyó la principal y dura variable de este ensayo, objetivó grandemente la observación. El tiempo promedio para iniciar la mencionada fase en el grupo experimental fue de 3,7 horas y en el convencional de 8,4, con diferencia altamente significativa en la serie.

La hipótesis de esta investigación sustenta que el tratamiento activo no invasivo de base etiológica persigue reducir el tiempo para iniciar la fase activa con respecto al grupo convencional. Los resultados al efecto han revelado una diferencia de 4,7 horas.

Mosquera,¹⁴² quien usó misoprostol para inducir el embarazo prolongado en comparación con la oxitocina, midió el tiempo de duración entre la inducción y expulsión del feto y fue menor de tres horas en el grupo que recibió la prostaglandina. Tal acortamiento se produjo a expensas del período de fase latente y resultó inferior en 2,5 horas en el grupo tratado con esta última.

Chen¹³⁶ encontró que la fase latente duró muy poco en la inducción del parto cuando se utilizó el misoprostol. Estos informes permiten ajustar esos razonamientos a nuestros hallazgos.

El tiempo promedio de fase activa (tabla 9 y figuras 11, 12) también se redujo en el grupo experimental a 5,7 horas, comparado con 6,1 en el convencional, lo cual mostró diferencia significativa, aunque esta no expresó ese valor en el orden clínico, pueden ser expresión del efecto del tratamiento activo.

Finalmente, teniendo en cuenta que en el grupo experimental hubo dos pacientes con falso trabajo de parto y tres con la misma condición en el convencional, que constituyeron criterio de salida, se realizó el análisis por intención de tratar a la variable principal: tiempo para iniciar la fase activa, en sus respectivos grupos. De

ahí se derivó que no hubo influencia para modificar los resultados y que se obtuvo la misma diferencia significativa (0,000).

Considerando los prototipos de parto disfuncional, en las alteraciones por prolongación (tabla 10), la fase activa prolongada se presentó en 1,8 % de las gestantes del grupo experimental, comparado con 14,1 % de las del convencional; variable que en el modelo estuvo asociada con alta significación a variedades posteriores y grupos. El descenso se prolongó apenas en 0,9 y 1,0 % de las grávidas del primer y segundo grupo, respectivamente.

Por otra parte, entre los trastornos por detención, el más frecuente fue la detención secundaria de la dilatación, representada por 0,3 % en el grupo experimental y 7,2 % en el grupo convencional, presentando asociación muy significativa al contrastar el modelo con estrechez pélvica y grupos. El descenso se detuvo en 1,2 % de las incluidas en el grupo experimental y 4,9 % de las contempladas en el convencional; pero al correr el modelo tuvo relación muy significativa con los grupos, aunque menos acentuadamente que la estrechez pélvica y las variedades posteriores. Chelmow ¹⁴ encontró que la fase latente prolongada se asoció con detención del descenso y otras anomalías en 20 %, mientras la detención secundaria de la dilatación se produjo en 30 % de sus pacientes. Impey ¹⁴³ y Boylan ¹⁴⁴ acudieron al tratamiento activo de la fase latente del trabajo de parto con rotura de membranas y uso de oxitocina, de donde se derivó un significativo acortamiento de dicha fase, pero sin efectos sobre la fase activa del trabajo de parto. Ese resultado se diferencia del correspondiente a esta investigación, donde se demuestra la superioridad del protocolo empleado con misoprostol, caracterizado por un efecto protector del grupo experimental sobre algunas formas clínicas de parto disfuncional. ¹⁴⁵

En el grupo experimental (tabla 11 y figura 13), 94,2 % de los partos fueron eutócicos; y en el convencional, 71,2 %. La cesárea se ejecutó en 3,7 % del primer grupo y 19,3 % del segundo, mientras que el parto instrumentado se realizó en 2,1 y 9,5 %, respectivamente, lo cual evidenció una asociación muy significativa entre los grupos y la variable estudiada.

Ya se ha dicho que no hay trabajos de referencia en la literatura médica para comparar nuestros resultados, pero podemos aproximarnos a algunas interpretaciones, si partimos de los publicados sobre la utilización del misoprostol en la inducción y la incidencia de cesárea, que devienen bastante controvertidos, la mayoría de los autores opinan que disminuye el número de operaciones de ese tipo a ejecutar, entre los cuales pueden citarse: Puga,⁶⁶ Wing,¹¹⁸ Nápoles,¹⁴⁶ Aquino,¹⁴⁷ Da Graca¹⁴⁸ y Saleem.¹⁴⁹

Una posible explicación para los diferentes porcentajes de cesáreas puede basarse en los diversos protocolos para tratar la hiperestimulación, recurrir tempranamente a dicho acto quirúrgico para resolver esta eventualidad, así como utilizar variadas dosis e intervalos en su administración. Se ha señalado una posible reducción de hasta 48 % en el parto por esa vía. En su artículo sobre misoprostol en la inducción y conducción de la fase latente, Nápoles¹²⁷ da a conocer que su empleo influyó en el descenso de las cifras de cesáreas a 12,5 % entre los años 2000 – 2005.

El cérvix inmaduro puede elevar el indicador de cesárea de 25 - 40 %. Si tenemos en cuenta que la inmadurez cervical fue la causa principal de la fase latente prolongada en el estudio descriptivo, pudiera interpretarse que los efectos selectivos del misoprostol sobre el cuello inmaduro tendieron a propiciar un indicador bajo de cesáreas en el grupo experimental; valoración que coincide con

los resultados de múltiples autores, pero usando misoprostol en el proceso inductivo.¹⁵⁰⁻¹⁶⁷ Al respecto, Andresen¹⁶⁸ logró disminuir la frecuencia de parto instrumentado con la administración de esta prostaglandina.

En relación con las indicaciones de cesárea, la desproporción cefalopélvica fue la causa más frecuente: 29,2 y 70,8 % en los grupos experimental y convencional, respectivamente (tabla 12); sin embargo, al correr el modelo multivariable no tuvo relación alguna con los grupos, lo cual demuestra que la evolución de la fase latente no está vinculada con la indicación de ese acto operatorio.

El sufrimiento fetal se presentó en 13,6 % de las integrantes del primer grupo y en 86,4 % de las del segundo, de modo que al correr el modelo de regresión logística multivariable se halló una relación altamente significativa con respecto a los grupos, pero con efecto protector en el experimental.

El meconio intenso devino únicamente como prescripción de cesárea en el grupo convencional (100 %), asociado muy significativamente solo con los grupos, por lo que no entró en el análisis multivariado y evidenció un efecto protector en el experimental.

La dilatación estacionaria y el síndrome de infección del líquido amniótico se produjeron en igual proporción: 14,3 y 85,7 % en los grupos experimental y convencional, respectivamente, lo cual no alcanzó significación en ambas indicaciones al correr el modelo univariable, por la baja frecuencia con que se presentaron; pero mostró un predominio en el convencional, que sí consideramos tuvo significación clínica. Szezesny,¹⁶⁹ al emplear misoprostol para la maduración cervical y aplicar el método de regresión lineal, demostró que el estado del cuello fue la única variable independiente como predictora de la operación.

Las cesáreas por instrumentación fallida y trastornos de la dinámica muscular se presentaron solo en el grupo convencional, con muy baja frecuencia.

En esta investigación, 16 pacientes (27,1 %) del grupo convencional tuvieron indicación de cesárea durante la fase latente, con los siguientes diagnósticos: sufrimiento fetal, trastorno de la dinámica muscular uterina y síndrome de infección del líquido amniótico, lo cual no ocurrió en el experimental.

El criterio manejado con anterioridad por Friedman ¹⁵ de que la fase latente prolongada no constituía indicación de cesárea, se relaciona con el planteamiento de que esta era inocua, pues no repercutía sobre la morbilidad y mortalidad perinatales. Ello no fue esclarecido hasta la publicación del proyecto colaborativo perinatal, donde esta entidad se relacionó con un resultado perinatal adverso.¹⁰⁸

Una consideración defendida por nosotros, es que cuando se ha cumplido el protocolo de atención en la distocia de fase latente y no se alcanza la fase activa, aunque de manera excepcional, la cesárea estaría indicada con el diagnóstico de fase latente prolongada persistente para evitar que se intervenga con otras indicaciones relacionadas con complicaciones maternoperinatales.

La OMS aprueba la indicación de cesárea para la fase latente prolongada después del fracaso del protocolo propuesto con tratamiento activo.⁷

Los recién nacidos que pesaron entre 2 000 y 2 499 g, considerados como niños con bajo peso, se correspondieron en esta serie con la categoría de crecimiento intrauterino retardado y se presentaron en 1,2 y 2,0 % de los grupos experimental y convencional, respectivamente. Los macrosómicos se presentaron en 2,2 % del primer grupo y 3,3 % del segundo (tabla 13 y figura 14).

Los pesos promedios, que fueron de 3 307 g en el grupo experimental y 3 268 g en el convencional, por comparación de medias revelaron homogeneidad entre

ambos grupos. Nos referimos a los pesos extremos, considerando los criterios de inclusión para este ensayo, donde se evaluó el bienestar fetal por la biometría funcional, pues la anatómica, como expresión de retardo del crecimiento intrauterino, no constituye una contraindicación para el uso del misoprostol, de acuerdo con Puga⁶⁶ y Dede.¹⁷⁰

En esta investigación, entre los criterios de inclusión se tuvo en cuenta el peso fetal hasta 4 000 g, en concordancia con algunos autores, que lo contemplaron en el proceso de inducción, tales como Studart¹³⁸ y Aquino;¹⁴⁷ sin embargo, Casagrandi¹³¹ admite la condición de peso máximo para el uso de misoprostol hasta 4 500 g. En este estudio, la valoración ponderal por la clínica y ecografía mostró buena precisión, pues los productos que alcanzaron 4 000 g y más, nacieron con poca frecuencia.

Según las características del líquido amniótico, el claro se constató en 77,7 % de las pacientes del grupo experimental, comparado con 53,1 % en el convencional; en correspondencia, el líquido meconial se observó en 22,0 % de las del primero y 43,3 % de las del segundo. El líquido caliente, fétido o ambos se identificó en 0,3 y 3,6 % de uno y otro, respectivamente. Tal distribución evidencia asociación significativa de esta variable con los grupos (tabla 14 y figura 15).

Numerosos razonamientos pueden dar crédito al predominio de líquido meconial en el grupo convencional, entre ellos: mayor duración de las fases latente y activa, primacía de distocias en esta fase, además de presentarse 59,7 % de pacientes de este grupo en las cuales se utilizó oxitocina durante la fase latente del trabajo de parto y un mayor uso del elemento conductor en fase activa, dado por 37,7 % en el grupo convencional y 7,3 % en el experimental.

Por otro lado, se acepta la relación entre el empleo de misoprostol y la incidencia

aumentada de meconio, relacionado con la presencia de una pequeña fracción de aceite ricino en la prostaglandina; pero es poco probable que esa pequeña cantidad de aceite ricino hidrogenado, contenido en las tabletas de misoprostol, haya tenido algún efecto farmacológico.

A nuestro entender, los regímenes de dosis bajas de misoprostol utilizados en nuestro ensayo influyeron en una menor aparición de meconio en el grupo experimental, si tomamos en cuenta una relación directa entre estos dos elementos. Hofmeyr ⁴⁶ divulga en un metaanálisis donde se comparan regímenes de dosis bajas *versus* dosis altas, que no hubo diferencias en cuanto a la existencia de meconio. En contraposición, Wing ¹¹⁸ señala una disminución en la presencia de meconio con el uso de misoprostol, al administrar dosis de 25 µg para inducir el parto, como también manifiestan Gregson, ¹⁷¹ Van Gemund, ¹⁷² Eroglu ¹⁷³ y Tobowei, ¹⁷⁴ entre otros.

En cuanto a la morbilidad materna, el agotamiento se presentó en el grupo experimental en 3,4 % distribuidos en las categorías grado I y II en 3,1 y 0,3 % de las pacientes, comparado con 3,9, 1,3 y 2,0 % en las categorías I, II y III, respectivamente, para un total de 7,2 % en el grupo convencional (tabla 15). Ello evidenció que además de ser más frecuente, también en este grupo aparecieron las formas más severas, si bien cuando se corrió el modelo multivariable se encontró una relación significativa con los grupos y un efecto protector en el experimental.

Los beneficios obtenidos en este grupo están dados por una reducción del tiempo de fase latente, de fase activa y de las anormalidades en esta última, todo lo cual disminuye la energía gastable en el trabajo de parto en sentido general, así como para el motor del parto.

Driscoll ²³ recomienda un protocolo de manejo activo con vista a disminuir el agotamiento materno y la deshidratación.

El síndrome de infección del líquido amniótico se presentó en 0,3 % del grupo experimental y 7,2 % del convencional, en el primero como infección ovular, mientras que en el segundo 33,3 % tuvo la categoría de corioamnionitis; cuando se corrió el modelo de regresión logística multivariable, solo tuvo relación muy significativa con los grupos y particular protección para el experimental. Estos efectos beneficiosos se relacionan con los comentarios emitidos en párrafos anteriores y además con una reducción de los tiempos promedios de rotura de las membranas: 4,6 horas en el grupo experimental y 7,7 horas en el convencional, con diferencia significativa. La presencia de corioamnionitis asociada a fase latente prolongada ha sido planteada por Simon ⁷³ y Bailit. ⁹⁶

La endometritis se diagnosticó en 0,6 % de las pacientes del grupo experimental y 5,6 % del convencional. Al correr el modelo de regresión logística multivariable se evidenció una relación muy significativa con los grupos, mostrando un efecto protector para el experimental, en lo cual influyeron los elementos ya señalados para las otras variables; pero además, de forma relevante, la reducción del indicador cesárea. Según Gibbs, ¹⁰⁷ esta operación es el factor predisponente más importante vinculado con la aparición de endometritis. Maghoma ¹⁶ asoció la fase latente prolongada a la endometritis en 21 % y, de ello, 12 % tuvo que ver con la cesárea. Chelmow ¹⁴ informa que la infección materna no fue altamente significativa después de controlar el modo del parto.

La hemorragia se produjo en 1,5 y 2,3 % en los grupos experimental y convencional, respectivamente, en las categorías moderada y severa de forma similar. Esta complicación por su baja frecuencia no entró en el modelo

multivariable. Esquemas de misoprostol a dosis acumulativas y por varios días (iterativos) como los de Borré,⁶⁴ predisponen más a la hemorragia que los esquemas a bajas dosis y no iterativos, que actúan preferentemente sobre los glucosaminoglicanos en el cuello uterino, ejerciendo un efecto protector para la hemorragia.

La fiebre sin relación con el síndrome de infección ovular fue muy baja: apenas 0,6 % en ambos grupos, por lo que no entró en el modelo multivariable. Cuando el misoprostol es empleado a bajas dosis no actúa sobre el centro termorregulador. La deshidratación con igual periodicidad solo se presentó en el grupo convencional en la categoría de moderada. El uso de misoprostol en el grupo experimental redujo los diferentes intervalos del trabajo de parto, lo cual ejerció un impacto en la disminución de las complicaciones maternas, similar a lo obtenido en el proceso de inducción con el empleo de este medicamento.¹⁷⁵⁻¹⁸⁴

En relación con la morbilidad neonatal, la depresión al nacer se presentó en 0,9 % de las pacientes del grupo experimental en la condición de leve y en las del convencional en 3,3, 2,6 y 1,3 % para las categorías leve, moderada y severa, con un total de 7,2 %, mostrando mayor intensidad del trastorno, estableciéndose una relación altamente significativa solo con los grupos y un efecto protector para el experimental (tabla 16). El proyecto perinatal colaborativo realizado de 1958 - 1965,¹⁰⁸ demostró efectos adversos de la fase latente prolongada sobre el recién nacido, consistentes en un aumento del índice de Apgar bajo al primer y quinto minutos, ya comentados en el capítulo anterior. La baja dosis de misoprostol ha sido relacionada con mejoría en los puntajes de Apgar (Feitosa,¹²⁸ Casagrandi,¹³¹ Aquino¹⁴⁷). Se reitera que no existen trabajos en la literatura para comparar estos resultados.

La sepsis precoz en el recién nacido se produjo en 0,3 % del grupo experimental y 3,3 % del convencional. Esta variable no entró en el modelo multivariable y solo se asoció muy significativamente con los grupos, revelando un efecto protector para el grupo experimental. En estos resultados reviste importancia el hecho de que hubo una alta correspondencia con las complicaciones sépticas en la madre, pues en 50 % de los recién nacidos con sepsis precoz se asoció el síndrome de infección de líquido amniótico. Otros elementos relacionados con la mayor incidencia de sepsis precoz en los neonatos en el grupo convencional, se imbrican con mayor tiempo de fase latente, presencia de distocia en la fase activa, así como mayor ocurrencia de asfixia, broncoaspiración de meconio y depresión, que pueden también aumentar el intervencionismo. El tiempo de rotura de membranas fue mayor en el grupo convencional, lo cual también favoreció la aparición de sepsis precoz en el recién nacido.

El *distress* respiratorio tipo II del recién nacido se presentó en 0,9 % del grupo experimental y 4,6 % del convencional, fundado en una relación significativa con los grupos y un efecto protector para el experimental al correr el modelo. Recibió ventilación el 1,9 % de los neonatos del grupo convencional, beneficiado el experimental con el empleo de misoprostol donde no se empleó este proceder, teniendo en cuenta que ese efecto provechoso ya había sido señalado por Hofmeyr,⁶⁵ Wing,¹¹⁸ van Gemund¹⁷² y Zeteroglu¹⁸⁵ cuando utilizaban la dosis de 25 µg en el procedimiento de inducción.

La asfixia y encefalopatía hipóxica isquémica (leve y moderada) se observaron solo en 1,3 % del convencional; sin embargo, por la baja frecuencia de esta variable, no se halló significación alguna, aunque atribuimos significación clínica a su presentación, teniendo en cuenta que en nuestro país se trabaja con

propósitos muy bajos para este indicador, si bien hubo un efecto protector en el grupo experimental, donde no aparecieron estas entidades. Ramsey ¹⁸⁶ señala la necesidad de monitorización cardíaca para mejorar la observación, pues se especula la disminución de los mecanismos adaptativos para resistir la hipoxia cuando se emplea misoprostol. El proyecto colaborativo perinatal ¹⁰⁸ siguió a los recién nacidos por 10 años y demostró una relación de la fase latente prolongada con trastornos motores, auditivos, visuales y del lenguaje, así como un desarrollo neurológico anormal.

La broncoaspiración de líquido amniótico meconial se produjo en 0,9 % del grupo experimental y 2,9 del convencional; en 33,3 % de los neonatos la forma clínica de presentación fue la grave, comparada con la de carácter leve en el experimental, no entrando en el modelo por su baja frecuencia. La baja dosis de misoprostol se ha asociado a la poca frecuencia de meconio y broncoaspiración, señalado en el proceso inductivo por Hofmeyr, ⁴⁶ Wing ¹¹⁸ y Ovolabi. ¹⁷⁷

En esta investigación no hubo muerte fetal ni neonatal, lo cual pudiera explicarse por la ejecución de las buenas prácticas clínicas desarrolladas en el ensayo clínico.

Los neonatos ingresados en la unidad de cuidados intensivos tuvieron una estadía promedio de 3,5 y 6,4 días en el grupo experimental y convencional, respectivamente. La disminución de los ingresos cuando se emplean dosis bajas de misoprostol ha sido planteada por Hofmeyr, ⁴⁶ van Gemund ¹⁷² y Ovolabi. ¹⁷⁷

En la morbilidad materna relacionada con los niveles de riesgo (tabla 17), el agotamiento materno se presentó predominantemente en los niveles IIIB del grupo experimental y en el IIIA del convencional. En la hemorragia por atonía uterina prevaleció el nivel IIIA en ambos grupos; sin embargo, el síndrome de

infección del líquido amniótico y la endometritis preponderaron en el IIIB, por lo que este nivel de riesgo se relacionó con las complicaciones sépticas. Pudiera interpretarse que la presencia de enfermedades durante la prolongación de la fase latente, añadiría un componente de inmunodepresión a las condiciones ya establecidas en dicha fase para la ocurrencia de un proceso séptico.¹⁸⁷

Al relacionar la morbilidad neonatal con los niveles de riesgo, primaron casi todas, tanto en el grupo experimental como en el convencional en el nivel IIIB, lo cual fue llamativo a nuestro juicio; pero a su vez la subdivisión de las complicaciones por niveles hizo que disminuyera su frecuencia y no alcanzaran significación estadística, aunque sí importancia clínica (tabla 18). Bakke¹²⁰ sustenta que es esencial saber interpretar que no todo lo que tiene significación estadística, posee significación clínica y que en ocasiones sin la primera hay que saber encontrar el valor de la segunda.

Sokol⁹ planteó que la fase latente prolongada es algo así como una prueba de esfuerzo ampliada para el feto, que puede incluso exacerbarse si por afecciones existentes, se compromete la reserva o el estado fetal; por tanto, de ello inferimos que la presencia de procesos morbosos durante la fase latente prolongada, tuvo una importancia clínica relacionada con el resultado perinatal, pero estos hallazgos no son concluyentes.

Al analizar la frecuencia de aparición de las reacciones adversas en el estudio (tabla 19 y figura 16), se obtuvo que en el grupo convencional predominó la somnolencia (73,1 %); cifra elevada y que dificultó el enmascaramiento, por ser además un efecto fácilmente identificable. Al aplicar el algoritmo de la FDA para la relación de causalidad con el fármaco, se clasificó esta reacción como posible; de acuerdo con la intensidad como ligera.

Los vértigos, la desorientación y la cefalea se produjeron en 8,5, 1,6 y 1,6 %, respectivamente, y fueron clasificados también como posibles y ligeros.

En el grupo experimental se presentó 5,5 % de taquisistolia, comparado con 5,2 % en el convencional, en tanto la hiperestimulación representó 2,1 % en el primero y 2,0 % en el segundo, si bien fueron eliminadas en algunos casos al suspender el medicamento y en otros con el empleo de tocolíticos, sin efectos indeseables en el recién nacido. Por otra parte, fueron clasificadas como posibles por la relación de causalidad con el fármaco y como ligeras y moderadas sobre la base de su intensidad. Conviene acentuar que las reacciones producidas por el misoprostol se relacionan: con la vía de administración, la dosis y los intervalos escogidos.

En cuanto a la vía de administración, la mayoría de los efectos adversos de esas prostaglandinas aparecen en el aparato gastrointestinal cuando es administrado por vía oral; reacciones desfavorables que no ocurrieron en nuestra serie, pues se empleó la vía vaginal, que es la menos propicia para que estas se manifiesten. Sin embargo, conociéndose las acciones del misoprostol como útero-estimulante, su efecto negativo más perseguido por la comunidad médica está relacionado con el exceso de actividad uterina.⁶⁵⁻⁶⁷

El rango de estos efectos adversos recogido en la bibliografía fue, inicialmente, de 11 - 70 % para la taquisistolia y de 6 - 11 % para la hiperestimulación, tomando en cuenta que la mayoría de los trabajos iniciales se basaron en protocolos con 50 µg o más y en intervalos cortos.⁶⁶ Wing¹¹⁸ sostuvo que la hiperestimulación uterina se reducía con dosis de misoprostol de 25 µg en períodos de 3 - 6 horas por vía vaginal. Con igual dosificación, Mullin¹⁸⁸ tuvo 8 % de taquisistolia con intervalos de 4 horas, mientras que Casagrandi¹³¹ y Aquino,¹⁴⁷ 23,2 y 25,7 %,

respectivamente, que estuvieron relacionados, en nuestra opinión, con intervalos de administración cada 3 - 4 horas. Por el contrario, la hiperestimulación se presentó en 2,8 y 3,0 % de las casuísticas de los mismos autores; resultados muy similares a los nuestros. Tedesco⁶² señala 5 % de hiperestimulación y Capilla⁵⁰ 7,2 %, en intervalos de 6 y 3 horas, respectivamente, resultados muy difíciles de homologar. Hofmeyr,¹³³ en una revisión de Cochrane del 2006, donde se compararon dosificaciones de misoprostol de 25 y 50 µg entre sí, informó la ocurrencia de menos hiperestimulación con alteración de la frecuencia cardíaca fetal e hiperestimulación sin alteración de esta última al utilizar dosis bajas, con RR de 0,50 y un intervalo de confianza de 95 %, de donde concluyó que las dosis bajas implican igual riesgo de hiperestimulación que el atribuido a los métodos de inducción convencionales.^{189 - 191}

La ACOG recomienda 25 µg cada 3 - 6 horas; la AAFP, también 25 µg como la dosis segura, en concordancia con los criterios mayoritarios de la comunidad médica internacional.¹³⁵

La valoración de los criterios de éxito y fracaso con respecto a la calidad de la atención (tabla 20), permitió hacer comentarios finales sobre el comportamiento de los grupos comparados en esta investigación. El tiempo de fase latente se redujo de forma altamente significativa en el grupo experimental con tiempo promedio de 11,7 horas en relación con 26,1 en el convencional, así como también el tiempo promedio para iniciar la fase activa en el primero fue 3,7 horas, en contraste con 8,4 del segundo con diferencia altamente significativa. Esta fue la principal variable a responder, pues en la hipótesis formulada se planteó reducir el tiempo para pasar a fase activa con la nueva intervención, el TANIE. Estos resultados acreditan el beneficio obtenido cuando se utiliza el misoprostol en la

fase latente cuando no se ha llegado a fase activa en ocho horas, considerando que el principio básico de esta terapéutica es actuar sobre la causa.

En los prototipos de parto disfuncional, tanto la fase activa prolongada con 1,8 % y la detención secundaria de la dilatación en 0,3 % del grupo experimental, presentaron una frecuencia baja en relación al 14,1 y 7,2 % del grupo convencional, respectivamente; de igual forma, decreció el número de cesáreas en el grupo experimental en 3,7 % comparado al 19,3 del convencional, evidenciando el efecto protector del TANIE. Precisamente, la tendencia actual señalada por expertos está dirigida a disminuir el indicador de esta intervención, en las categorías de distocias y cesáreas repetidas.¹⁹²

Un elemento a tener en cuenta fue el impacto de la intervención en el grupo experimental con respecto al descenso en la morbilidad materna y neonatal, que propició en esta última una reducción de la estadía en la unidad de cuidados intensivos y del intervencionismo. La utilización de mederol proporcionó que solo 40,3 % de las gestantes pasaran a fase activa en el grupo convencional y 59,7 % necesitaron oxitocina en fase latente constituyendo criterio de fracaso comparado con las grávidas del experimental, donde todas ellas pasaron a la fase activa con el uso del misoprostol. Estos resultados aseveran el criterio de que el misoprostol es la prostaglandina más usada y aceptada en ginecoobstetricia.¹⁹³

4.1 Cromatografía

En una columna de fase reversa C-18 se analizaron 50 muestras de plasma neonatal y 50 de calostro materno, después de habersele administrado a la madre 25 µg de misoprostol para tratar la fase latente prolongada del trabajo de parto y que tuvieron su parto en las primeras seis horas de administrado el medicamento, partiendo del conocimiento de su actividad plasmática en este tiempo cuando se

administra por vía vaginal. En este estudio no se pretendió validar un nuevo método farmacocinético ni someter a prueba los ya conocidos, teniendo en cuenta las limitaciones en el recién nacido como grupo vulnerable, según establece el registro federal estadounidense: la intención fue realizar un análisis cualitativo que definiera un rango de seguridad para demostrar la ausencia del misoprostol en sangre neonatal o calostro materno.

4.1.1 Estandarización del método cromatográfico

Como paso previo al análisis cualitativo se estandarizó el método cromatográfico, evaluación que permitió identificar las fracciones derivadas del misoprostol, así como las condiciones de corrida óptimas para reconocerlas. Se probaron todos los solventes empleados (agua, metanol, acetonitrilo y sus mezclas) y se obtuvieron líneas bases completamente limpias; también se valoraron diferentes elementos participantes en la preparación de la muestra y corrida (solvente utilizado para disolver la muestra, temperatura de la columna, velocidad de flujo y otras).

4.1.2 Resultados y discusión

La figura 17 representa el cromatograma típico obtenido a partir de un patrón de misoprostol. La disolución de una tableta de prostaglandina sintética con acetonitrilo produjo un extracto del principio activo y los agregados, que fue inyectado en el cromatógrafo luego de una filtración para eliminar partículas existentes en la solución. El primer pico del cromatograma se relaciona con los agregados presentes en un tiempo de retención menor de dos minutos; pero el segundo y tercero a los 3 y 5,3 minutos, respectivamente, con los componentes del comprimido. El segundo pico tiene el tiempo de retención informado para el ácido misoprostico en algunos estudios farmacocinéticos y puede producirse por oxidación de la prostaglandina; ^{194,195} pero el último está vinculado con la

concentración del misoprostol, que al ser mayor, es el idóneo para evaluar la presencia de derivados de la tableta en plasma u otro fluido biológico. El patrón de concentración mínima correspondió a 0,25 µg/ml de misoprostol.

La composición química de la tableta y la estructura de los agregantes empleados en la formulación, así como la forma de preparación de la muestra en extracción orgánica, hacen poco probable la relación de estos picos con la presencia de celulosa, almidones, talco u otras sustancias utilizadas como compactantes. Los patrones preparados en plasma neonatal permiten sugerir que una cierta cantidad de la sustancia detectada parece enlazarse con compuestos plasmáticos, como puede inferirse de la cuantificación de áreas totales. Al igual que en las muestras disueltas en acetonitrilo, determinados procesos de oxidación (quizás generados enzimáticamente) incrementan el nivel del segundo pico y confirman la relación existente entre este y la concentración de misoprostol cuantificada en el tercer pico (figura 18); hecho revelador de que el segundo pico está químicamente relacionado con el tercero.

En la figura 19a aparece trazada una curva de concentración *versus* área, de referencia para cuatro valores de concentración, obtenida en este estudio. El límite de detección estimado de acuerdo con la recta de regresión es de 1,8 ng/ml. La linealidad se considera adecuada, al comunicarse un R^2 de 0,99; y aunque los objetivos de este ensayo no persiguieron estudiar la farmacocinética del producto sobre el neonato, la curva de concentración es útil para formular conclusiones al respecto. Estos valores se utilizaron previamente como límite de seguridad para detectar el misoprostol en plasma.

En la figura 19b se observa una expansión del rango de sensibilidad entre 5 - 500 pg/ml, cercano al punto de seguridad (700 pg/ml), evaluación que permitió mayor

certeza a los cromatogramas en plasma neonatal y calostro materno para evaluar la ausencia de derivados del misoprostol, con una linealidad de un R^2 de 0,999. En el anexo 21 se dan valores y equivalencias para facilitar su comprensión.

Cecatti²⁴ y Bydegman¹⁹⁶ comunican que el misoprostol alcanza su concentración máxima en plasma materno entre los 12,5 - 120 minutos, en dependencia de la vía de administración empleada; sin embargo, los autores de esos artículos no han investigado otras variantes como el plasma neonatal y el calostro materno, pues los estudios realizados en este último se han llevado a cabo con dosis altas administradas para tratar complicaciones hemorrágicas del parto, pero no cuando se utilizan dosis bajas. Vogel¹⁹⁷ comparó la farmacocinética de 200 μg de misoprostol por vía oral con 250 μg de metilergometrina en la leche humana; después de haber usado estos medicamentos, demostró que las concentraciones del misoprostol eran solo $\frac{1}{3}$ de las que se producían con la metilergometrina y se eliminaban más rápidamente, siendo el recién nacido menos expuesto a su acción. Andel-Aleen¹⁹⁸ probó que en la madre el misoprostol pasa a la leche en condiciones muchísimo más bajas que en la sangre y que se encuentra en niveles del límite de detección cinco horas después de su administración oral, por lo que debe suspenderse la lactancia por un período de seis horas cuando se usa el misoprostol en dosis altas para combatir la hemorragia posparto.

Sin embargo, estos estudios se han visto limitado en relación con el neonato por razones de seguridad; la elevada solubilidad de las prostaglandinas permite suponer que pudiera presentarse en plasma del recién nacido en determinadas cantidades. Si tenemos en cuenta el volumen plasmático neonatal y las condiciones fisiológicas, podría obtenerse una determinada concentración del medicamento; por consiguiente, se consideró oportuno evaluar, dentro de un

rango de seguridad, la ausencia del misoprostol en plasma neonatal y calostro humano. La volemia de un neonato de 3 kg de peso puede estimarse en 255 ml. El paso de 459 ng de misoprostol al feto (dosis 54 veces menor que la concentración utilizada en el estudio) puede proporcionar una concentración equivalente a 1,8 ng/ml, capaz de acumularse en el recién nacido si las condiciones de excreción no son las más adecuadas. Inicialmente, esa cantidad fue prefijada como límite de seguridad para el estudio, pero luego al mejorar el rango de sensibilidad, se fijó en 700 pg/ml.

4.1.3 Resultados de la muestra de plasma

Las muestras procedentes del plasma neonatal y calostro humano no presentaron señales cuantificables por integración en los tiempos de retención esperados para el misoprostol y sus derivados. La figura 20 contiene algunos ejemplos de los cromatogramas analizados. Si retomamos la figura 18, se pueden observar las muestras de plasma neonatal cuando se adicionó experimentalmente el misoprostol, en la que se detecta la señal correspondiente y se demuestra la consistencia del estudio.

La farmacocinética del misoprostol ha sido ampliamente investigada en la gestante en diferentes indicaciones, concentración y vías de administración.^{24,196}

Numerosos trabajos de farmacocinética en la madre,^{24,199} donde se ha usado el misoprostol por vías oral, vaginal, sublingual, rectal y bucal, en distintas dosis, incluso con polímero de hidrogel para liberación lenta, han proporcionado información suficiente.

La carencia de estudios previos sobre el compartimiento fetal o su presencia en el recién nacido, impide tener puntos de referencia sobre el particular; de igual

manera, tampoco se ha publicado información concerniente al hallazgo de misoprostol en calostro materno cuando se ha empleado en bajas dosis.

Del misoprostol, sus dosis más frecuentes oscilan entre 25 - 100 µg en preinducción e inducción del parto por vía vaginal; valores que se corresponden con una concentración máxima en la madre de 4,5 - 17,8 ng/ml en una gestante de 70 kg de peso con volemia de 5 600 ml.²⁰⁰⁻²⁰³ La dosis utilizada en este ensayo fue la mínima en ese rango.

Se conoce, por estudios de farmacocinética, que cuando el misoprostol se administra por vía vaginal, permanece elevado en el plasma materno hasta seis horas; sin embargo, en este caso no fue posible encontrar vestigios del misoprostol o sus derivados en el plasma neonatal, lo cual permite suponer que si el compuesto pasa al feto, sigue una farmacocinética equivalente a la del compartimiento plasmático materno y no se produce acumulación neonatal, de donde se puede concluir que en las condiciones de administración establecidas en el estudio, los datos obtenidos por cromatografía muestran que la dosis empleada es segura para el recién nacido.

Paralelamente, estos neonatos fueron atendidos por un equipo calificado de neonatólogos, cuyos integrantes observaron estrictamente a los niños desde el punto de vista clínico y mediante hemoquímica, durante un período de 72 horas, incluidos un examen físico minucioso y una atención especial a los sistemas hematológico, digestivo y neurológico, sin que se detectara complicación alguna relacionada con el uso del misoprostol. Ello puso de manifiesto que la administración del fármaco en dosis de 25 µg fue segura para el neonato, lo cual, además de haberse correspondido con el resultado de la cromatografía, revalida la utilidad del método.²⁰⁴

Teniendo en cuenta el análisis realizado podemos arribar a las siguientes conclusiones:

Los resultados de este capítulo confirman, en términos de eficacia, la superioridad del tratamiento activo no invasivo de base etiológica sobre la terapéutica convencional, dada por una reducción del tiempo para iniciar fase activa y un efecto protector en el grupo experimental para las distocias y los resultados maternoperinatales adversos, mostrando además ser seguro al no identificarse misoprostol en plasma neonatal y calostro materno, lo cual demuestra su utilidad en una nueva indicación: la fase latente prolongada del trabajo de parto.

Tabla 1. Pacientes según edad materna y grupos de estudio

Edad materna (en años)	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de 20	59	18,0	36	11,8	95	15,0
20-24	113	34,5	80	26,2	193	30,5
25-29	82	25,1	108	35,4	190	30,1
30-34	58	17,7	56	18,4	114	18,1
35-39	15	4,6	25	8,2	40	6,3
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica \bar{X} = 24,7 años
DE: 5,6

\bar{X} = 26,0 años
DE: 5,5

p=0,002

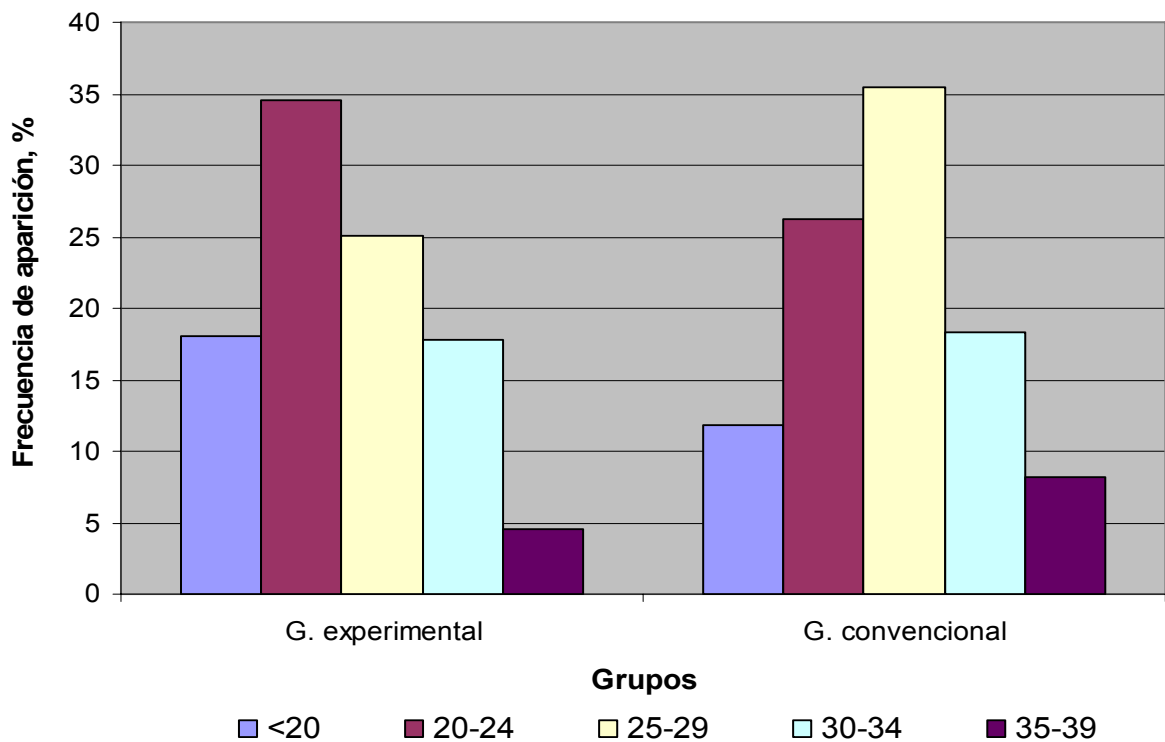


Figura 1. Pacientes según edad materna y grupos de estudio
Fuente: Tabla 1

Tabla 2. Pacientes según edad gestacional y grupos de estudio

Edad gestacional (en semanas)	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
37- 38	56	17,1	64	21,0	120	19,0
39- 40	189	57,8	143	46,9	332	52,5
41- 42	82	25,1	98	32,1	180	28,5
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

\bar{X} = 40,2 semanas
DE: 1,1

\bar{X} = 40,1 semanas
DE: 2,4

p=0,7

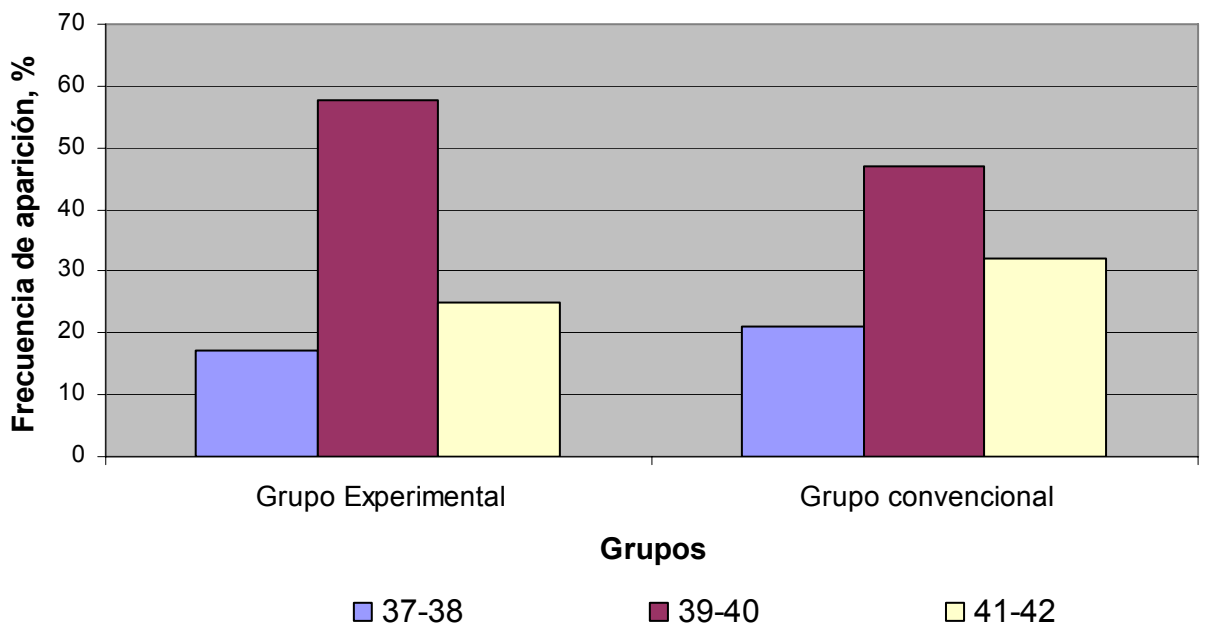


Figura 2. Pacientes según edad gestacional y grupos de estudio
Fuente: Tabla 2

Tabla 3. Pacientes según paridad y grupos de estudio

Paridad	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nulíparas	213	65,1	186	61,0	399	63,1
Con parto previo	114	34,9	119	39,0	233	36,9
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

p = 0,32

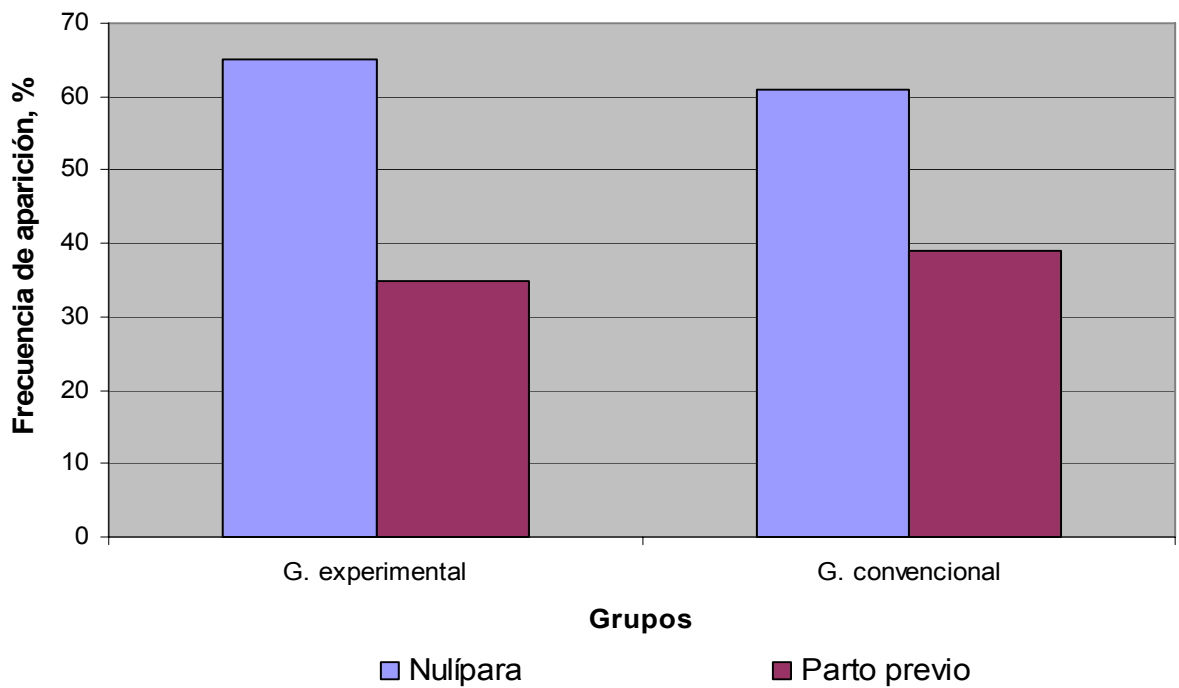


Figura 3. Pacientes según paridad y grupos de estudio
Fuente: Tabla 3

Tabla 4. Pacientes según test de madurez cervical y grupos de estudio

Test de madurez cervical	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
5	50	15,3	36	11,8	86	13,6
6	181	55,3	196	64,3	377	59,7
7	68	20,8	65	21,3	133	21,0
8	28	8,6	8	2,6	36	5,7
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

$\bar{X} = 6,2$
DE: 0,8

$\bar{X} = 6,1$
DE: 0,4

p=0,4

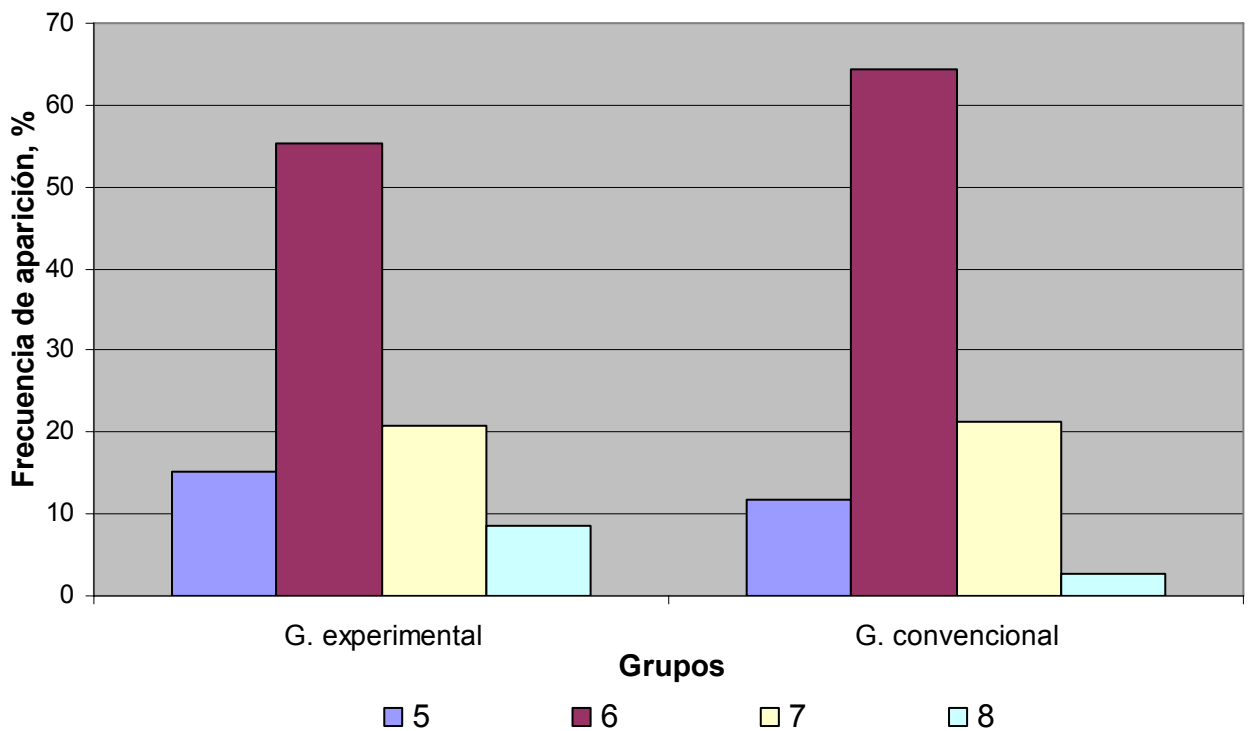


Figura 4. Pacientes según test de madurez cervical y grupos de estudio
Fuente: Tabla 4

Tabla 5. Niveles de riesgo de fase latente prolongada según grupos de estudio

Niveles de riesgo	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
III A	237	72,5	221	72,5	458	72,5
III B	90	27,5	84	27,5	174	27,5
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

p =1

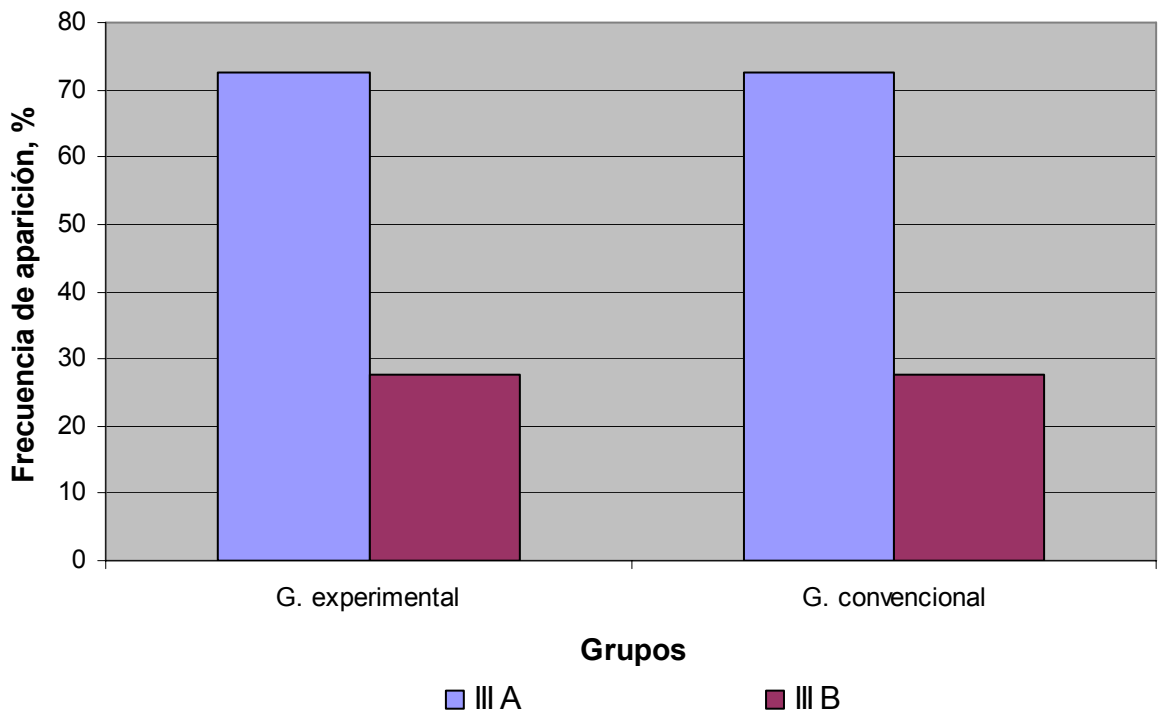


Figura 5. Niveles de riesgo de fase latente prolongada según grupos de estudio
Fuente: Tabla 5

Tabla 6. Momento de rotura de las membranas según grupos de estudio

Momento de rotura de las membranas	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No	%	No	%	No	%
Antes de la fase latente	13	4,0	15	4,9	28	4,4
En fase latente	59	18,0	105	34,4	164	26,0
En fase activa	255	78,0	185	60,7	440	69,6
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

p = 0,000

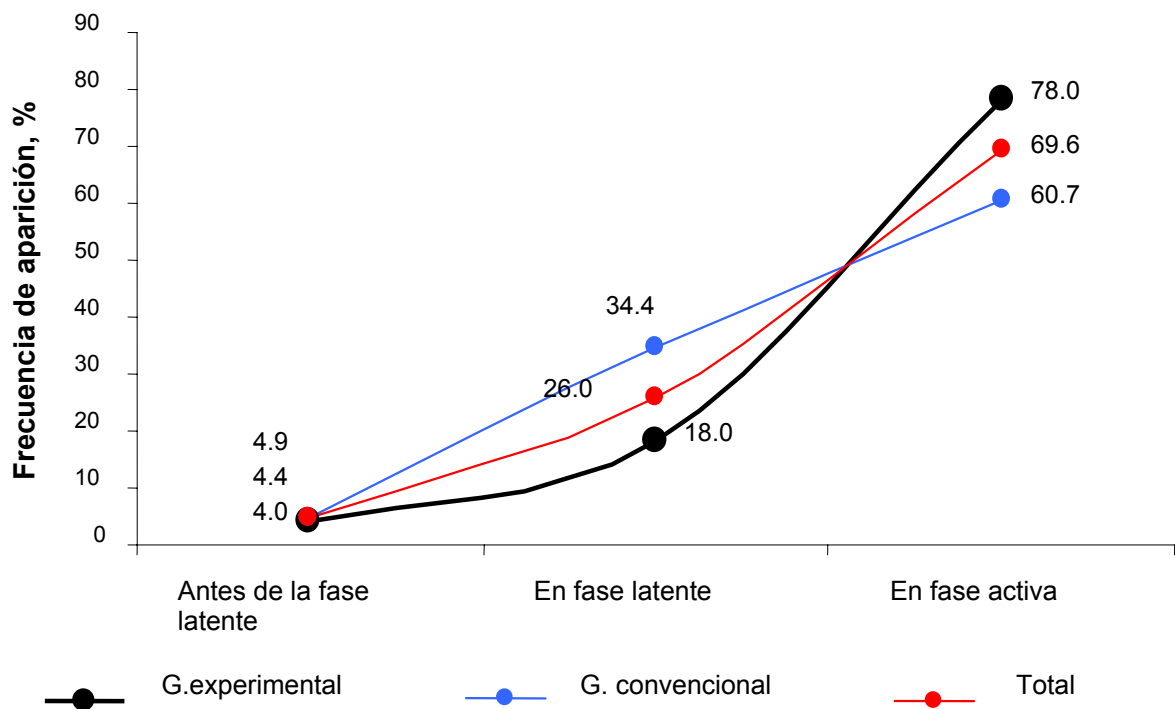


Figura 6. Momento de rotura de membranas según grupos de estudio
Fuente: Tabla 6

Tabla 7. Uso de medicamentos en fase latente prolongada según grupos de estudio

Uso de medicamentos		Grupo experimental n= 327		Grupo convencional n= 305	
		No.	%	No.	%
Misoprostol	1 dosis	303	92,7	-	-
	2 dosis	23	7,0	-	-
	3 dosis	1	0,3	-	-
Mederol *		-	-	305	100,0
Oxitocina		-	-	182	59,7

Fuente: Historia clínica

* 123 pasaron a fase activa

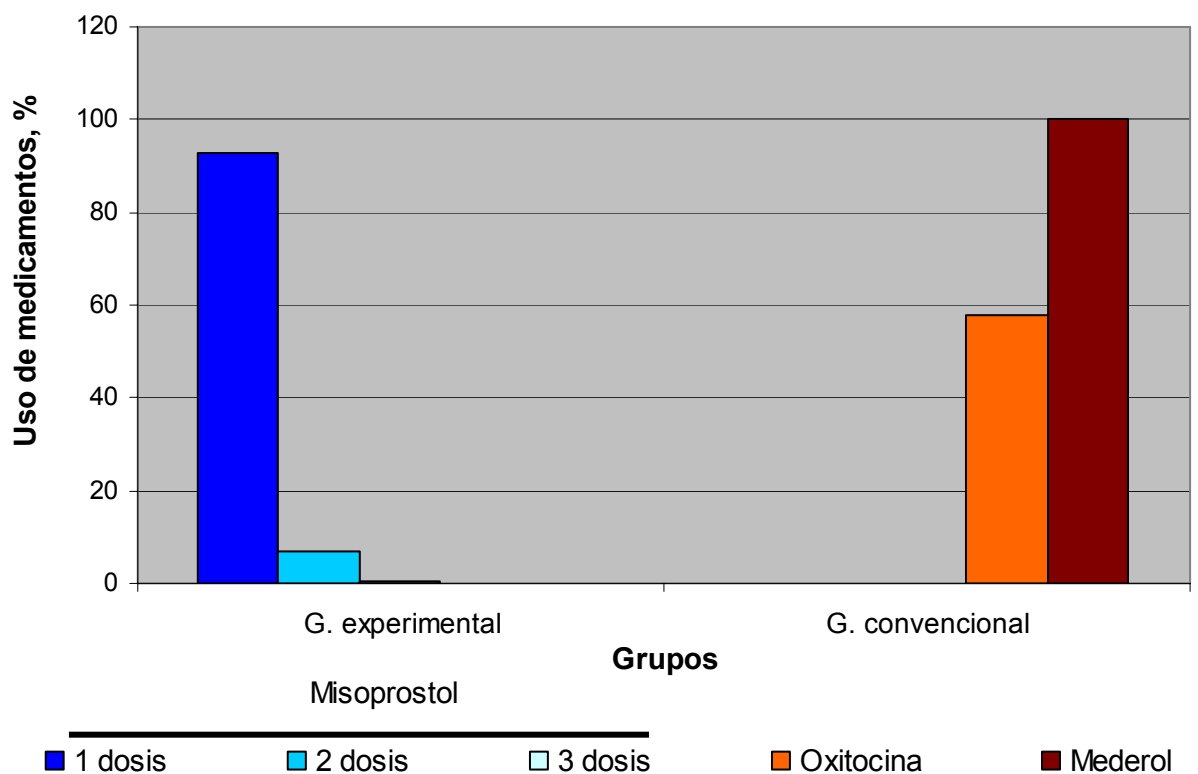


Figura 7. Uso de medicamentos en fase latente prolongada según grupos de estudio
Fuente: Tabla 7

Tabla 8. Tipos de respuestas para el inicio de la fase activa según grupos de estudio

Tipos de respuestas	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
	Rápida	214	65,5	32	10,5	246
Intermedia	89	27,2	91	29,8	180	28,5
Lenta	24	7,3	166	54,5	190	30,1
Sin respuesta	-	-	16	5,2	16	2,5
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

p=0,000

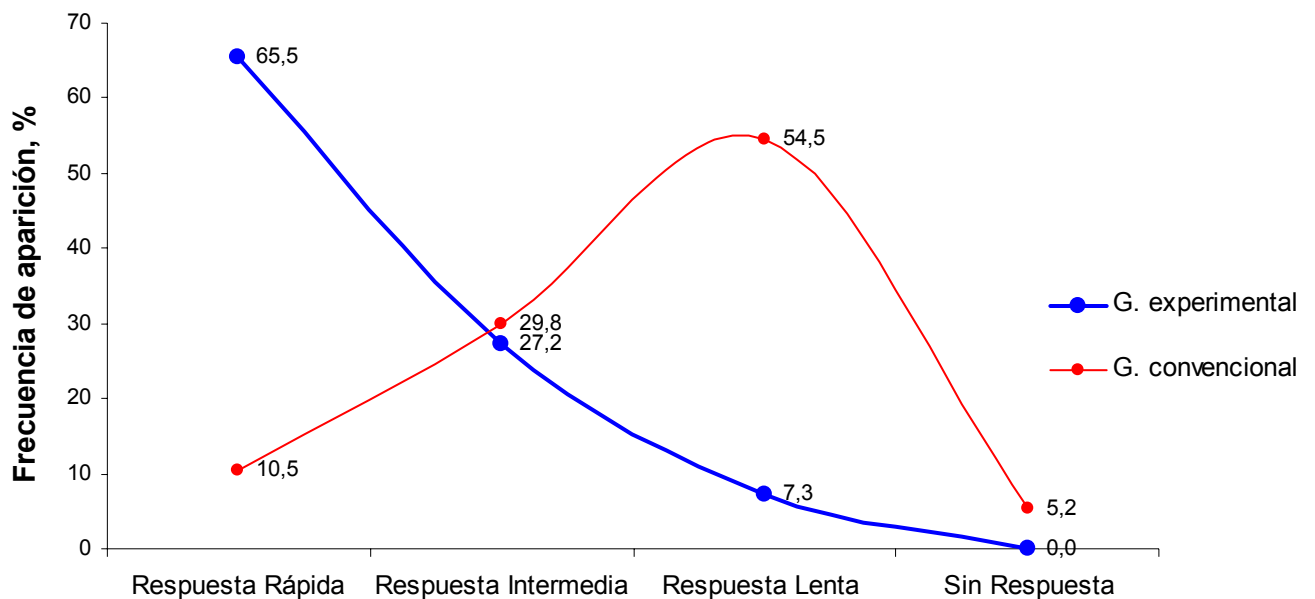


Figura 8. Tipos de respuestas para el inicio de la fase activa según grupos de estudio
Fuente: Tabla 8

Tabla 9. Tiempo de fase latente, inicio de fase activa y fase activa según grupos de estudio

Fases		Grupo experimental			Grupo convencional			Log Rank
		Tiempo (horas)	EE	Intervalo de confianza	Tiempo (horas)	EE	Intervalo de confianza	
Latente	\bar{X}	11,7	0,14	11,5 -12,0	26,1	0,35	25,4 -26,7	0,0000
	Me	11,0	0,06	10,9 -11,1	26,0	0,38	25,2 -26,7	-
Inicio de fase activa	\bar{X}	3,7	0,14	3,5 - 4,0	8,4	0,29	7,8 -8,9	0,0000
	Me	3,0	0,06	2,9 - 3,1	8,0	0,2	7,6 - 8,4	-
Activa	\bar{X}	5,7	0,12	5,4 - 5,9	6,1	0,17	5,7 - 6,4	0,0035
	Me	6,0	0,12	5,8 - 6,2	6,0	0,11	5,8 -6,2	-

Fuente: Historia clínica

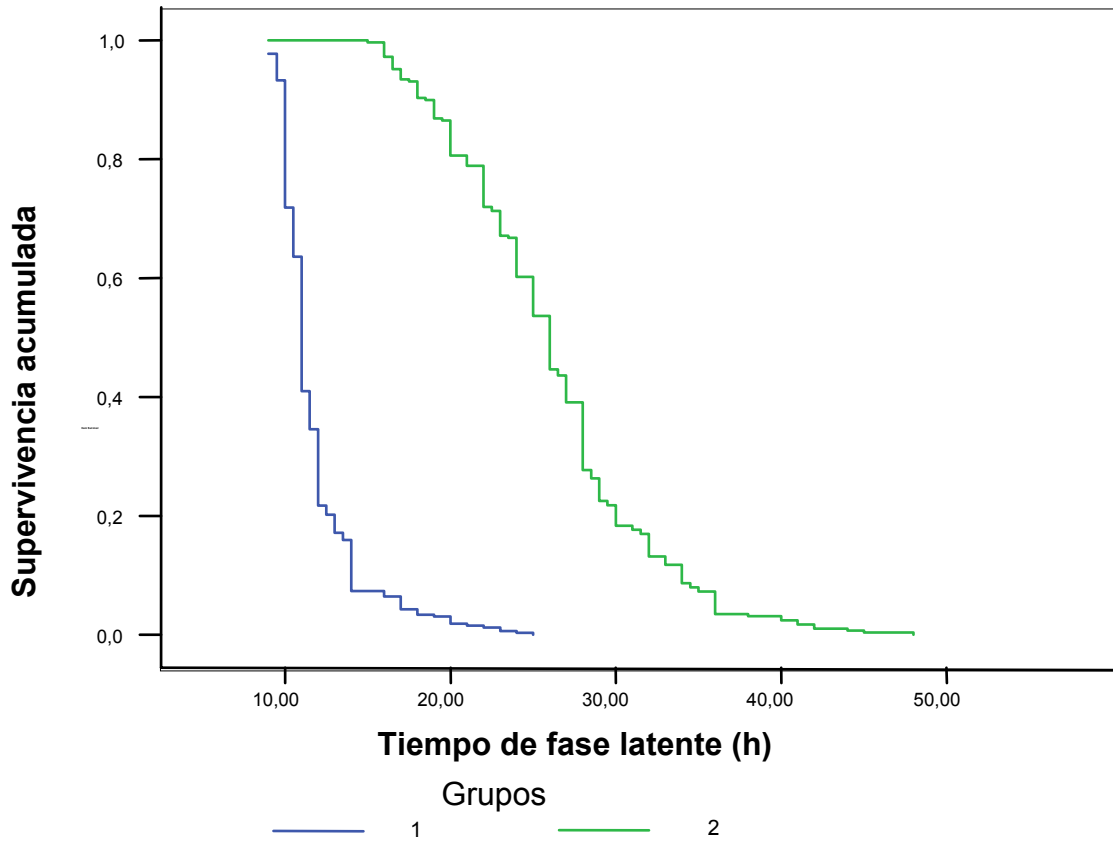


Figura 9. Función de supervivencia para el tiempo de fase latente
Fuente: Tabla 9

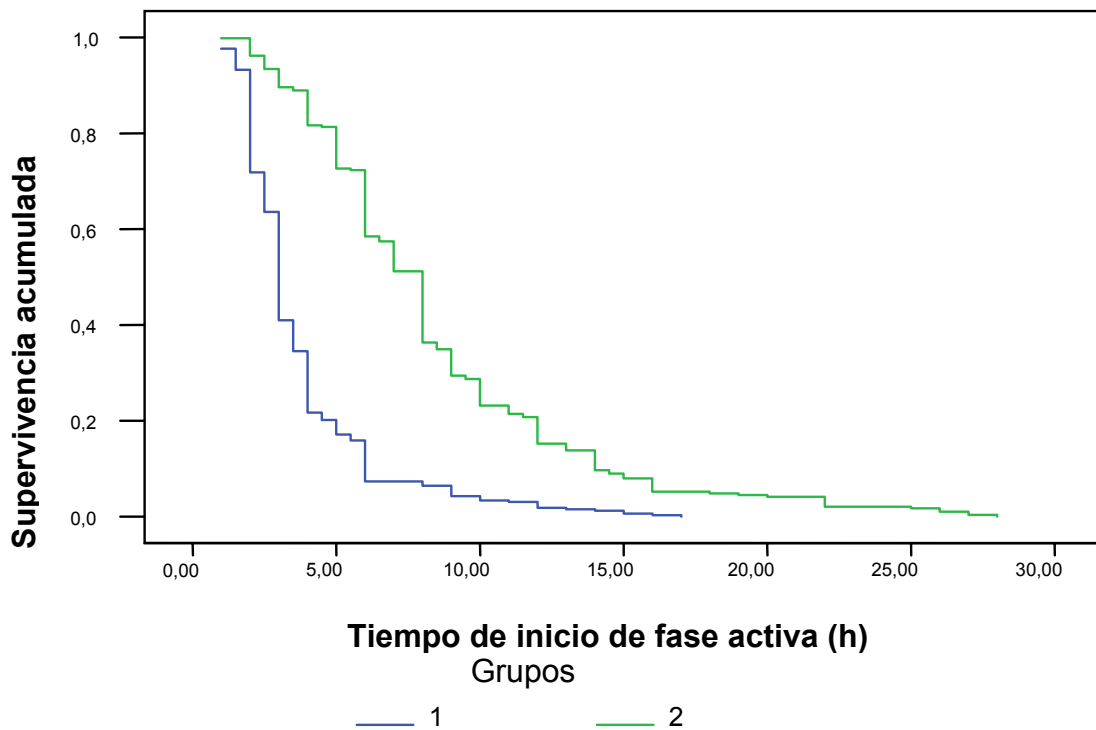


Figura 10. Función de supervivencia para el tiempo de inicio de fase activa
Fuente: Tabla 9

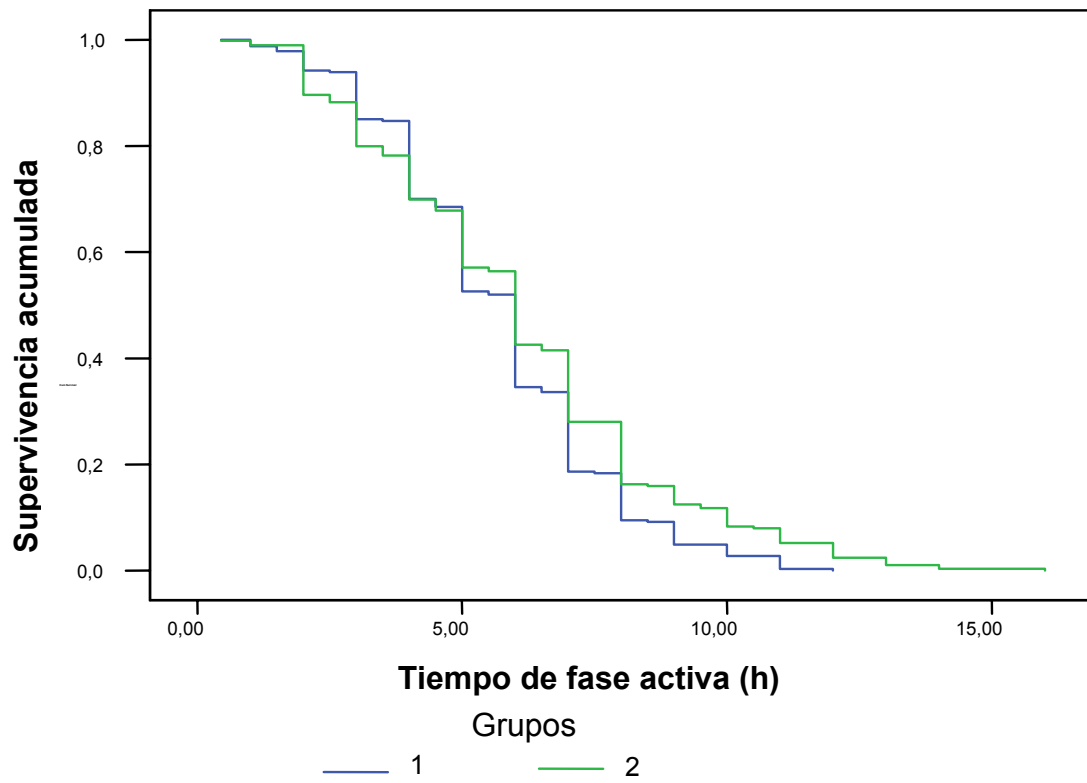


Figura 11. Supervivencia acumulada para tiempo de fase activa
Fuente: Tabla 9

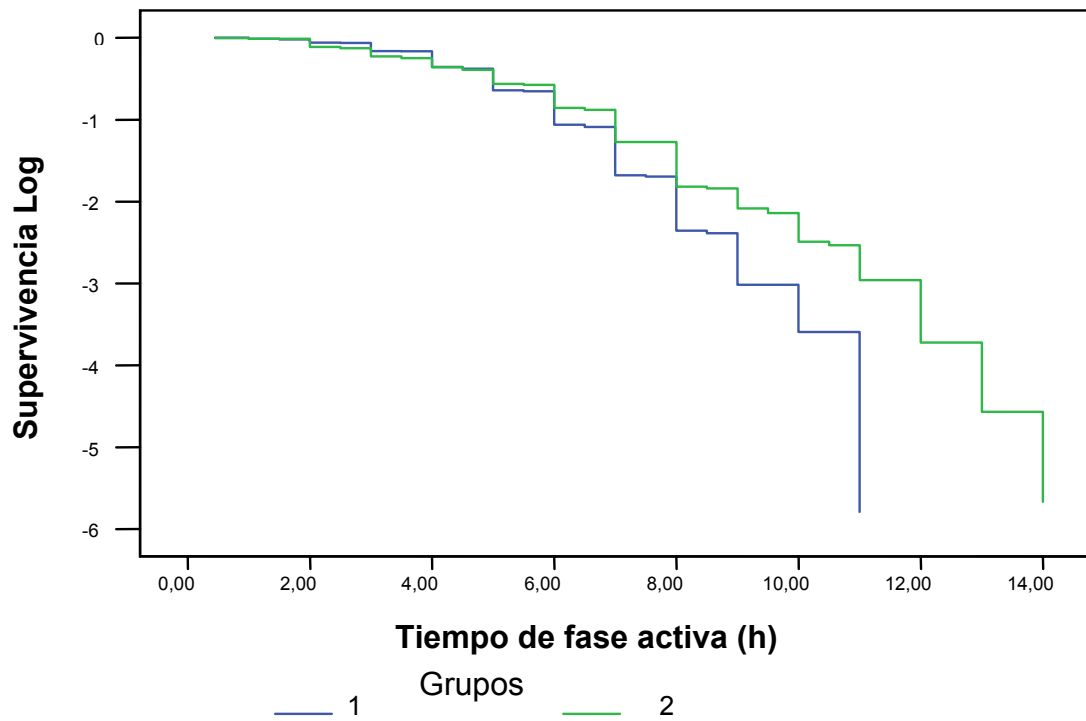


Figura 12. Función de supervivencia logarítmica para tiempo de fase activa
Fuente: Tabla 9

Tabla 10. Prototipos de parto disfuncional según grupos de estudio

Prototipos de parto disfuncional	Grupo experimental n = 327		Grupo convencional n = 305	
	No.	%	No.	%
Alteraciones por prolongación				
Fase activa prolongada	6	1,8	43	14,1
Prolongación del descenso	3	0,9	3	1,0
Alteraciones por detención				
Detención secundaria de la dilatación	1	0,3	22	7,2
Detención del descenso	4	1,2	15	4,9

Fuente: Historia clínica

Fase activa prolongada: Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de la fase activa prolongada, que tiene como variables explicativas: variedades posteriores y grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp (β)
Variedades posteriores.	2,159	24,492	0,000	8,660
Grupos	-2,171	23,103	0,000	0,114

Detención secundaria de la dilatación: Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de la detención secundaria de la dilatación, que tiene como variables explicativas: estrechez pélvica y grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp (β)
Estrechez pélvica	4,036	41,318	0,000	56,615
Grupos	-1,727	7,193	0,007	0,178

Detención del descenso: Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de la detención del descenso, que tiene como variables explicativas: estrechez pélvica, variedad posterior y grupos.

VARIABLES EXPLICATIVAS	β	Wald	p	Exp(β)
Estrechez pélvica	4,353	36,587	0,000	77,702
Variedades posteriores	2,009	8,425	0,004	7,454
Grupos	-1,784	6,806	0,009	0,168

Tabla 11. Tipo de parto según grupos de estudio

Tipo de parto	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Eutócico	308	94,2	217	71,2	525	83,1
Cesárea	12	3,7	59	19,3	71	11,2
Instrumentación	7	2,1	29	9,5	36	5,7
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

p=0,000

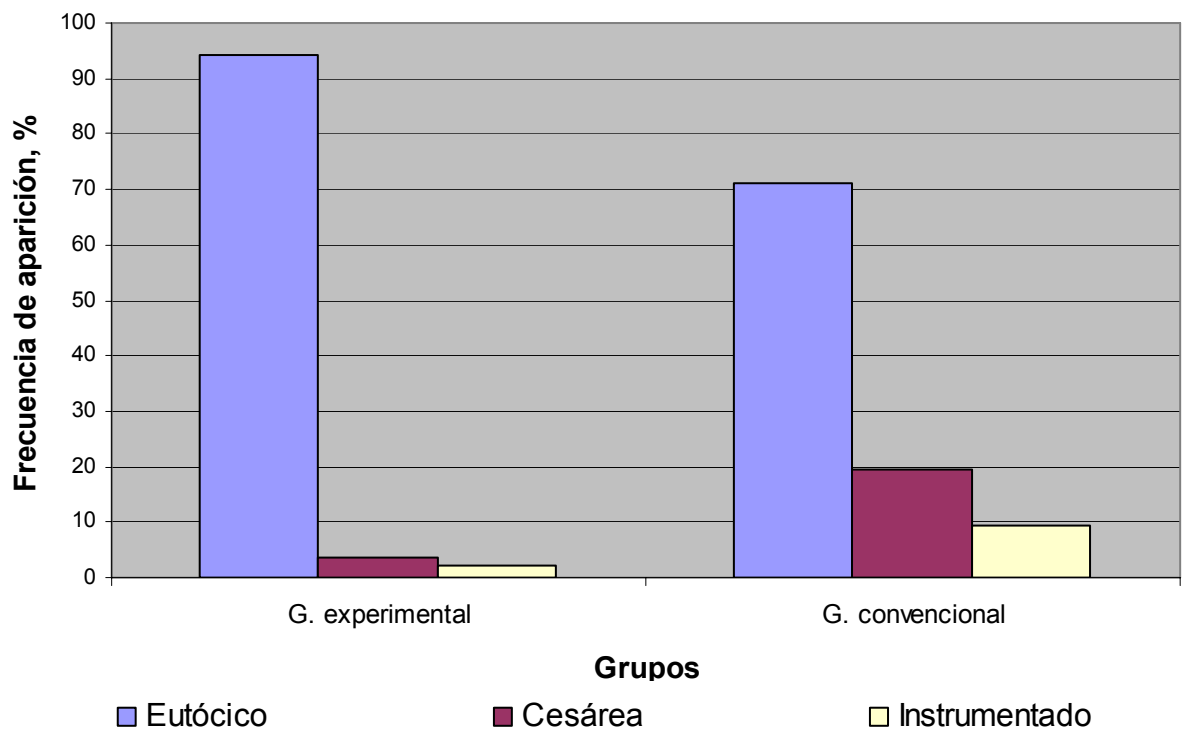


Figura 13. Tipo de parto según grupos de estudio
Fuente: Tabla 11

Tabla 12. Causas cesáreas según grupos de estudio

Causas de cesáreas	Grupo experimental		Grupo convencional*		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Desproporción cefalopélvica	7	29,2	17	70,8	24	33,8
Sufrimiento fetal agudo	3	13,6	19	86,4	22	30,9
Dilatación estacionaria	1	14,3	6	85,7	7	9,9
Síndrome de infección del líquido amniótico	1	14,3	6	85,7	7	9,9
Meconio intenso en inicio de trabajo de parto	-	-	7	100,0	7	9,9
Instrumentación fallida	-	-	2	100,0	2	2,8
Trastorno de la dinámica muscular uterina	-	-	2	100,0	2	2,8
Total	12	16,9	59	83,1	71	100,0

*cesáreas durante fase latente en el grupo convencional: 27,1 %

DCP (desproporción cefalopélvica): Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de desproporción cefalopélvica, considerando como variables explicativas: detención secundaria de la dilatación, fase activa prolongada y grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp (β)
Detención secundaria de la dilatación	2,383	17,263	0,000	10,833
Fase activa prolongada	1,489	7,489	0,006	4,432
Grupos	-0,463	0,028	0,363	0,630

Sufrimiento fetal agudo: Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de sufrimiento fetal agudo, teniendo como variables explicativas: meconio y grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp(β)
Meconio	-18,516	0,000	0,99	0,000
Grupos	-1,97	9,8	0,002	0,139

Meconio intenso en inicio de trabajo de parto

Grupos

Meconio	Experimental	Convencional	Total
Si	0	7	7
No	327	298	625
Total	327	305	632

p= 0016
RR= 0,47

Tabla 13. Peso del recién nacido según grupos de estudio

Peso del recién nacido (g)	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
2 000 - 2 499	4	1,2	6	2,0	10	1,6
2 500 - 2 999	60	18,3	64	21,0	124	19,6
3 000 - 3 499	158	48,3	152	49,8	310	49,0
3 500 - 3 999	98	30,0	73	23,9	171	27,1
4 000 y más	7	2,2	10	3,3	17	2,7
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

$\bar{X} = 3\,307\text{ g}$
DE: 363,60

$\bar{X} = 3\,268\text{ g}$
DE: 374,30

$p = 0,190$

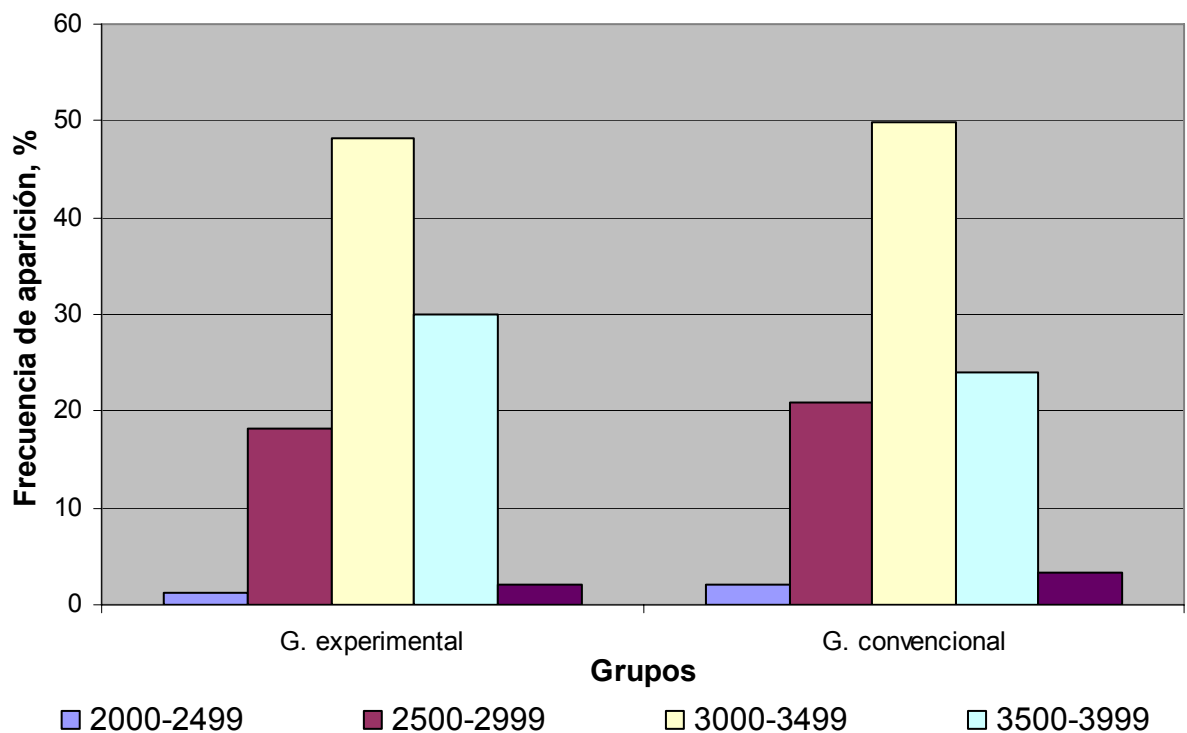


Figura 14. Peso del recién nacido según grupos de estudio
Fuente: Tabla 13

Tabla 14. Características del líquido amniótico según grupos de estudio

Líquido amniótico	Grupo experimental		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Claro	254	77,7	162	53,1	416	65,8
Meconial	72	22,0	132	43,3	204	32,3
Caliente y/o fétido	1	0,3	11	3,6	12	1,9
Total	327	51,7	305	48,3	632	100,0

Fuente: Historia clínica

p= 0,000

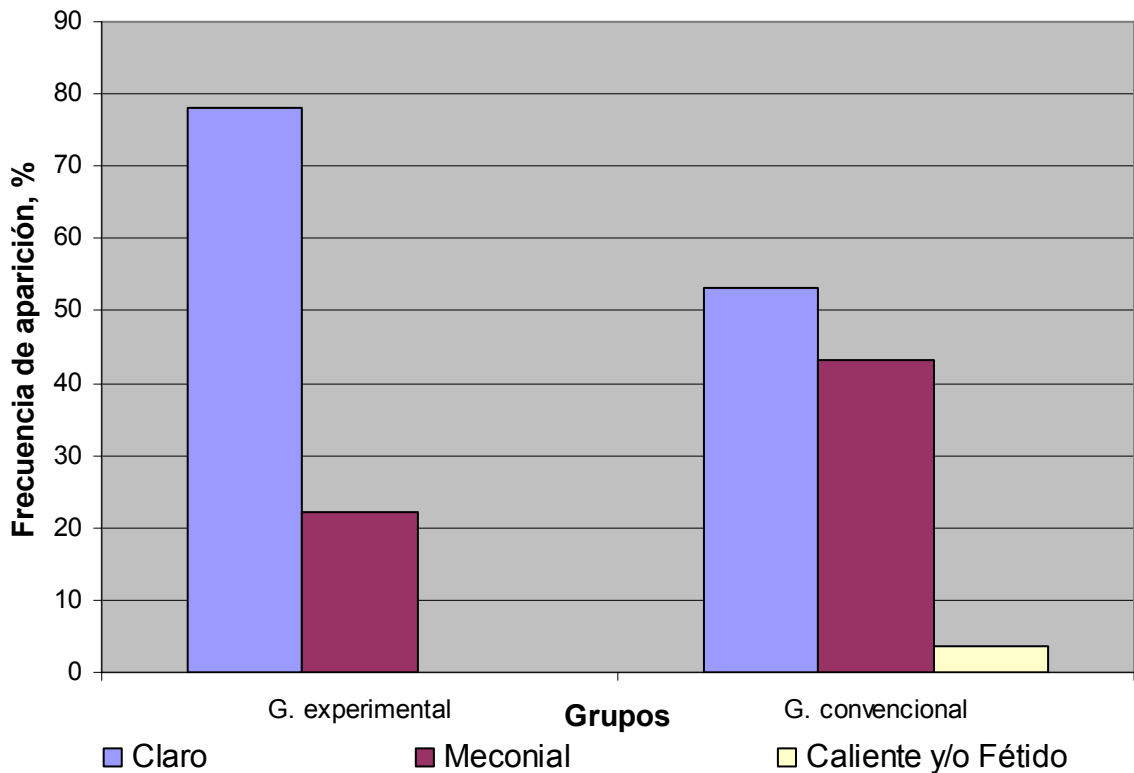


Figura 15. Características del líquido amniótico según grupos de estudio
Fuente: Tabla 14

Tabla 15. Morbilidad materna según grupos de estudio

Morbilidad materna		Grupo experimental n = 327		Grupo convencional n = 305	
		No.	%	No.	%
Agotamiento	Grado I	10	3,1	12	3,9
	Grado II	1	0,3	4	1,3
	Grado III	-	-	6	2,0
Total de agotamiento		11	3,4	22	7,2
Hemorragia por atonía uterina		5	1,5	7	2,3
Fiebre		2	0,6	2	0,6
Síndrome infección líquido amniótico		1	0,3	22	7,2
Endometritis		2	0,6	17	5,6
Deshidratación		-	-	2	0,6

Fuente: Historia clínica

Agotamiento materno: Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de agotamiento materno, tomando como variables explicativas: fase activa prolongada y los grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp (β)
Fase activa prolongada	0,801	2,612	0,106	2,228
Grupos	- ,803	4,512	0,034	0,448

Síndrome de infección del líquido amniótico: Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de síndrome de infección del líquido amniótico, tomando como variables explicativas: la fase activa prolongada, la detención secundaria de la dilatación y los grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp (β)
Fase activa prolongada	0,819	2,195	0,138	2,267
Detención secundaria de la dilatación	1,182	3,835	0,05	3,26
Grupos	-3,105	9,084	0,003	0,045

Endometritis: Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de endometritis, tomando como variables explicativas: la detención secundaria de la dilatación y los grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp (β)
Detención secundaria	1,101	2,642	0,104	3,009
Grupos	-2,261	9,041	0,003	0,104

Tabla 16. Morbilidad neonatal según grupos de estudio

Morbilidad neonatal		Grupo experimental n= 327		Grupo convencional n = 305	
		No.	%	No.	%
Depresión	leve	3	0,9	10	3,3
	moderada	-	-	8	2,6
	grave	-	-	4	1,3
Total de depresión		3	0,9	22	7,2
Asfixia		-	-	4	1,3
Encefalopatía hipóxica isquémica		-	-	4	1,3
Sepsis precoz		1	0,3	10	3,3
Broncoaspiración del líquido amniótico meconial		3	0,9	9	2,9
<i>Distress</i> respiratorio tipo II		3	0,9	14	4,6

Fuente: Historia clínica

Depresión: Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de depresión neonatal, teniendo en cuenta como variables explicativas: el síndrome de infección del líquido amniótico y los grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp (β)
Síndrome de infección del líquido amniótico	-0,527	-0,253	0,615	0,591
Grupos	-2,128	11,747	0,001	0,1119

Sepsis precoz

Grupos

Sepsis	Experimental	Convencional	Total
Si	1	10	11
No	326	295	621
Total	327	305	632

p =0,011
RR=0,52

***Distress* respiratorio tipo II:** Modelo ajustado para evaluar la ocurrencia de *distress* respiratorio del recién nacido, teniendo en cuenta como variables explicativas: la depresión neonatal y los grupos.

Variables explicativas	β	Wald	p	Exp (β)
Depresión neonatal	1,315	3,68	0,055	3,723
Grupos	-1,508	5,355	0,021	0,221

Tabla 17. Morbilidad materna y niveles de riesgo según grupos de estudio

Morbilidad materna	Niveles de riesgo							
	Grupo experimental				Grupo convencional			
	III A n = 237		III B n = 90		III A n = 221		III B n = 84	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Agotamiento	5	2,1	6	6,6	18	8,1	4	4,8
Hemorragia por atonía uterina	5	2,1	-	-	6	2,7	1	1,2
Fiebre intraparto	2	0,8	-	-	2	0,9	-	-
Síndrome de infección del líquido amniótico	-	-	1	1,1	14	6,3	8	9,5
Endometritis	1	0,4	1	1,1	9	4,1	8	9,5
Deshidratación	-	-	-	-	2	0,9	-	-

Fuente: Historia clínica

Tabla 18. Morbilidad neonatal y niveles de riesgo según grupos de estudio

Morbilidad neonatal	Niveles de riesgo							
	Grupo experimental				Grupo convencional			
	III A n = 237		III B n = 90		III A n = 221		III B n = 84	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Depresión	1	0,4	2	2,2	13	5,9	9	10,7
Asfixia	-	-	-	-	2	0,9	2	2,4
Encefalopatía hipóxica isquémica	-	-	-	-	2	0,9	2	2,4
Sepsis precoz	1	0,4	-	-	6	2,7	4	4,8
Broncoaspiración de líquido amniótico	1	0,4	2	2,2	5	2,3	4	4,8
Distress respiratorio tipo II	1	0,4	2	2,2	9	4,1	5	5,9

Fuente: Historia clínica

Tabla 19. Reacciones adversas según grupos de estudio

Reacciones adversas	Grupo experimental n = 327		Grupo convencional n = 305	
	No.	%	No.	%
Taquisistolia	18	5,5	16	5,2
Hiperestimulación	7	2,1	6	2,0
Somnolencia	-	-	223	73,1
Vértigos	-	-	26	8,5
Desorientación	-	-	5	1,6
Cefalea	-	-	5	1,6

Fuente: Historia clínica

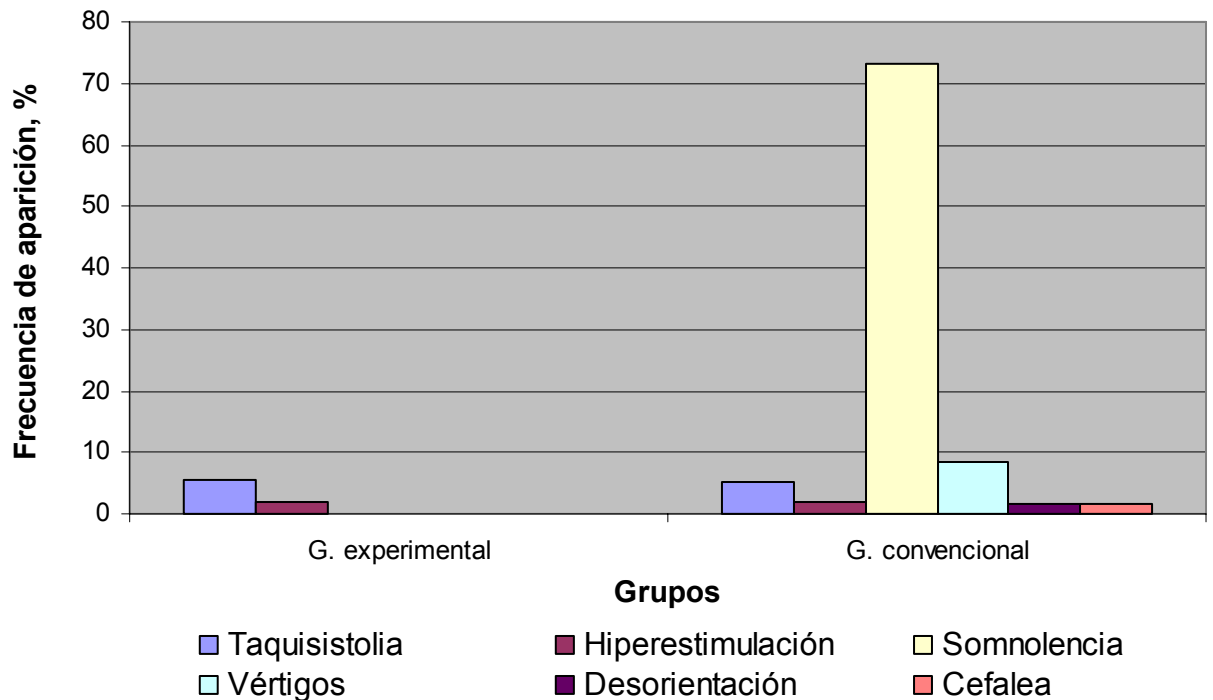


Figura 16. Reacciones adversas según grupos de estudios
Fuente: Tabla 19

Tabla 20. Criterios de éxito y fracaso según grupos de estudio

Criterios de éxito Calidad de la atención	Experimental	Convencional	p
Tiempo de fase latente	$\bar{X} = 11,7$ h	$\bar{X} = 26,1$ h	0,0000
Tiempo para iniciar fase activa	$\bar{X} = 3,7$ h	$\bar{X} = 8,4$ h	0,0000
Tiempo de fase activa	$\bar{X} = 5,7$ h	$\bar{X} = 6,1$ h	0,0035
Fase activa prolongada	1,8 %	14,1 %	0,000
Detención secundaria de la dilatación	0,3 %	7,2 %	0,007
Parto por cesárea	3,7 %	19,3 %	0,000
Criterios de fracaso	Misoprostol	Mederol	-
No pasar a fase activa	-	59,7 %	-

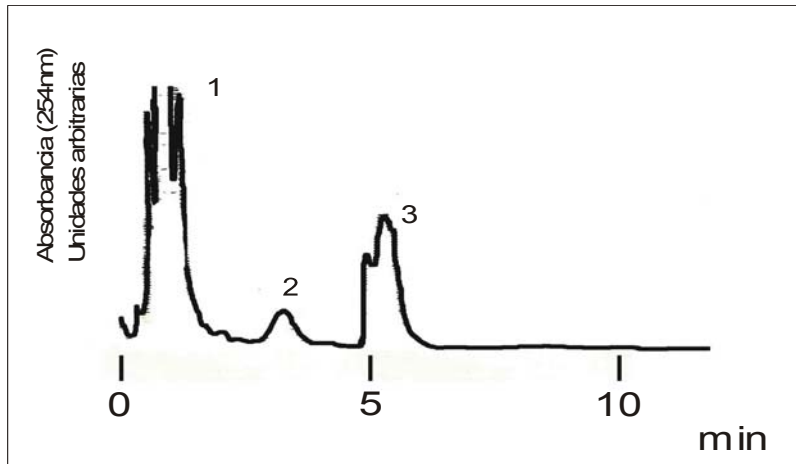


Figura 17. Cromatograma típico para el extracto en acetonitrilo del misoprostol (4 μ g/ml). El pico numerado como 1 pertenece a los agregantes, el pico 3 está asociado al misoprostol y el pico 2 se supone asociado al ácido misoprostico, derivado por oxidación del misoprostol.

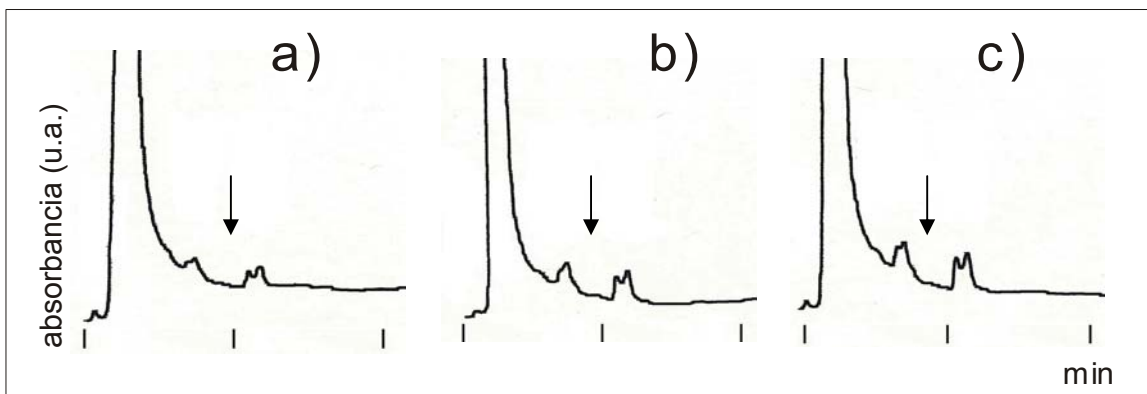


Figura 18. Plasma neonatal con adición de misoprostol a) 4 μ g/ml, b) 8 μ g/ml y c) 10 μ g/ml. Nótese la dependencia con la concentración para los picos señalados con flechas y la presencia de ambos picos, el referido al ácido misoprostico (aproximadamente 3 minutos) y el correspondiente al misoprostol (aproximadamente 5 minutos).

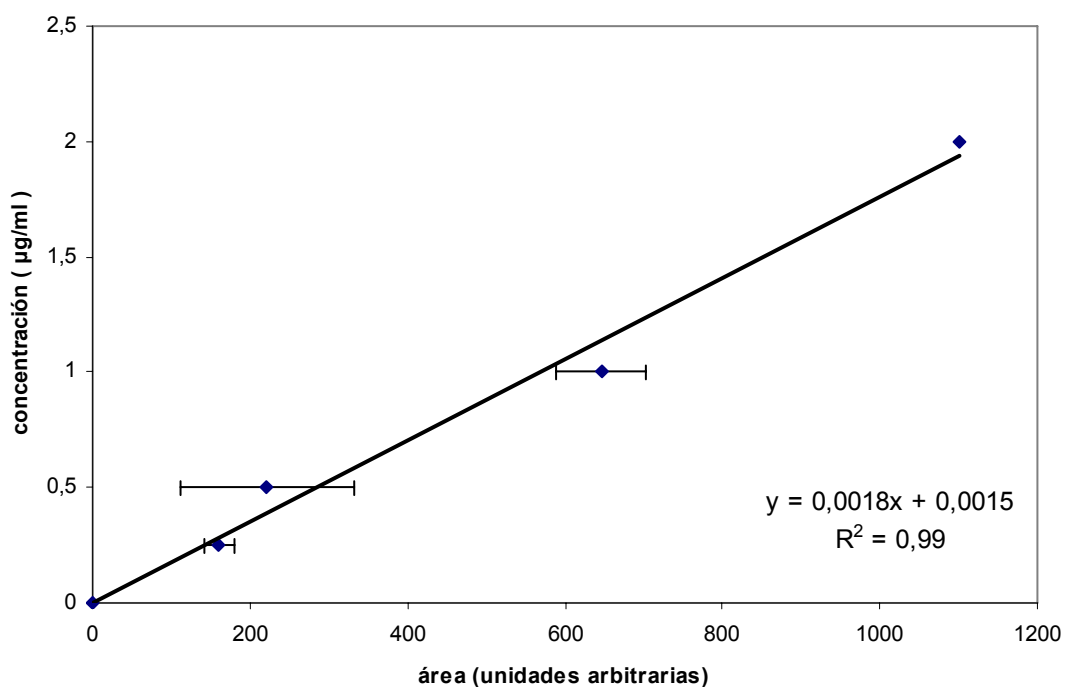


Figura 19a. Curva de concentración versus área para el extracto de tableta de misoprostol. Las barras representan la desviación estándar del área medida. Se incluye el punto correspondiente a la respuesta cero (controles). Se inserta la recta de regresión con el límite de detección estimado en 1,8 ng/ml.

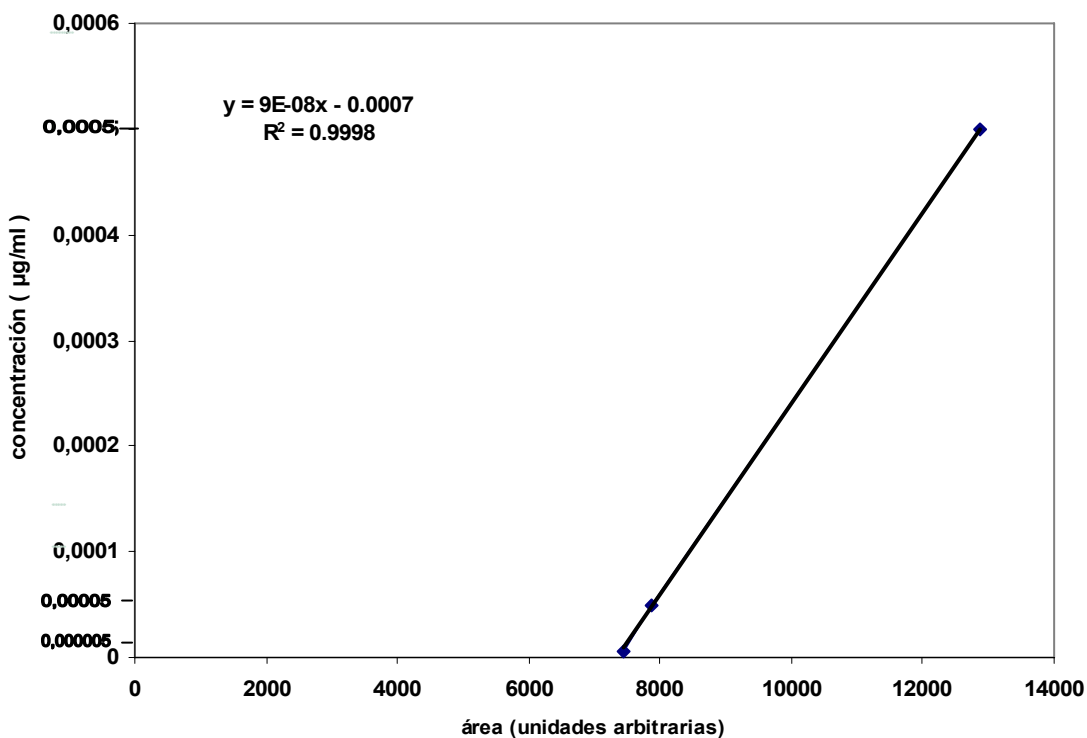


Figura 19b. Se muestra un rango de expansión entre 5 – 500 pg/ml para incrementar la sensibilidad del método.

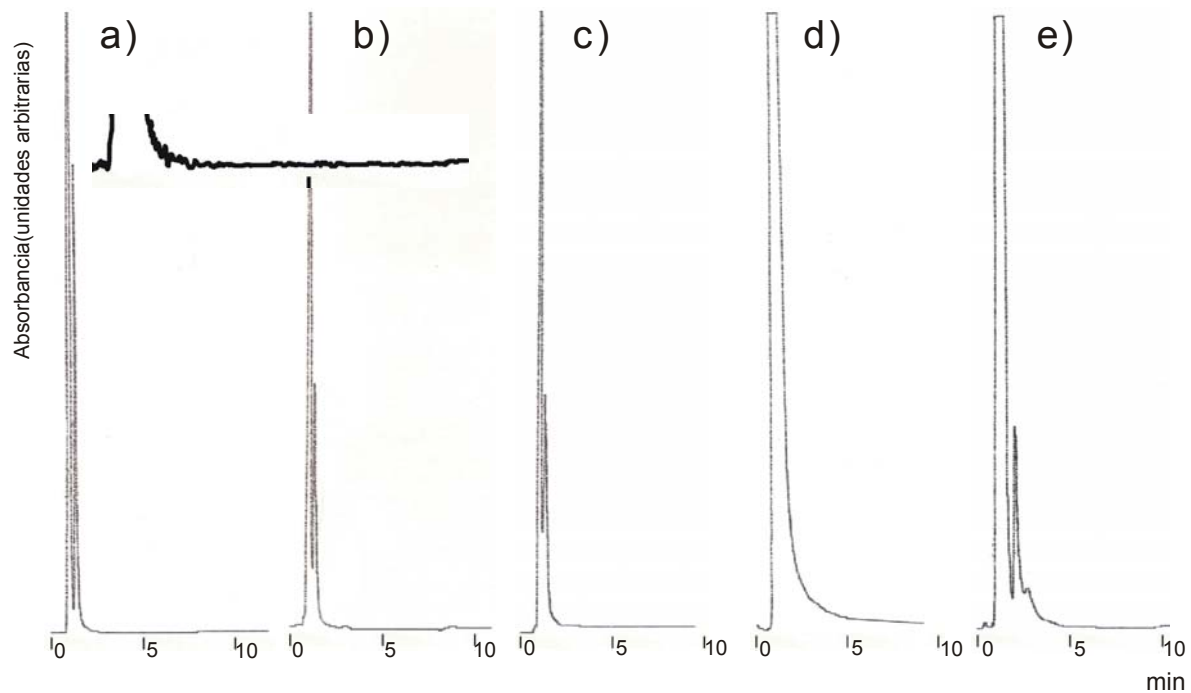


Figura 20. Cromatogramas obtenidos de extractos de plasma neonatal (a-d) y calostro humano (e). En ningún caso fue posible cuantificar señales en los tiempos de retención esperados para los derivados y el principio activo del misoprostol. Se inserta una ampliación de la línea base del paciente a), donde se observa con mayor precisión la ausencia de picos en los tiempos de retención esperados. La cuantificación para estos tiempos de retención no correlaciona con concentraciones significativas.

CONCLUSIONES

- Se definió un nuevo protocolo de diagnóstico en la distocia de fase latente del trabajo de parto en nuestro medio, donde esta se consideró prolongada cuando excedió de ocho horas; a partir de ese momento se incrementan los prototipos de parto disfuncional, se eleva el número de cesáreas y aumentan las complicaciones maternas y neonatales.
- Se demostró una mayor eficacia con el nuevo protocolo terapéutico para la fase latente prolongada del trabajo de parto con el tratamiento activo no invasivo de base etiológica (TANIE) empleando misoprostol, dado por el rápido inicio de la fase activa en un grupo mayoritario de pacientes, mientras que dicha respuesta fue predominantemente lenta en las que recibieron la terapia convencional; con el nuevo método disminuyeron los trastornos de fase activa, el parto distócico y las complicaciones maternas y neonatales.
- Con criterio de fracaso no se presentaron pacientes en el grupo experimental cuando se utilizó misoprostol; pero en el convencional prevalecieron los mismos con el uso de mederol, necesitando además el empleo de oxitocina en gran número de ellas.
- En la evaluación de la seguridad se incluyeron las reacciones adversas observadas preponderantemente en el grupo convencional, a saber: la somnolencia en primer lugar, si bien la taquisistolia e hiperestimulación se presentaron con poca frecuencia y de forma similar en ambos grupos.
- La seguridad quedó también evaluada por la cromatografía, evidenciando la ausencia de misoprostol en plasma neonatal y calostro materno.
- La dosis baja de misoprostol y en el intervalo suministrado garantizó eficacia y seguridad.

RECOMENDACIONES

- El tratamiento activo no invasivo de base etiológica, pudiera incluir como alternativa la utilización de otras prostaglandinas, según disponibilidad; de igual manera, cuando se rompen las membranas, es posible administrar misoprostol por vía oral o rectal.
- La observación rigurosa de la fase latente del trabajo de parto según niveles de riesgo, asegura su mejor seguimiento clínico; por lo que se recomienda tener en cuenta la categoría del personal en relación con el nivel de riesgo y que toda paciente en fase latente con nivel III sea seguida en fase activa con la misma condición de riesgo para este intervalo.
- Resulta necesario realizar estudios con disponibilidad de marcadores subclínicos de sepsis, que definan la influencia de la misma en la evolución de la fase latente del trabajo de parto.
- Proponemos continuar desarrollando estudios de cromatografía con tecnología más avanzada que permitan profundizar en el comportamiento del misoprostol en el neonato.
- Consideramos adecuado crear las condiciones que permitan la introducción paulatina del protocolo propuesto, con evaluación sistemática de los resultados, que propicien en un futuro su generalización a otros servicios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Friedman EA. Labor in multíparas. A graphicostatistical analysis. J Am Acad Obst Gynecol 1956; 8(6):691-703.
2. Friedman EA. Primigravid labor. A graphicostatistical analysis. J Am Acad Obst Gynecol 1955; 6(6): 567-89.
3. Dwight JR, St. John E. Trabajo de parto y parto normal. En: Danforth. Tratado de obstetricia y ginecología. 9 ed. México, DF: Mc Graw Hill; 2003: 53-82.
4. Oliva P, Medina J, Rodríguez P. Analgesia neuroaxial en fase latente del trabajo de parto. 31 Congreso Chileno de Anestesiología, 2003; 32 (2).
5. Procedimientos y protocolos para el parto de inmersión en agua tibia <http://www.waterbirth.org/store/catalog/images/Documents/Spanish_protocols.pdf> [consulta: 12 abril 2005].
6. Cruz P, Pirovich B, Hugo y Pena T. La música en el trabajo de parto. Rev Chil Obstet Ginecol 2003; 68 (1): 68-74.
7. Progreso insatisfactorio del trabajo de parto. En: Manejo de las complicaciones del embarazo y el parto. Guía para obstetrices y médicos. Ginebra: OMS, 2002: s63-s74.
8. Koontz W, Bishop EH. Management of the latent phase of labor. Clin Obstet Gynecol 1982; 25 (1): 111-4.
9. Sokol RJ, Brindley BA. Diagnóstico y tratamiento del trabajo de parto anormal. En: Danforth. Tratado de obstetricia y ginecología. 6 ed. México, DF: Mc Graw Hill Interamericana, 1998: 617-71.

10. Nápoles Méndez D. Nueva modalidad terapéutica en la distocia de la fase latente del trabajo de parto [artículo en línea]. MEDISAN 2005; 9(4)<http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_4_05/sansu405.htm> [consulta: 14 mayo 2006].
11. Cunningham FG, Kenneth L, Leveno SL, Blom JC, Hanth LC. Dystocia: abnormal labor. En: William. Tratado de obstetricia. 20 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1998: 437 - 42.
12. Hendricks CH, Brenner WE, Kraus G. Normal cervical dilatation pattern in late pregnancy and labor. Am J Obstet Gynecol 1970; 106: 1065.
13. Carrera Macía JM. Distocia por fase latente prolongada. En: Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del Instituto Dexeus. 2 ed. Barcelona: Salvat, 1988: 288.
14. Chelmow D, Kilpatrick SJ, Laros RK. Maternal and neonatal outcomes after prolonged latent phase. Obstet Gynecol 1993; 81 (4): 486-91.
15. Friedman EA, Sachtleben MR. Dysfunctional labor: I. Prolonged latent phase in the nullipara. Obstet Gynecol 1961; 17: 135.
16. Maghoma J. Maternal and fetal risks associated with prolonged latent phase of labour. J Obstet Gynaecol 2002; 22 (1): 16-9.
17. Saito M. Sonographic assessment of the cervix before, during and after a uterine contraction is effective in predicting the course of labour. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 22 (6): 604-8.
18. Olah KS, Gee H, Brown JS. Cervical contractions: the response of the cervix to oxytocic stimulation in the latent phase of labor. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100 (7): 635-40.

19. Wacker J, Ute B, Kyelem D, Bastert G: The latent phase: no obstacle for the use of partograms. *Trop Doct* 1998; 28 (2): 120-1.
20. Dujardin B, De Schampheleire I, Kulker R, Bailer J. The partograph: is it worth including the latent phase? *Trop Doct* 1995; 25 (1): 43-4.
21. Nápoles Méndez D, Bajuelo Páez AE, Socorro Téllez M, Couto Núñez D. El partograma y las desviaciones del trabajo parto [artículo en línea]. *MEDISAN* 2004; 8 (4) <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol8_4_04/san07404.htm> [consulta: 12 abril 2005].
22. Hunter LP, Chern-Hughes B. Management of prolonged latent phase labor. *J Nurse Midwifery* 1996; 41 (5): 383-8.
23. O'Driscoll K, Meagher D, Boylan P. Active management of labor: The Dublin experience. 3 ed. London: Mosby-Yearbook, 1993.
24. Cecatti JG, Barbosa de Moraes Filho O. Farmacodinámica y vías de administración. En: *Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología*. 2 ed. Santo Domingo: FLASOG, 2007: 17-27.
25. Cabero Roura JM. Prostaglandinas y función sexual. En: *Manual del residente de obstetricia y ginecología*. Madrid: Litofinter, 1997: 427-38.
26. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell M. Cytokines, prostaglandins and parturition a review. *Placenta* 2003; 24: 33-46.
27. Willian B, Campbell PV. Autacoides derivados de lípidos. Eucosanoides y factor activador de plaquetas. En: *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9 ed. México, DF: Mac Graw Hill Interamericana, 1998: 643-60.
28. Olson DM. The role of prostaglandins in the initiation of parturition. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17 (5): 717-30.

29. Hartelendy F, Zakar T. Prostaglandins and the myometrium and cervix. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 70 (2): 207-22.
30. Helliwell RJ, Adams LF, Mitchell M. Prostaglandin synthases: recent developments and a novel hypothesis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 70 (2): 101-13.
31. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. En: La Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software, 2005 (2) <[http:// www. Update. Software.com](http://www.UpdateSoftware.com)> [consulta: 21 febrero 2006].
32. Mozurkewich E. Prelabor rupture of membranes at term: Induction techniques. Clin Obstet Gynecol 2006; 49 (3): 672-83.
33. Goldberg AB, Wing DA. Induction of labor: The misoprostol controversy. J Midwifery Womens Health 2003; 48 (4): 244-8.
34. Rozenberg P, Chevret S, Senat MV, Bretelle F, Paule Bonnal A, Ville Y. A randomized trial that compared intravaginal misoprostol and dinoprostone vaginal insert in pregnancies at high risk of fetal distress. Am J Obstet Gynecol 2004; 191 (1): 247-53.
35. Ara J, Noorane M. Induction of labour with oral misoprostol for prelabour rupture of membranes at term. J Park Med Assoc 2005; 55 (5): 180-3.
36. Alfirevic Z. Misoprostol oral para la inducción del trabajo de parto. En: La Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software, 2005 (2) <[http:// www. Update. Software.com](http://www.UpdateSoftware.com)> [consulta: 21 febrero 2007].
37. Matonhodze BB, Hofmeyr GJ, Levin J. Labour induction at term-a randomized trial comparing foley catheter plus titrated oral misoprostol

- solution, titrated oral misoprostol solution alone and dinoprostone. *S Afr Med J* 2003; 93 (5): 375-9.
38. Levy R, Veusbuch E, Formen 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 Perinatol Med* 2007; 35 (2): 126-9.
 39. Mbele AM, Makin AD, Pattinson RC. On the outcome of induction of labour with oral misoprostol be predicted. *S Afr Med* 2007; 97 (4): 289-92.
 40. Cheng SY. Pilot study of labor induction with titrated oral misoprostol. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45 (3): 225-9.
 41. Cheung PC, Yeo EL, Wong KS, Tang LC. Oral misoprostol for induction of labor in prelabor rupture of membranes (PROM) at term: a randomized control trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (9): 1128-33.
 42. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Oral misoprostol for induction of labor at term: a randomized controlled trial. *BMJ* 2006; 332 (7540): 509-13.
 43. De A, Bagga R, Gopalan S. The routine use of oxytocin after oral misoprostol for labor induction in cervix women with an unfavourable is not of benefit. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 2006; 46 (4): 332-9.
 44. Uludag S, Salihoglu F, Madazli R, Cepni I. A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biology* 2005; 122 (1): 57-60.
 45. Dallenbach P, Boulvain M, Viardot C, Irion B. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (1): 162-7.

46. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal Misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1) [consulta: 24 febrero 2006].
47. Reyna Villasmil E, Guerra-Velásquez M, Torres-Montilla M, Reyna Villasmil N, Mejía Montilla J, Labarca Vincero N. Estudio comparativo del efecto del misoprostol intravaginal a dosis de 50 y 100 µg en la maduración cervical y la inducción del parto. *Invest Clin* 2005; 46 (2) <http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332005000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta: 21 febrero 2007].
48. Chang DW, Velásquez MD, Colyer M, Klaus P, Mallipeddi SK, Rayburn WF. Vaginal misoprostol for cervical ripening at term: comparison of outpatient vs. inpatient administration. *J Reprod Med* 2005; 50 (10): 735-9.
49. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Misoprostol: a quarter century of use, abuse and creative misuse. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59 (2): 128-40.
50. Capilla MC, Bermejo VT. Efficacy and safety of misoprostol in obstetrics. *Farm Hosp* 2005; 29 (3): 177-84.
51. Schmitz T, Goffinet F. Against routine use of misoprostol in term labor induction. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34 (2): 155-60.
52. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomaki K, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (3): 779-85.
53. Bartuservicius A, Barcaite E, Krikstolaitis R, Gintautos V, Nadisauskiene R. Sublingual compared with vaginal misoprostol for labour induction at term a randomized controlled trial. *BJOG* 2006; 1138 (12): 1431-7.

54. Feitosa FE, Amorin MM, Coutinho IC, Sampaio ZS. New formulation of sublingual misoprostol (25 µg) for induction of labor. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52 (4): 251-5.
55. Lo TK, Lau WL, Wong KS, Tang LC. Sublingual misoprostol compared to artificial rupture of membranes plus oxytocin infusion for labor induction in nulliparous women with a favourable cervix at term. *Hong Kong Med J* 2006; 12 (5): 345-50.
56. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 91 (1): 2-9.
57. Feitosa FE, Sampaio ZS, Alencar Junior CA, Amorin MM, Passini R. Sublingual vs. vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94 (2): 91-5.
58. Caliskan E, Bodur H, Ozeren S, Corakei A, Ozkan S, Yucesoy I. Misoprostol 50 µg sublingually vs. vaginally for labor induction at term: a randomized study. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59 (3): 155-61.
59. Arcanjo FCN, Alencar Junior CA, Feitosa FE, Amorin MM. Use of rectal misoprostol for induction of labor with premature rupture of membranes: a phase II clinical trial. *Rev Bras Gynecol Obstet* 2003; 25 (7): 491-9.
60. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 4 [consulta: 14 marzo 2006].
61. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (3 pt 1): 582- 90.

62. Tedesco RP, Cecatti JG, Maia Filho N. Effectiveness of two different doses of vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Rev Bras Gynecol Obstet* 2002; 24 (10): 641-6.
63. Ezechi OC, Kalu BK, Njokanma FO, Nevokoro CA, Okeke GC. Vaginal misoprostol induction of labour: a Nigerian hospital experience. *J Obstet Gynecol* 2004; 24 (3): 239-42.
64. Borré Arrieta O, Rodríguez Yances B, Mendivil CC, Angarita Peñaranda W, Borré Aguilera J. Inducción de trabajo de parto con misoprostol vs. oxitocina. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2000; 51 (1): 8-11.
65. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. *Biblioteca Cochrane Plus* 2004 (2) [consulta: 21 febrero 2007].
66. Puga O, Gómez R, González R, Rojas I. Administración vaginal de misoprostol como inductor de trabajo de parto. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1999; 64 (5): 352-8.
67. Sánchez Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 µg versus 50 µg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (1): 145-51.
68. Ramsey PS, Harris DY, Ogburn PL, Heise RH, Magtibay PM, Ramin KD. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (2): 560-5.
69. Insunza A, Paiva E, Carrillo J. Evaluación de trabajo de parto y parto. 2003 < [http://www. Cedip.cl/Guias/TrabajoParto.htm](http://www.Cedip.cl/Guias/TrabajoParto.htm)> [consulta: 18 junio 2006].

70. Dueñas Gómez DE, Mesa Riquelme LA, Domínguez Dieppa F, Moreno Vázquez. Neonatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2005.
71. Guerra Bustillo C, Menéndez Acuña E, Barrero Morera R, Egaña Morales E. Estadística. La Habana: Editorial Félix Varela, 2006.
72. Nápoles Méndez D, García Goderich AG, Couto Núñez D, Torres Acosta Y. Características de la fase latente del trabajo de parto en nuestro medio. [artículo en línea]. MEDISAN 2006; 9 (2). <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_2_05/san04205.htm> [consulta: 18 junio 2006].
73. Simon CE, Grobman WA. When has an induction failed? Obstet Gynecol 2005; 105 (4): 688-9.
74. Cardoso LD, Gibb DM, Studd JW, Vasant RV, Cooper DJ. Predictive value of cervimetric labour patterns in primigravidae. Br J Obstet Gynaecol 1982; 89 (1): 33-8.
75. Kilpatrick SJ, Laros RK. Characteristics of normal labor. Obstet Gynaecol 1989; 74 (1): 85-7.
76. Gharoro EP, Enabudoso EJ. Labour management: an appraisal of the role of false labour and latent phase on the delivery mode. J Obstet Gynaecol 2006; 26 (6): 534-7.
77. First stage of labour. En: Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice. Ginebra: OMS, 2003: D8-D9.
78. Sehgal NN. Early detection of abnormal labor using the Friedman labor graph. Postgrad Med 1980; 68 (3): 189-96.
79. Mathews JE, Rajaratnam A, George A, Mathai M. Comparison of two world organization partographs. Int J Gynaecol Obstet 2007; 96 (2): 147-50.

80. Peisner DB, Rosen MG. Latent phase of labor in normal patients: a reassessment. *Obstet Gynaecol* 1985; 66 (5): 644-8.
81. Ware V, Raynor BD. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1030-2.
82. Oliva JA. Maduración cervical e inducción del parto. En: *Temas de Obstetricia y Ginecología*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2003 < <http://bvs.sld.cu/libros/obstetricia/indice.html> > [consulta: 18 junio 2006].
83. Roman H, Verspyck E, Vercoustre L, Degre S, Col JY, Firmin JM, Caron P, Marpaeu L. The role of ultrasound and fetal fibronectin in predicting the length of induced labor when the cervix is unfavourable. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23 (6): 567-73.
84. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266-8.
85. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Say D. Factors predicting successful labour induction. *Obstet Gynecol* 1996; 88 (6): 990-2.
86. Boozarjomehri F, Timor-Tritsch I, Chao CR, Fox HE. Transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix before labor: presence of cervical wedging is associated with shorter duration of induced labor. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1081-7.
87. Pajntar M, Leskosek B, Rudel D, Verdenik I. Contribution of cervical smooth muscle activity to the duration of latent phases of labour. *BJOG* 2001; 108 (5): 533-8.
88. Gao Y, Wu B. Causes of active phase arrest. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997; 32 (6): 333-5.

89. Gibbs RS. Premature rupture of the membranes. En: Danforth's. Obstetrics and gynecology. 9 ed. México, DF: Mc Graw Hill Interamericana, 2003: 281-97.
90. Oliva JA. Rotura prematura de membranas. En: Temas de Obstetricia y Ginecología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2003 <<http://bvs.sld.cu/libros/obstetricia/indice.html>> [consulta: 18 junio 2006].
91. Rigol Ricardo O. Rotura prematura de membranas. En su: Obstetricia y ginecología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2004: 165-7.
92. Tabowei TO, Oboro VO. Active management of labour in a district hospital setting. J Obstet Gynaecol 2003; 23 (1): 9-12.
93. Parsons M, Bidewell J, Nagy S. Natural eating behavior in latent labor and its effect on outcomes in active labor. J Midwifery Women's Health 2006; 51 (1): 1-6.
94. Greulich B, Tarran B. The latent phase of labor. Diagnosis and management. J Midwifery Women's Health 2007; 52 (3): 190-8.
95. Marpeau L, Sergent F, Manson F, Verspyck E, Eurin D. Mechanisms of the stagnation of the dilatation in phase active. Gynecol Obstet Fertil 2002; 30 (4): 282-5.
96. Bailit JL, Dierker L, Blanchard MH, Mercer BM. Outcomes of women presenting in active versus latent phase of spontaneous labor. Obstet Gynecol 2005; 105 (1): 77-9.
97. Starks GC. Correlation of meconium – stained amniotic fluid, early intrapartum fetal ph, and apgar scores as predictors of perinatal outcome. Obstet Gynecol 1980; 56 (5): 604-9.

98. Saunders K. Should we worry about meconium? A controlled study of neonatal outcome. *Trop Doct* 2002; 32 (1): 7-10.
99. Albornoz L, Salinas PH, Reyes A. Morbilidad fetal asociada al parto en macrosómico. Análisis de 3981 nacimientos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70 (4): 218-24.
100. Krapp M, Axt-Fliedner R, Berg C, Geipel A, Germer V, Gembruch U. Clinical application of grey scale and colour Doppler sonography during abnormal third stage of labour. *Ultraschall Med* 2007; 28 (1): 63-6.
101. William's obstetrics. Labor and delivery. Dystocia: abnormal labor. 22 ed. [New York?]: Mc Graw Hill, 2006 <<http://www.accessmedicine.com/popup.aspx?aID=725201&print=yes06/01/2006>> [consulta: 21 junio 2007].
102. Torres S, Albaiges G, Miralles R. Atonía uterina como causa más frecuente de histerectomía postparto. *Ginecol Obstet Clin* 2006; 7 (1): 10-5.
103. Caro MJ, Busto ML, Ríos SA, Bernales J. Histerectomía obstétrica en el hospital de Puerto Montt. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71 (5): 313-9.
104. Isla VA, Reguera J, Zayas MD, Pérez ER, Sixto BG. Comportamiento de la histerectomía obstétrica. Resultados de 6 años [artículo en línea]. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2005; 31 (3). <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2005000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es > [consulta: 12 enero 2007].
105. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ. The maternal – fetal medicine units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration – relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191 (1): 1-2.

106. Apantaku O, Mulik V. Maternal intra-partum fever. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27 (1): 12-5.
107. Gibbs R, Minkoff H. Obstetrics and perinatal infections. En: Danforth's Obstetrics and gynecology. 9 ed. México, DF: Mc Graw Hill Interamericana, 2003: 501-39.
108. Friedman EA, Neff RK. Labor and delivery: Impact on offspring. Littleton. Massachusetts: PSG, 1987: 66-80; 459-60; 484.
109. Ducey J, Guzmán E, Schulman H, Farmakedis G, Karmin I. Value of a screening fetal heart rate tracing in the latent phase of labor. *J Reprod Med* 1990; 35 (9): 899-900.
110. Stefos T, Sotiriadis A, Tsirkas P, Korkontzelos, Papadimitriou D, Lolis D. Evaluation of fetal heart monitoring in the first stage of labor. *J Matern Fetal Med* 2001; 10 (1): 48-51.
111. Itoo BA, Al-Hawsawi ZM, Khan AH. Hypoxia ischemic encephalopathy. Incidence and risk factors in North Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003; 24 (2): 147- 53.
112. Khatree MH, Mokgokong ET. The significance of meconium staining of the liquor amnii during labour. *S Afr Med J* 1979; 56 (25): 1099-101.
113. Hannah M. Management of post-term pregnancy. *J SOGC* 1994; 16 (4): 1581.
114. Colon I, Clawsen K, Hunter K, Drozin ML, Taslimi MM. Prospective randomized clinical trial of inpatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (3): 747-52.

115. Elhassan EM, Mirghoni OA, Adam I. Cervical ripening and labor induction with 25 µg vs. 50 µg of intravaginal misoprostol. Intern J Gynecol Obstet 2005; 90 (3): 234-5.
116. Meyer M, Pflum J, Howard D. Outpatient misoprostol compared with dinoprostone gel for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2005; 105 (3): 466-72.
117. Crane JM, Butler B, Young DC, Hannah ME. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labor induction women at term with intact membranes and unfavorable cervix: a systematic review. BJOG 2006; 113 (12): 1366-76.
118. Wing DA, Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. Clin Obstet Gynecol 2006; 49 (3): 627-41.
119. Adeniji AO, Olayemi O, Odukogbe AA, Oladokun A. Cervico-vaginal faetal fibronectin: a predictor of cervical response at preinduction cervical ripening. West Afr J Med 2005; 24 (4): 334-7.
120. Bakke Olaw, Comé X, García F. Ensayos Clínicos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma, 1994: 23–211.
121. Hebisch G, Ganaug A, Neumaier- Wagner PM, Stallmach T, Huch A, Huch R. The relationship between cervical dilatation interleukin-6 and interleukin-8 during term labor. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80 (9): 840-8.
122. Nápoles Méndez D, Gómez Neyra Y, Caveda Gil A. Experiencia del uso del misoprostol en la preinducción e inducción del parto. Rev Cub Obstet Ginecol 2007; 33 (3) <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta:12 febrero 2008].
123. Chung JH, Huang WH, Rumney PJ, Garite TJ, Nageotte MP. A prospective randomized controlled trial that compared misoprostol, Foley catheter and

- combination misoprostol foley catheter for labor induction. *Am J Obstet Gynaecol* 2003; 89 (4): 1031-5.
124. Lin MG, Nuthalapaty FS, Carver AR, Case AS, Ramsey PS. Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (3): 593-601.
125. Morgan OF, Quevedo CE, Cuetos MC. Misoprostol y oxitocina para inducción de madurez cervical y trabajo de parto en pacientes con embarazo a término y ruptura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70 (10): 469-76.
126. Rosen MD. Planned early birth vs. expectant management for PROM. *Am Family Physic* 2006; 74 (1): 79-80.
127. Nápoles Méndez D. Misoprostol en la inducción y fase latente del trabajo de parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2006; 32 (2) <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2006000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta: 12 marzo 2007].
128. Feitosa Edson F, Studart Sampaio Z. Misoprostol for labor induction. *Femina* 2004; 32 (9): 771-9.
129. Culver J, Strauss R, Brody S, Dorman K, Timlin S, Mc Mahon M. A randomized trial comparing vaginal misoprostol vs. foley catheter with concurrent oxytocin for labor induction in nulliparous women. *Amer J Perinatol* 2004; 21 (3): 139-46.
130. Pino García T, Sabina Iturralde A, Pérez Díaz G. Misoprostol para la maduración cervical, una alternativa terapéutica en la Obstetricia moderna. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2005; 31 (1)

- <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2005000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta: 20 enero 2006].
131. Casagrandi Casanova D, Chio Naranjo J, Pouymiro Beltrán M, Carbonell JL, Sánchez C. 25 µg de misoprostol vaginal para la maduración del cérvix e inducción del trabajo de parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2004; 30 (1) <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2004000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es> [consulta: 6 abril 2007].
132. Bolnick IM, Velázquez MD, González JL. Randomized trial between two active labor management protocols in the presence of an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (1): 124-8.
133. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. En: *The Cochrane Library* 2006; (4) [consulta: 21 enero 2007].
134. Cecatti JG, Tedesco RP, Pires HM, Calderon IM, Faundes A. Effectiveness and safety of a new vaginal misoprostol product specifically labeled for cervical ripening and labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (6): 706-11.
135. Weaver SP, Cook J, Nashelsky J. Vaginal misoprostol for cervical ripening in term pregnancy. *Am Fam Physician* 2006; 73 (3): 511-2.
136. Chen DC, Ku CH, Huang YC, Chen CH, Wu GJ. Urinary nitric oxide metabolite changes in spontaneous onset active labor. *Acta Obstet Gynecol* 2004; 83 (7): 641-6.
137. Chiosi G, Verocchi G, Venturini P. Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in

- prostaglandin E2 – mediated induction of labor. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13 (3): 203-8.
138. Studart Z, Alencar Junior CA. Factors associated with vaginal delivery in high risk pregnant women submitted to labor induction with misoprostol. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26 (1): 21-9.
139. Lokugamage AU, Refacy HE, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever – increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15 (6): 513-8.
140. Trifonov I. The use of cytotec in obstetrics and gynaecology. *Akush Ginekol* 2004; 43 (5): 55-8.
141. Adeniji AO, Olayemi O, Odukogbe AA, Aimakhu CO, Oladokun A, Akindele FO. Comparison of changes in preinduction cervical factors: scores following ripening with transcervical foley cateter and intravaginal misoprostol. *Afr J Med Sci* 2005; 34 (4): 377-82.
142. Mosquera J, Mesa JC, Hernández NE. Estudio de la eficacia de misoprostol comparado con oxitocina, en la inducción del parto con amenorrea prolongada [artículo en línea]. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 1999; 50 (1). <[http://scholar.google.com/scholar?q=Rev+Colomb+Obstet+Ginecol+1999%3B+50+\(1\).&hl=es&um=1&ie=UTF-8&oi=scholart](http://scholar.google.com/scholar?q=Rev+Colomb+Obstet+Ginecol+1999%3B+50+(1).&hl=es&um=1&ie=UTF-8&oi=scholart)> [consulta: 2 abril 2005].
143. Impey L, Hobson J, Oherlihy C. Graphic analysis of actively managed labor, prospective computation of labour progress in 500 consecutive nulliparous women in spontaneous labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (2): 438-43.
144. Boylan PC, Parisi VM. Effect of active management on latent phase labor. *Am J Perinatal* 1990; 7 (4): 363-5.

145. Nápoles Méndez D. Alternativas en las desviaciones del trabajo de parto [conferencia en línea]. MEDISAN 2005; 9 (2). <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_2_05/san13205.htm> [consulta: 22 febrero 2007].
146. Nápoles Méndez D. Cesárea y alternativas del trabajo de parto [conferencia en línea]. MEDISAN 2007; 11 (3) <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol11_3_07/san14307.htm> [consulta: 15 enero 2008].
147. Aquino MM, Cecatti JG. Misoprostol vs oxytocin for labor induction in term and post-term pregnancy: randomized controlled trial. *Sau Paulo Med J* 2003; 121 (3): 102-6.
148. Da Graca Kropa F, Cecatti JG, De Castro Sureta FG, Milanez HM, Porpinelli MA. Misoprostol versus expectant management in premature rupture of membranes at term. *BJOG* 2005; 112 (9): 1284-90.
149. Saleem S. Efficacy of dinoprostone, intracervical foleys and misoprostol in labor induction. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16 (4): 276-9.
150. Bhora U, Donnelly J, O'Connell MP, Geary MP, Mac Quillan K, Keane DP. Active management of labour revisited: the first 1 000 primiparous labours in 2000. *J Obstet Gynecol* 2003; 23 (2): 118-20.
151. Pattinson RC, Howarth GR, Maluli W, Mac Donald AP, Makin JD, Funk M. Aggressive or expectant management of labour: a randomized clinical trial. *BJOG* 2003; 110 (5): 457-61.
152. Nápoles Méndez D. Uso de las prostaglandinas en ginecoobstetricia [artículo en línea]. MEDISAN 2005; 9 (4).

- <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_4_05/sansu405.htm> [consulta: 21 febrero 2007].
153. Kolera Z, Tankov M, Katsulov A. Induction of labor in misoprostol vaginal administration. *Akush Ginekol* 2005; 44 (4): 10-2.
154. Lokugamage A. Misoprostol para el trabajo de parto y el parto. 2007 <<http://www.siiesalud.com/des/des046/06110015.htm>> [consulta: 9 marzo 2007].
155. Wing DA, Goharkhay N, Felix JC, Rostamkhani M, Naidu YM, Kovacs BW. Expression of the oxytocin and vasopressin receptors in human myometrium in different physiologic state and following misoprostol administration. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62 (4): 181-5.
156. Escobedo Arias JR. Inducción del parto con feto vivo. En: *Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología*. 2 ed. Santo Domingo: FLASOG, 2007: 32-41.
157. Haghghi L. Intravaginal misoprostol in preterm premature of membranes with low Bishop score. *Int Gynecol Obstet* 2006; 94 (2): 21-2.
158. Zeteroglu S, Sahin GH, Sahin HA. Induction of labor with misoprostol in pregnancies with advanced maternal age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129 (2): 140-4.
159. Borré Arrieta O, Rodríguez Yances B, Angarita Peñaranda W, Chamat Barrios A, Gómez Rhenals E. Inducción electiva ambulatoria del trabajo de parto con misoprostol en pacientes de bajo riesgo: estudio clínico controlado. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004; 55 (2): 107-13.
160. Zeteroglu S, Sahin GH, Sahin HA. Induction of labor in great grandmultiparas with misoprostol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126 (1): 27-32.

161. Kidanto HL, Kaguta MM, Van Roosmalen J. Induction of labor with misoprostol or oxytocin in Tanzania. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 96 (1): 30-1.
162. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Misoprostol in pregnancy. Kuala Lumpur: Malaysian Health Technology Assessment Unit. (MHTAU), 2004. <<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full>> [consulta: 2 julio 2006].
163. Kashanian M, Akbarean AR, Fekrat M. Cervical ripening and induction of labor with intravaginal misoprostol and foley catheter cervical traction. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92 (1): 79-80.
164. Nanda S, Senghal SR, Papneja A. Induction of labor with intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 gel: a comparative study. *Trop Doct* 2007; 37 (1): 21-4.
165. Papanikolaou EG. Comparison of misoprostol and dinoprostone for elective induction of labour in nulliparous women. A randomized prospective study. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 70.
166. Ewert K, Powers B, Robertson S, Alfirevic Z. Controlled-release misoprostol vaginal insert in parous women for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (5): 1130-7.
167. Li X. Misoprostol in labour induction of term pregnancy: a meta-analysis. *Chin Med J* 2004; 117 (3). <<http://www.cmj.org/Periodical/paperlist.asp?id=LW8404&linkintype=pubmed>> [consulta: 12 julio 2007].
168. Andresen DM, Jensen JS, Nedbjerg N. Misoprostol – a safe preparation for induction of labor? *Ugeskr Laeger* 2006; 168 (43): 3711-4.

169. Szczesny W, Kjollesdal M, Karlsson B, Nielsen S. Birshop escore and the outcome of labor induction with misoprostol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (5): 579-82.
170. Dede FS, Haberla A, Dede H. Misoprostol for cervical ripening and labor induction in pregnancies with oligohydramnios. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57 (3): 139-43.
171. Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomized controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BJOG* 2005; 112 (4): 438-44.
172. Van Gemund N, Scherjon S, Le Cessie S, Leenwen JH. A randomized trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone for labour induction. *BJOG* 2004; 111 (1): 42-9.
173. Eroglu O, Oktem M, Yanik F, Kuscu E. Labor induction at term: a comparison of the effects of 50 µg and 25 µg vaginal misoprostol. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34 (2): 102-5.
174. Tabowei TO, Oboro VO. Low dose intravaginal misoprostol versus intracervical balloon catheter for preinduction cervical ripening. *East Afr Med J* 2003; 3: 91-4.
175. Phillip H, Fletcher H, Reid M. The impact of induced labour on postpartum blood loss. *J Obstet Gynecol* 2004; 24 (1): 12-5.
176. Agarwae N, Gupta A, Kriplani A, Bhatla N. Six hourly vaginal misoprostol vs. intracervical dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29 (3): 147- 51.

177. Ovolabi AT, Kuti O, Ogunloba IO. Randomized trial of intravaginal misoprostol and intracervical foley cateter for cervical ripening and induction of labour. *J Obstet Gynecol* 2005; 25 (6): 565-8.
178. Chandra S, Allen V, Lee W, Fanning C, Young D. The effect of vaginal ph on labor induction with vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17 (6): 387-91.
179. Castañeda CS, Izquierdo PJ, Leon OR, Plasse TF, Powers BL, Rayburn WF. Misoprostol dose selection in a contolled – release vaginal insert for induction of labor in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3): 1071-5.
180. Sifakis S, Angelakis E, Augoustinakis E, Fragouli Y, Mantas N, Koukoura O, Vardaki E, Koumantakis E. A randomized comparison between intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 for labor induction. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275 (4): 263-7.
181. Oboro VO, Tabowei TO. Outpatient misoprostol cervical ripening without subsecuent induction of labor to prevent post term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84 (7): 628-31.
182. Paungmora N, Herabutya Y, O-Prasertsawat P, Punyavachira P. Comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labor at term: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynecol* 2004; 30 (5): 358-62.
183. Ashalatha S, Livingstone I, Achanya S, Rice P. Oral misoprostol (100 µg) versus vaginal misoprostol (25 µg) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82 (12): 1103-6.
184. Hidar S, Khairi H. Outpatient misoprostot cervical ripening without subsequent induction of labor to prevent post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84 (11): 1129.

185. Zeteroglu S, Engin-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.
186. Ramsey PS, Meyer L, Walker BA, Harris D, Oybum PL, Heise RH, Ramin KD. Cardiotocographic abnormalities associated with dinoprostone and misoprostol cervical ripening. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (1): 85-90.
187. Porter F, Peltier M, Branch W. Immunologic disorders in pregnancy. En: Danforth's. *Obstetrics and Gynecology*. 9 ed. [New York?]: Mc Graw Hill, 2003: 462-501.
188. Mullin Patrick H, House Michael, Paul Richard, Wing Deborah. A comparison of vaginally administered misoprostol with extra-amniotic saline solution infusion for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (4): 847-52.
189. Loto OM, Fadahunsi AA, Kolade CO. Safety and efficacy of misoprostol for induction of labor in a semi-urban hospital setting. *J Obstet Gynecol* 2004; 24 (6): 638-40.
190. Yolande H, Namori K, Delphine F, Mamadou HD, Mamadou DB, Daniel T, *et al*. Misoprostol use for labor induction in developing countries: A prospective study in Guinea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* 2005; 122 (!): 40-4.
191. Adam I, Hassan OA, Elhassan EM. Oral vs. vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89(2):142-3.
192. Porter F, Scott JR. Cesarean delivery. En: Danforth's. *Tratado de obstetricia y ginecología*. 9 ed. [New York?]: Mc Graw Hill, 2003: 661-80.
193. Nápoles Méndez D. Misoprostol: la prostaglandina más usada y aceptada en obstetricia. (Editorial) [artículo en línea] *MEDISAN* 2005; 9 (2)

- <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_2_05/san01205.htm>[consulta: 18 marzo 2006].
194. Zou Y, Chen X, Song B, Zhong D. Determination of misoprostol acid in human plasma by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 852 (1-2): 122-7.
195. Fiala C, Aronsson A, Granath F, Stephansson O, Seyberth HW, Watzer B, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol. *Hum Reprod* 2005; 20 (12): 3414-8.
196. Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17 (5): 707-16.
197. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, Von Mandach U. Misoprostol versus methyletergometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(6): 2168-73.
198. Andel Aleem H, Villar J, Gumezoglu MA, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M *et al.* The Pharmacokinetics E₁ analogue misoprostol in plasma and calostron after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol* 2003; 108: 25-8.
199. Rayburn WF, Powers BL, Plasse TF, Carr D, Di Spirito M. Pharmacokinetics of a controlled-release misoprostol vaginal insert at term. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13 (2): 112-7.
200. Aronsson A, Fiala C, Stephansson O, Granath F, Watzer B, Schweer H, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Hum Reprod* 2007; 22 (7): 1912-8.

201. Tang OS, Ho PC. The pharmacokinetics on different regimenes of misoprostol in early first – trimester medical abortion. *Contraceccio*. 2006; 7 (1): 26-30.
202. Powers BL. Pharmacokinetics and safety of the 100 mcg misoprostol vaginal insert. *Cytokine Pharma Sciences* 2007. <<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00528255;jsessionid=FDB2570EEF96051B682F2AED4B1E0EAC?order=1> >[consulta: 12 julio 2007].
203. Colquhoun H. Safety and efficacy study of misoprostol vaginal insert for induction of labour. *Cytokine Pharma Sciences* 2007. <<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00346840?order=3> > [consulta: 12 julio 2007].
204. Dierksmeier G. *Métodos cromatográficos*. La Habana: Editorial Científico – técnica, 2005.

BIBLIOGRAFÍA

- Afolabi BB, Oyeneyin OL, Ogedengbe OK. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for cervical ripening and induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89 (3): 263-7.
- Bayarre H, Hersford R, Oliva M. Estadística descriptiva y estadística de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2005.
- Blanchard K. Misoprostol for women's health: A review. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 316.
- Boulvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1, 2003.
- Bush M, Csaba A, Eddleman K, Saphier C. Is misoprostol safe for labor induction in twin gestations? *J Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2006; 19 (1): 35-38.
- Cabero Roura L. Parto prematuro. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004.
- Cabero Roura L. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana (SEGO), 2003; t1. <www.agapea.com/.../TEMARIO-VOL-II-OPOSICIONES-MATRONAS-DEL-SERVICIO-CANARIO-DE-SALUD-isb> [consulta: 25 mayo 2008].
- Cecil GA, Fitz G. Prostaglandinas y compuestos relacionados. En: Tratado de medicina interna. 6 ed. Volumen II. Mc Graw-Hill Interamericana, 1996: 1367-1374.

- Cluet ER, Pickering RM, Getliffe K, Saunders St. Randomized controlled trial of labouring in water comparing with standard of augmentation for management of dystocia in first stage of labour. *BMJ* 2004; 328 (7435): 314.
- Creinin MD, Shore E, Balasubramanian S, Harwood B. The true cost difference between mifepristone and misoprostol and misoprostol-only regimens for medical abortion. *Contraception* 2005; 71 (1): 26-30.
- Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Ben-Shlomo I, Shalev E. For how long should oxytocin be continued during induction of labour? *BJOG* 2004;111(4):331-4.
- Ding DC, Hsu S, Su HY. Low dose intravaginal misoprostol for induction of labor at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90 (1): 72-3.
- Echeverría LE, Quiroz NE, Rozas JC, Rocha OM, Hinrichs OC, Jeréz MR, Fernández CG, Henríquez EL. Cinco años de experiencia con misoprostol intravaginal para la inducción de parto. Uso de una nueva presentación farmacéutica en supositorios. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67 (2): 125-8.
- Edwards RK, Sims SM. Outcomes of second-trimester pregnancy terminations with misoprostol: Comparing 2 regimens. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 544-50.
- European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline. London: EMEA, 2006. <<http://www.emea.eu.int>> [consulta: 25 mayo 2008].
- Garry D, Figueroa R, Kalish RB, Catalano CJ, Maulik DJ. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert for labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 254-59.

- Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception* 2006; 74 (1): 31-5.
- Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. En: *The Cochrane Library* 2005, Issue 1.
- Hafirassou H, Chiadmi F, Schlatter J, Ratiney R, Fontan JE. Stability of misoprostol in suppositories. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(11):1192-4.
- Hascalik S, Calik O, Dogru MI, Kocagun DA, Inan E, Yurelki M. Influence of misoprostol (PGE1) on amniotic fluid and maternal serum adrenomedullin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84 (9): 833-6.
- Hemmerling A. The safety of misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 94: 149-50.
- Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau L, Ware J. *Biostatistics in Clinical Medicine*. 2 ed. New York: Mac Millan, 1987.
- Kaye D. Antenatal and intrapartum risk factors for birth asphyxia among emergency obstetric referrals in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *East Afr Med J* 2003; 80 (3): 140-3.
- Khan RU, El-Rafaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5): 968-74.
- Le Roux PA, Olarogun SO, Penny J, Anthony J. Oral and vaginal misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (2): 201-5.

- Lindo M, Paredes A, Núñez A, Lindo A. Misoprostol en la inducción del trabajo de parto en el embarazo postérmino. *Ginecol Obstet (Perú)* 2002; 48 (4): 243-48.
- Mc Gill J, Shetty A. Mifepristone and misoprostol in the induction of labor at term. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96 (2): 80-4.
- Moraes Filho OB, Albuquerque RM, Pacheco AJC, Ribeiro RH, Welkovic S, Cecatti JG. Misoprostol sublingual versus vaginal para inducao do parto a termo. *Rev Brasil Ginecol Obstet* 2004; 27 (1): 32-9.
- Moreira Lam R, Tomalá BC, Auz PW, Medrano R. Estudio comparativo del uso de misoprostol vs. oxitocina en inducción del trabajo de parto en embarazo a término más rotura prematura de membranas. *Medicina (Guayaquil)* 2002; 8 (1): 42-4.
- Mousa H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24 (1): CD003249.
- Myles TD, Santolaya J. Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (1): 52-8.
- O'Connell MP, Hussain J, Maclennan FA, Lindow SW. Factors associated with a prolonged second state of labour – a case – controlled study of 364 nulliparous labours. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23 (3): 255-7.
- Pardo de Vélez G, Cedeño Collazos M. Investigación en salud. Factores sociales. Medellín: McGraw-Hill Interamericana, 1997.
- Reis F, Rezende J. Cervical ripening. *Femina* 2006; 34 (2): 141-45.
- Saggaf A, Rouzi AA, Facharzt BR. Misoprostol for preinduction cervical ripening and induction of labor: a randomized controlled trial. *Saudi J. Obstet Gynecol* 2001; 1 (2): 89-93.

- Sánchez O, Guerra D. Síndrome de Moebius: fetopatía por misoprostol. Reporte de un paciente. *Invest Clin* 2003; 44 (2).
- Schaff EA, Di Cenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following bucal and sublingual administration. *Contraception* 2004; 71: 22-5.
- Servin R, López LM, Medina A, Abreo de Almirón G, Rott C, Avalos MR. Síndrome/secuencia de Moebius: presentación de casos clínicos y análisis genético. *Rev Posgr Vía Cáted Med* 2003; 127: 16-7.
- Sharma Y, Kumar S, Mittal S, Misra R, Dadhwal V. Evaluation of glyceryl trinitrate, misoprostol, and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening in term pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31 (3): 210-5.
- Vaisanen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3): 790-6.
- Vayssiere C. For the routine use of misoprostol in induced labour. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34 (2): 155-60.
- Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwifw* 2004; 71: 9-12.
- Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomised controlled trial. *BJOG* 2004; 111: 1014-7.

Anexo 1. Test de evaluación de la maduración cervical

Variables	0	1	2
Posición	posterior	semicentral	central
Consistencia	firme	semiblando	blando
Longitud	> 2 cm	1 a 2 cm	< 1 cm
Apertura del cuello	cerrado	permeable	dilatado
Altura presentación	4/5	3/5	2/5 y 1/5

- La consistencia se evalúa con la valva anterior del espéculo, realizando la basculación del cuello. (Laminización del cérvix)

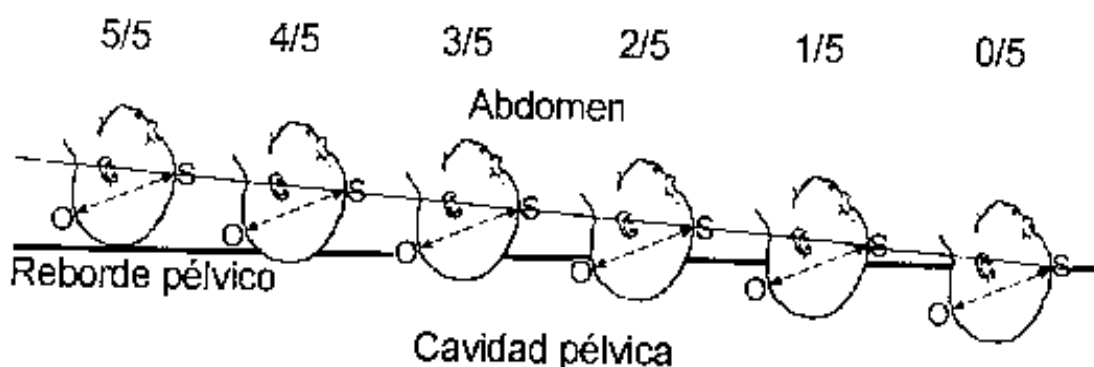
- La altura de la presentación se determina mediante palpación abdominal. Se refiere a la parte de la cabeza (dividida en cinco partes) palpable por encima de la sínfisis del pubis.

4/5- Sincipucio alto, occipucio fácilmente palpable.

3/5- Sincipucio fácilmente palpable, occipucio palpable.

2/5- Sincipucio palpable, occipucio apenas palpable.

1/5- Sincipucio palpable, occipucio no palpable



- Si *test* mayor o igual 7 puntos: Cérvix maduro

- Si *test* menor o igual 6 puntos: Cérvix inmaduro

Anexo 2. Planilla de recolección de datos

No. de historia clínica: _____

Edad materna: _____ años

Edad gestacional: _____ semanas

Paridad: Nulípara _____

Parto previo (Pp) _____

Número partos _____

Dinámica uterina: Frecuencia (en 10 minutos) _____

Duración (en segundos) _____

Intensidad: 20 y < 30 mmHg

30 - 40 mmHg

> 40 - 60 mmHg

más de 60 mmHg

Test de madurez cervical: _____ puntos

Tiempo de duración de la fase latente (en horas): _____

Tiempo de duración de la fase activa (en horas): _____

Momento de rotura de las membranas:

Antes de la fase latente: _____

Durante la fase latente: _____

Durante la fase activa: _____

Tiempo de rotura de las membranas (en horas): _____

Prototipos de parto disfuncional:

Por prolongación: Fase activa prolongada _____

Fase de desaceleración prolongada _____

Prolongación del descenso _____

Por detención: Detención del descenso _____

Detención secundaria de la dilatación _____

Fallo del descenso _____

Empleo de oxitocina en fase activa: Si _____

No _____

Tipo de parto: Eutócico _____

Distócico: Cesárea _____

Instrumentado _____

Test de Apgar: Al 1er. minuto _____ 5to. minuto _____

Características del líquido amniótico:

Claro _____

Meconial _____

Caliente _____

Fétido _____

Peso del recién nacido (en gramos): _____

Complicaciones maternas:

Agotamiento materno _____

Hemorragia por atonía uterina _____

Síndrome de infección del líquido amniótico _____

Endometritis _____

Complicaciones neonatales:

Depresión: Moderada _____ severa _____

Asfixia: Si _____

No _____

Encefalopatía hipóxica isquémica: Si _____

No _____

Sepsis neonatal: Si _____

No _____

Broncoaspiración del líquido amniótico meconial: Si _____

No _____

Otras _____

Mortalidad perinatal: Muerte fetal _____

Muerte neonatal _____

Otros datos de interés: _____

Anexo 3. Consentimiento informado

Ejerciendo mi voluntad doy mi consentimiento para ser incluida en el estudio de caracterización de la fase latente del trabajo de parto, teniendo en cuenta la necesidad de constituir un modelo diagnóstico de la distocia fase latente en nuestro medio. Después de recibir la información dada por el médico de asistencia, donde conocí:

1. Que existe un protocolo de trabajo para el seguimiento de la fase latente donde se diagnostica dicha fase como prolongada a partir de las 14 horas en las multíparas y de las 20 horas en las nulíparas, habiéndome informado que a partir de este tiempo puede presentarse un aumento del parto distócico y complicaciones en la madre y el recién nacido.
2. Que existe la necesidad de crear un modelo diagnóstico propio que sea seguro y permita alcanzar mejores resultados perinatales.
3. Se me informa la importancia de participar en el estudio y que se me realizarán exámenes en intervalos repetidos que me pueden causar molestias pero que no son invasivos, siendo estos necesarios para lograr el objetivo planteado.
4. Estoy consciente de mi derecho a participar o no en el estudio y que puedo abandonar el mismo cuando lo desee sin que se afecte mi atención médica y las relaciones con el personal que me atiende.
5. La confidencialidad de mis datos será responsabilidad del médico que me atiende y no serán divulgados sin mi autorización.

Firma del paciente

Fecha

Firma del médico

Anexo 4

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS



Servicio de Perinatología

MÉTODOS CLÍNICOS

AUSCULTACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDÍACA FETAL

EVALUACIÓN DE GANANCIA DE PESO MATERNO

MEDICIÓN DE LA ALTURA UTERINA

CONTEO DE MOVIMIENTOS FETALES

DETERMINACIÓN DE PESO FETAL CLÍNICO

EVALUACIÓN DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

MÉTODOS BIOFÍSICOS

PERFIL BIOFÍSICO MODIFICADO

CARDIOTOCOGRAFÍA

ÍNDICE DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

PERFIL BIOFÍSICO CLÁSICO

BIOMETRÍA ANATÓMICA

DETERMINACIÓN DE PESO FETAL

Anexo 5. Informe del comité de ética

El Dr. Luis A. Regüeiferos Prego, secretario del comité de ética sobre investigación clínica certifica que este comité ha evaluado la propuesta para que se realice el ensayo clínico titulado: Nuevo protocolo terapéutico en la distocia de fase latente del trabajo de parto, con el medicamento Misoprostol y considera que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.

Este comité formado por:

Dra. Esperanza Dager Dager Presidente

Dr. Luis A. Regüeiferos Prego Secretario

Dr. Otto Anderes Velásquez Miembro

Lic. Enfermería Belquis Vian Díaz Miembro

Este comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente Sur “Mariana Grajales Coello” de Santiago de Cuba por el Dr. Danilo Nápoles Méndez como investigador principal.

Firmado: _____

Dr. Luis A. Regüeiferos Prego.

Anexo 6. Responsabilidades éticas de los participantes en el ensayo

1. Investigador: Adherencia a los procedimientos que establece el protocolo e informar y solicitar el consentimiento de los sujetos.
2. Institución: Asegurar el mantenimiento de la disponibilidad de recursos y su utilización adecuada por parte del investigador.
3. Equipo de investigación: Garantizar el cumplimiento de las responsabilidades asignadas en el protocolo.
4. Promotor: Garantizar la calidad del fármaco en estudio.
5. Subcentro de Ensayos Clínicos del Instituto Superior de Ciencias Médicas: Garantizar y comprobar la calidad de la ejecución del protocolo.
6. Comité de Revisión y Ética / consejos científicos institucionales: Revisar y aprobar el protocolo de ensayo y verificar el progreso del estudio.

Anexo 7. Modelo de consentimiento informado

Yo _____ ejerciendo mi libre poder y mi voluntad expresa, por este medio doy mi consentimiento para ser incluida en el ensayo clínico para el tratamiento de la fase latente prolongada del trabajo de parto, utilizando misoprostol o el tratamiento convencional, después de haber obtenido una amplia explicación por parte de mi médico Dr. (a): _____ acerca de la fase latente prolongada.

Se me ha informado respecto a:

1. Que existen en los últimos años evidencias en este medio y en el mundo de tratar de considerar la fase latente como prolongada en un tiempo cronológico más corto, buscando beneficios maternoperinatales.
2. Por tanto, el propósito de este ensayo es evaluar el tratamiento de la fase latente cuando llega a ocho horas sin pasar a fase activa utilizando dosis bajas de misoprostol (25 µg) comparado con el tratamiento convencional.
3. Se me ha comunicado que basado en lo anteriormente explicado se conformarán dos grupos: uno que recibirá el tratamiento experimental con misoprostol y otro el tratamiento convencional con mederol.
4. He entendido que la decisión de a cuál grupo perteneceré en este ensayo, no la realiza mi médico sino que se hace por un procedimiento al azar utilizado en el mundo entero.
5. Si resulto incluida en el grupo experimental, en dependencia de la paridad se aplicarán 25 µg de misoprostol por vía vaginal cada seis horas, en nulípara hasta tres dosis si a las ocho horas no se ha llegado a fase activa y de ser incluida en el control a las 20 horas se administrará mederol 100 mg intramuscular. En caso de ser multípara, en el experimental se aplicarán dos

dosis del medicamento y en el grupo control el mederol se administrará a las 14 horas. En ambos grupos se esperarán seis horas y de no pasar a fase activa se administrará oxitocina.

6. Se me ha informado que la terapéutica con misoprostol puede provocar náuseas, vómitos, dolor abdominal, aunque estas reacciones son poco frecuentes cuando la administración es por vía vaginal. Sin embargo, puede aparecer actividad uterina por exceso que deberá tratarse de inmediato para evitar complicaciones en la madre o en el niño, pero que la institución tiene los recursos y personal calificado para el tratamiento adecuado.
7. Estoy consciente de mi derecho a participar o no en el estudio y a abandonarlo cuando estime conveniente, sin necesidad de dar explicaciones a mi médico y sin que por ello se afecte mi relación con él, ni la calidad de la atención médica que me será brindada. Si no acepto entrar en la investigación se procederá conmigo como se hace habitualmente en estos casos.
8. La confidencialidad de mis datos será responsabilidad de mi médico y no serán divulgados sin mi autorización. Tendrán acceso a ellas el personal del hospital, del subcentro de ensayo clínico del ISCM de Santiago de Cuba y del CENCEC.
9. Se me ha informado que después del parto, mi hijo se mantendrá en observación y se le realizarán exámenes a fin de conocer si existe paso del medicamento empleado, para lo cual doy mi consentimiento.

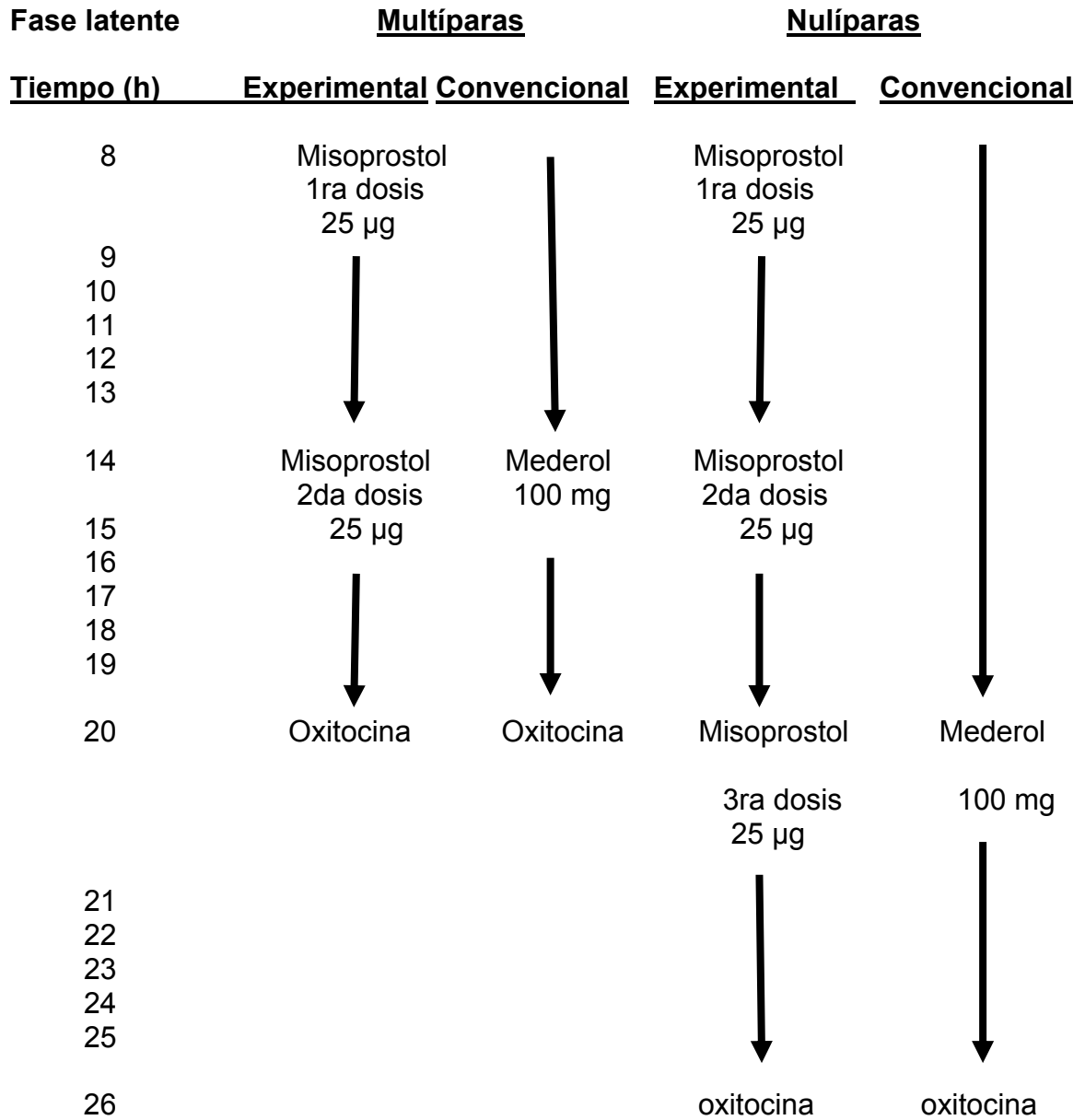
Y para que conste mi voluntad de participar en este ensayo, lo expreso con mi firma en este documento y pongo la fecha en que firmo.

Firma del paciente _____ Fecha

Firma del testigo _____ Fecha

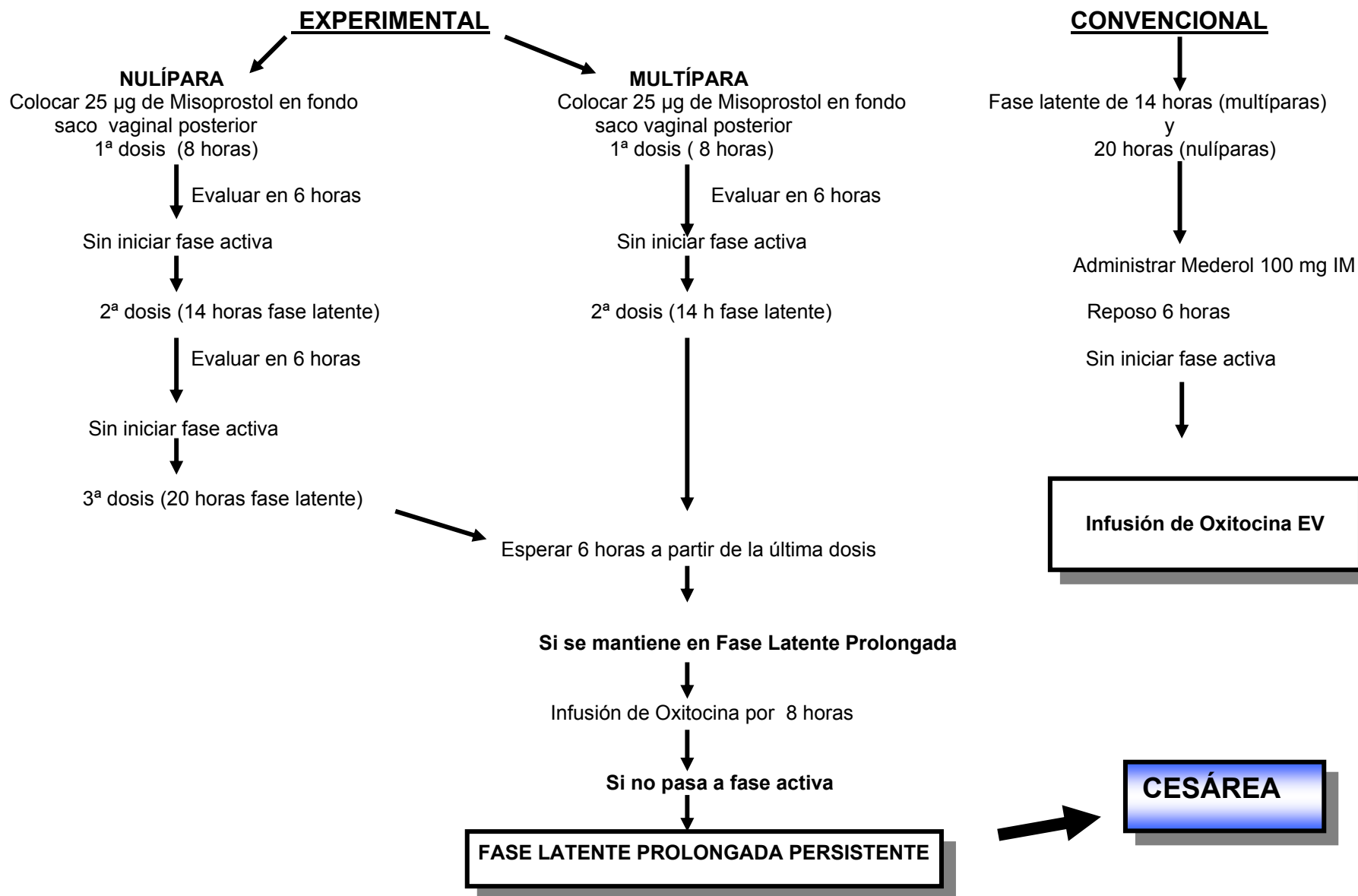
Firma del médico _____ Fecha

Anexo 8. Dosis, frecuencia y duración del tratamiento



Anexo 9.

Tratamientos e intervalos según respuesta



Anexo 10. Tratamientos concomitantes

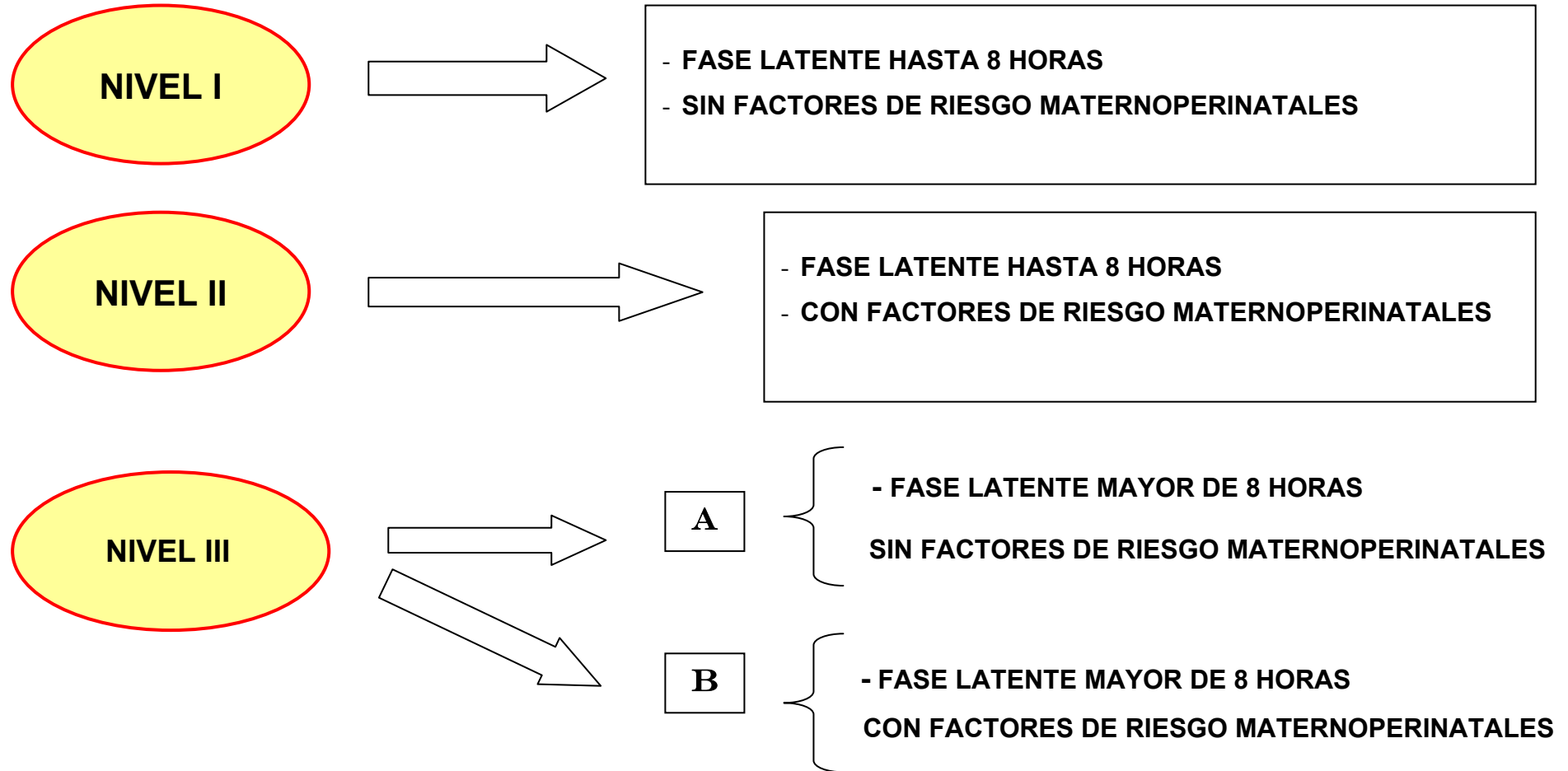
- **Misoprostol:** Se impone tener en cuenta sus interacciones con la eritromicina y el ketoconazol (inhibidores del metabolismo hepático), que aumentan sus concentraciones; y la rifampicina, que las disminuye. Una interacción que potencia peligrosamente la acción del misoprostol, puede ser con la oxitocina, al desencadenar una actividad uterina por exceso y producir la rotura uterina; por tanto, debe esperarse como mínimo seis horas para utilizar oxitocina y evaluar previamente la actividad contráctil.

- **Oxitocina:** Puede potenciar el efecto vasopresor de los fármacos simpaticomiméticos. Anestésicos hidrocarbonados por inhalación (ciclopropano, enflurano, halotano, isoflurano): Potencian la hipotensión y disminuyen su efecto oxitócico. La anestesia para bloqueo caudal con agentes vasoconstrictores tiende a generar hipertensión arterial severa; y con otros oxitócicos, prostaglandinas o urea intraamniótica, existe el riesgo de hipertonía y rotura uterina.

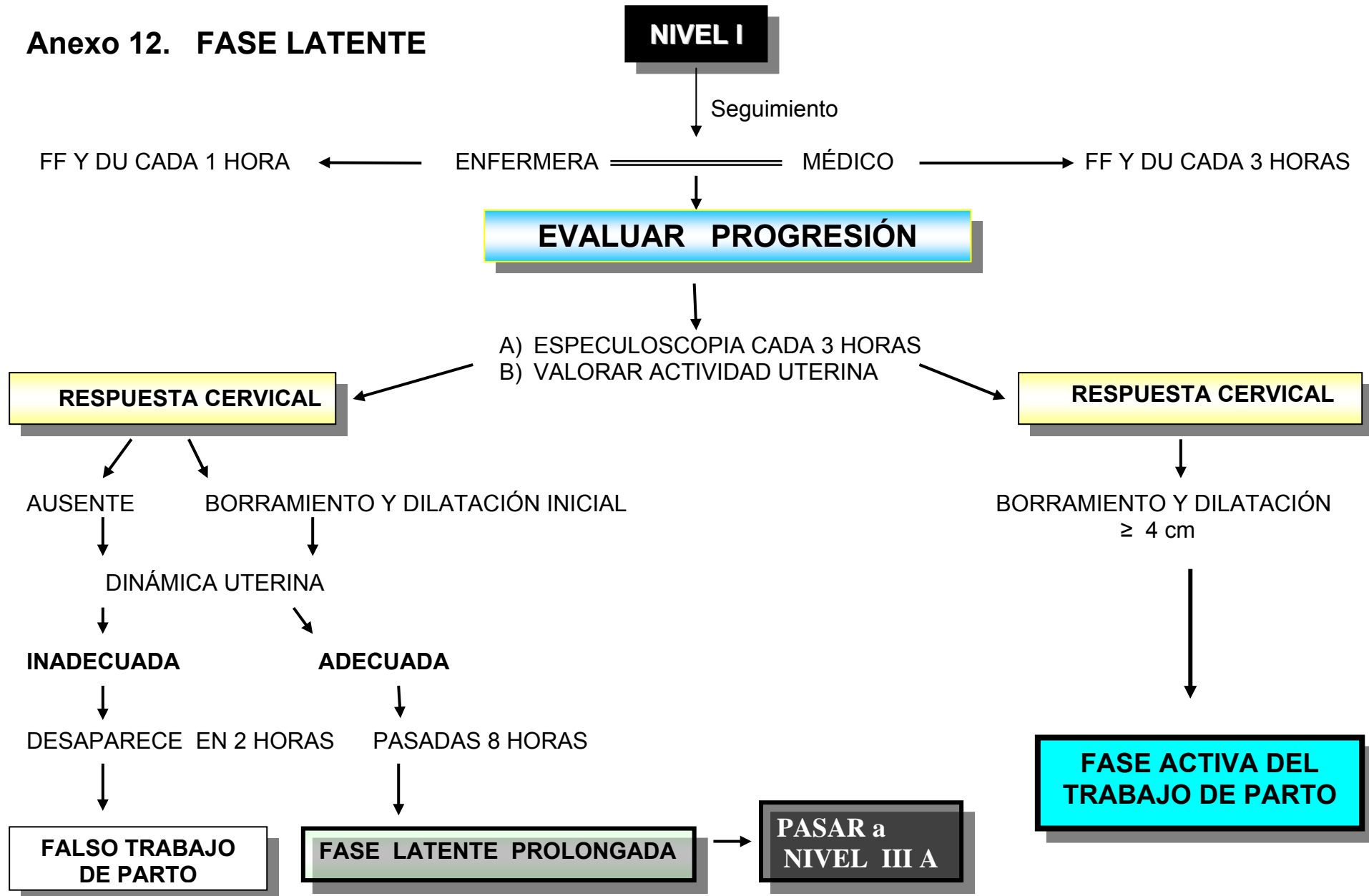
- **Mederol:** El Aciclovir potencia la toxicidad de la petidina, al aumentar su metabolito norpetidina por la insuficiencia renal que provoca. Cimetidina: Disminuye su aclaramiento y fortalece su efecto por disminución de su metabolismo hepático. Clorpromacina y fenobarbital: Potencia la toxicidad del mederol, por posible inducción de su metabolismo hepático, aumentando así su metabolito activo.

Anexo 11. NIVELES DE RIESGO

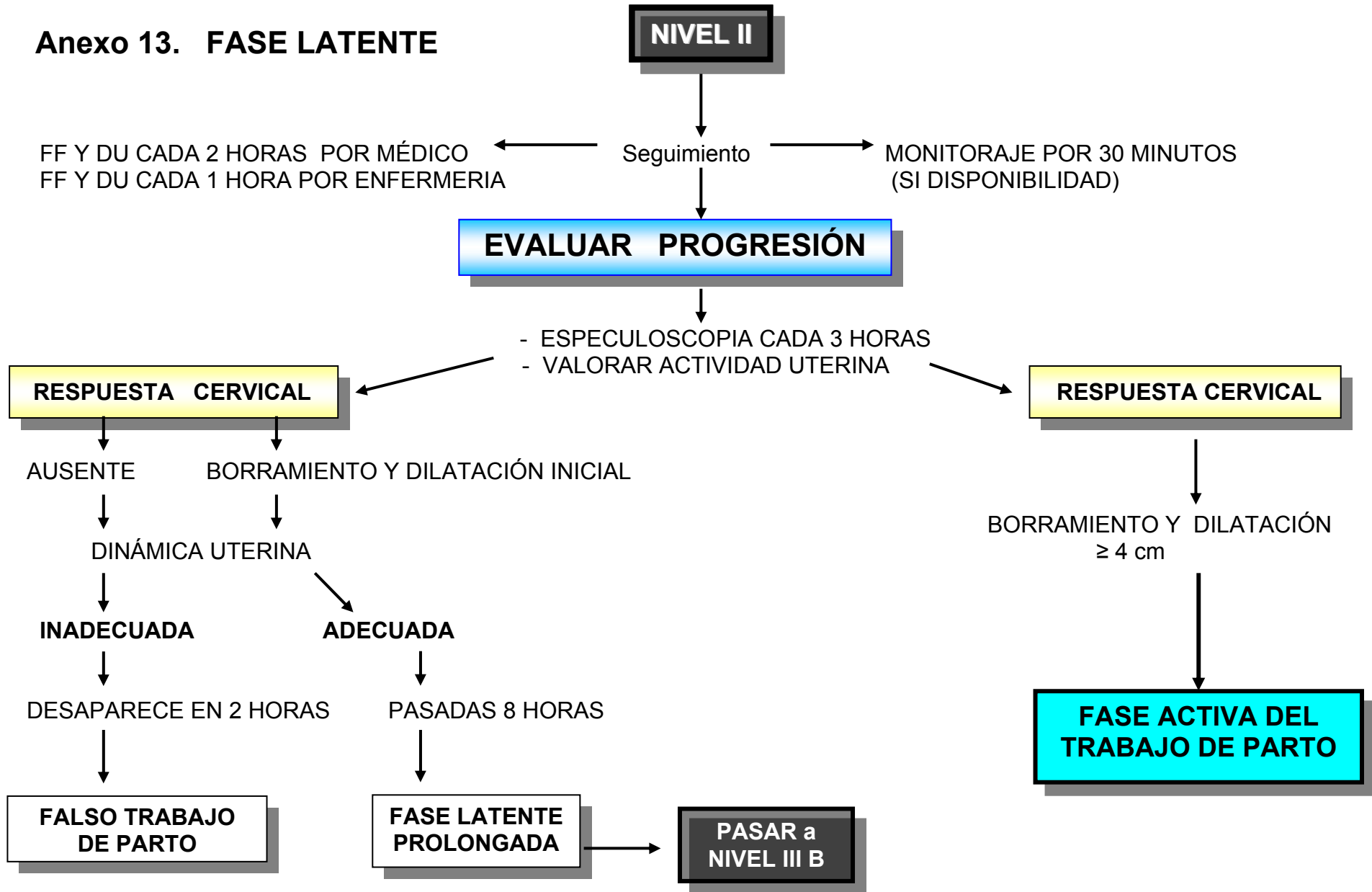
FASE LATENTE DEL TRABAJO DE PARTO



Anexo 12. FASE LATENTE



Anexo 13. FASE LATENTE



Anexo 14. FASE LATENTE PROLONGADA

NIVEL III

SIN FACTORES DE RIESGO MATERNOPERINATALES

CON FACTORES DE RIESGO MATERNOPERINATALES



- FF Y DU CADA 1 HORA
- MONITORAJE POR 30 MINUTOS (Si disponibilidad)

- FF Y DU CADA 30 MINUTOS
- MONITORAJE INTERMITENTE (Si disponibilidad)

SEGUIMIENTO POR ESPECIALISTA

TRATAMIENTO ACTIVO NO INVASIVO BASE ETIOLÓGICA (TANIE)

- EVALUAR RESPUESTA
- ESPECULOSCOPIA CADA 3 HORAS
 - VALORAR ACTIVIDAD UTERINA

RESPUESTA CERVICAL

RESPUESTA CERVICAL

AUSENTE BORRAMIENTO Y DILATACIÓN INICIAL

BORRAMIENTO Y DILATACIÓN ≥ 4 cm

DINÁMICA UTERINA

INADECUADA

ADECUADA

FASE ACTIVA DEL TRABAJO DE PARTO

DESAPARECE EN 2 HORAS

SI FRACASO AL TANIE

FALSO TRABAJO DE PARTO

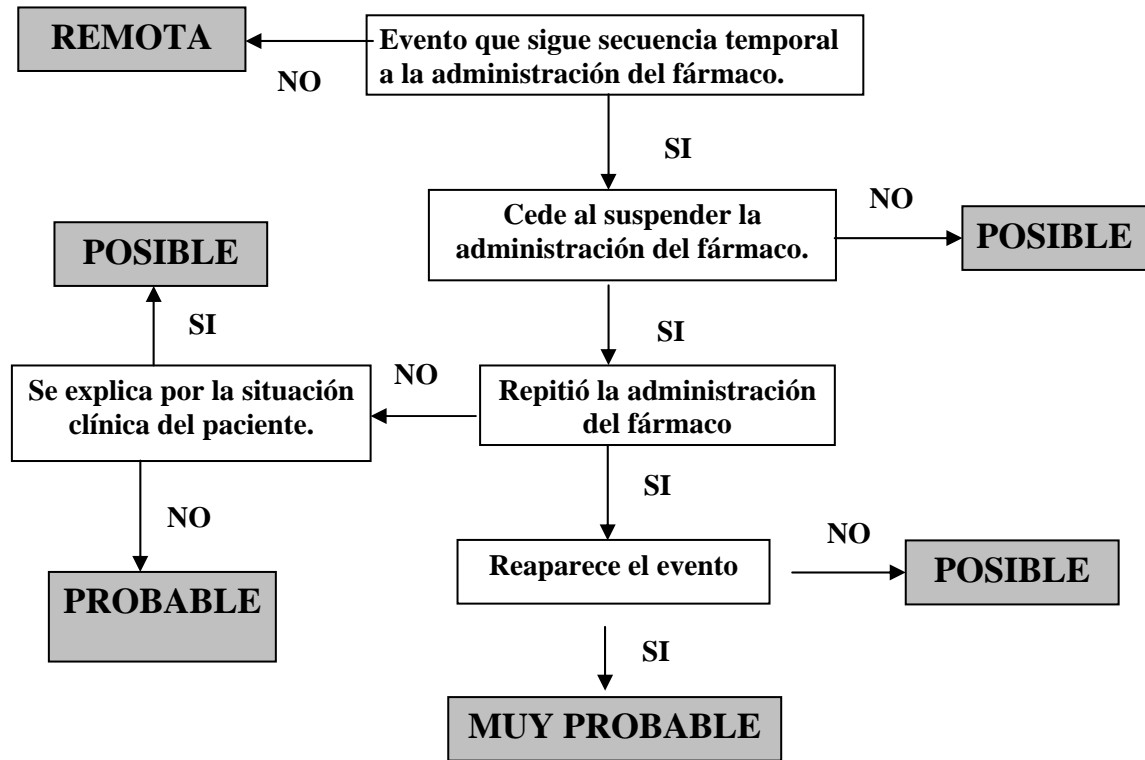
OXITOCINA 8 HORAS

SI NO PASA A FASE ACTIVA

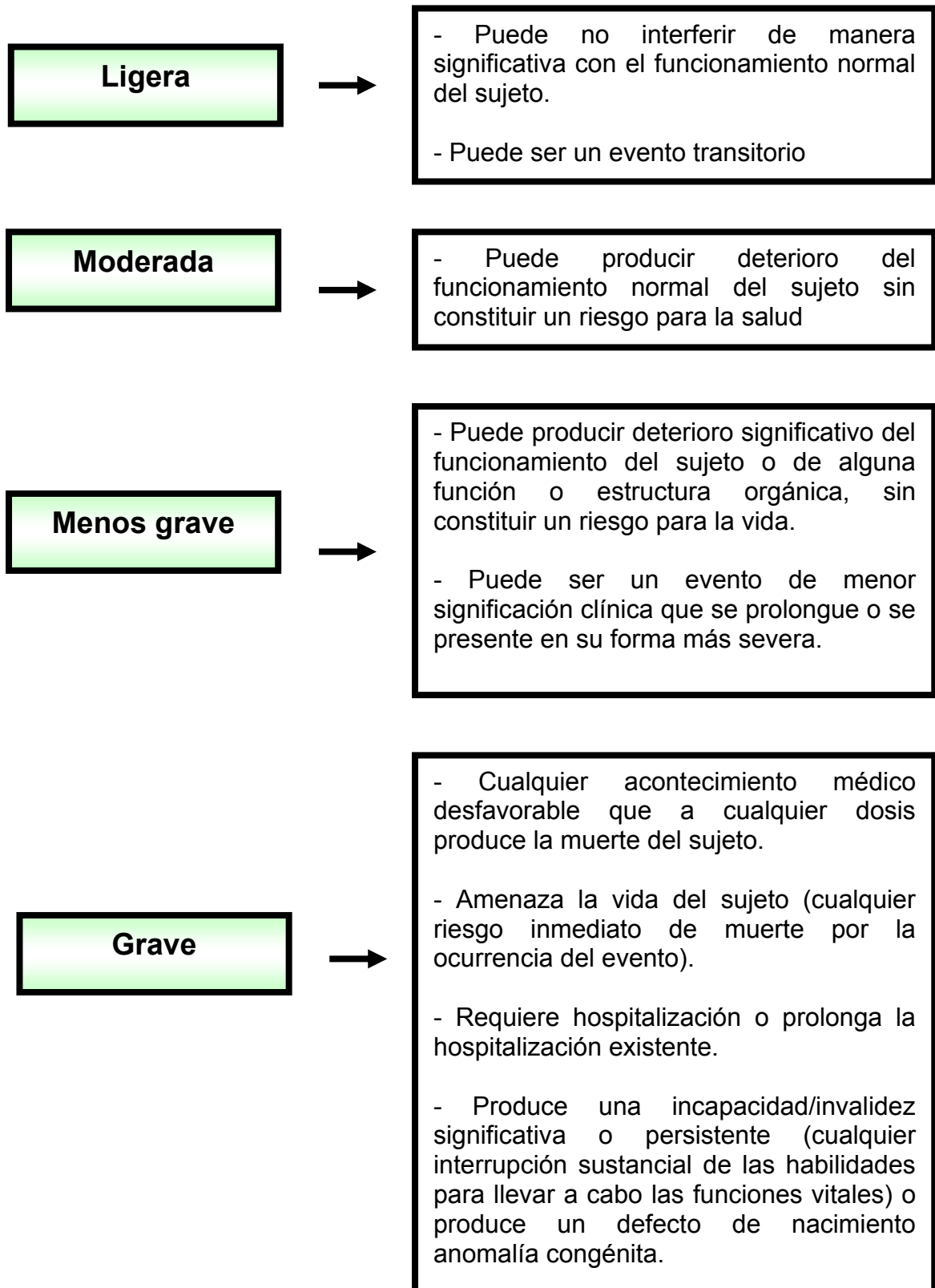
FASE LATENTE PROLONGADA PERSISTENTE

CESÁREA

Anexo 15. Algoritmo de la FDA para imputabilidad de reacciones adversas



Anexo 16. Intensidad de las reacciones adversas



Anexo 17. Cromatografía: Descripción del sistema

Se aplicó la técnica de cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

El sistema está compuesto por una bomba de alta presión 2 248 (Pharmacia, Suecia) con una columna estándar de fase reversa (C-18), que mide 25 cm por 4,6 mm y precolumnas de 5 cm por 4,6 mm, así como un detector ultravioleta visible, con integrador (Zhimatzu, Japón).

Sistema solvente: acetonitrilo: metanol: agua (45:20:35). Para la fase móvil se usó un flujo de 1,5 ml/min del solvente.

La muestra se procesó previamente por extracción orgánica en acetonitrilo (1 ml de la muestra de plasma neonatal, con la adición de 2 ml de acetonitrilo), la cual se agitó y dejó reposar por 10 minutos, se le dio un golpe de centrifuga, se tomó el sobrenadante y se inyectaron 50 µl de la muestra en el puerto de inyección del equipo de HPLC.

El objeto de la cromatografía fue demostrar la ausencia de derivados del misoprostol en el plasma neonatal y calostro materno. No se pretendió valorar cuantitativamente la farmacocinética del principio activo de la tableta, sino la seguridad del tratamiento aplicado en este estudio, para lo cual se prepararon patrones de concentraciones de 400, 200 y 100 µg/ml, así como también por dilución del medicamento utilizado (comprimidos de misoprostol) en 10 ml de acetonitrilo. Con ello se estandarizó la técnica para detectar fracciones del misoprostol por HPLC, mediante inyecciones efectuadas en condiciones diferentes hasta optimizar el método a utilizar con ese fin. Se realizaron inyecciones en la fase móvil para valorar la línea base una vez alcanzado el estado de equilibrio cromatográfico. Los patrones inyectados en el estudio que se corresponden con los gráficos fueron 10, 8, 4, 2, 1, 0,5 y 0,25 µg/ml.

En un segundo momento se realizó una evaluación cruzada con un equipo de cromatografía líquida de alta presión HPLC (Knauer, Alemania) con el fin de mejorar las condiciones de sensibilidad para plantear un nivel de seguridad más bajo. Se mantuvieron las mismas condiciones de corrida, columna C-18 fase reversa, solventes para disolver la mezcla, fase móvil, temperatura de columna y velocidad de flujo así como detector ultravioleta. Se inyectaron concentraciones de 200, 1, 0,0005, 0,00005 y 0,000005 $\mu\text{g/ml}$. Los solventes empleados tuvieron calidad HPLC.

Anexo 18. Exámenes y evaluaciones

En la madre

1. Clínico: Seguimiento de la actividad uterina mediante palpación abdominal para medir frecuencia, intensidad, duración y tono.
2. Tocomonitorización: De acuerdo a la categoría de riesgo y la disponibilidad en el Servicio se hizo de forma intermitente o continua para evaluar la actividad uterina (patrones de normalidad o anormalidad)
3. Especuloscopia: Se colocó periódicamente el espéculo para observar las características del cuello uterino (longitud, consistencia, posición, permeabilidad, borramiento y dilatación), así como el estado de las membranas.
4. Determinación de los signos vitales en la madre: Temperatura, pulso, tensión arterial, así como frecuencias respiratoria y cardíaca.

En el feto

1. Seguimiento de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) mediante auscultación clínica con estetoscopio de Pinard para determinar la aparición de taquicardia, bradicardia y desaceleraciones.
2. Cardiotocografía: Para evaluar la frecuencia cardíaca fetal (frecuencia basal, aceleraciones, desaceleraciones, variabilidad y amplitud).
3. Ultrasonido: Antes de iniciar los tratamientos asignados a los grupos, se efectuó biometría anatómica y funcional.

En el neonato

1. Clínico: Observación clínica de forma sistémica y especialmente relacionada con los sistemas digestivo, neurológico y hematológico.
2. Hemoquímica: Hemograma, ionograma, coagulograma, bilirrubina no conjugada (BON) y transaminasas.
3. Cromatografía.

Anexo 19. Planilla de recolección de datos

No. de historia clínica: _____
Edad materna: _____ años
Edad gestacional: _____ semanas
Paridad: Nulípara _____
Parto previo (Pp) _____
Número de partos _____
Test de madurez cervical: _____ puntos

Enfermedades presentes: Asociadas _____
Inherentes _____

Momento de rotura de las membranas:
- Antes de la fase latente: _____
- Durante la fase latente: _____
- Durante la fase activa: _____

Medicamentos en fase latente:
Misoprostol: Si _____ Especificar dosis: 1 dosis _____
No _____ 2 dosis _____
3 dosis _____

Mederol: Si _____
No _____

Oxitocina: Si _____
No _____

Oxitocina en fase activa: Si _____
No _____

Tiempo de fase latente (en horas): _____
Tiempo para iniciar fase activa (en horas): _____
Tiempo de fase activa (en horas): _____

Prototipos de parto disfuncional:
Por prolongación: Fase activa prolongada _____
Fase de desaceleración prolongada _____
Prolongación del descenso _____

Por detención: Detención secundaria dilatación _____
Detención del descenso _____
Fallo del descenso _____

Tipo de parto: Eutócico _____
Distócico: Cesárea _____ Indicación _____
Instrumentado _____ Indicación _____

Puntuación de Apgar: Al 1er. minuto _____ 5to. minuto _____
Peso del recién nacido (en gramos): _____

Tiempo de rotura de las membranas (en horas): _____

Características del líquido amniótico: Claro _____
Meconial _____
Caliente _____
Fétido _____

Complicaciones maternas:

Agotamiento materno: Si _____ I _____ II _____ III _____
No _____

Hemorragia por atonía uterina: Si _____ Moderada _____
Severa _____
Masiva _____
No _____

Fiebre intraparto: Si _____
No _____

Síndrome de infección del líquido amniótico: Si _____ Sepsis intraovular: _____
Corioamnionitis: _____
No _____

Infección puerperal: Si _____ (definir categoría) _____
No _____

Deshidratación: Si _____ Leve _____
Moderada _____
Severa _____
No _____

Complicaciones neonatales:

Depresión: Si _____ Leve _____ No _____
Moderada _____
Severa _____

Asfixia: Si _____
No _____

Encefalopatía hipóxica isquémica: Si _____ Grado I _____ No _____
Grado II _____
Grado III _____

Sepsis neonatal precoz: Si _____
No _____

Broncoaspiración de líquido amniótico meconial: Si _____ Leve _____ No _____
Grave _____

Distress respiratorio: Si _____ No _____

Ingreso a neonatología: Si _____ Motivo de ingreso: _____
No _____

Efectos adversos:

En la madre:

Polisistolia _____

Hipertonía _____

Hiperestimulación _____

Náuseas _____

Vómitos _____

Hipertermia _____

Cefalea _____

Temblor _____

Depresión respiratoria _____

Dolor abdominal _____

Intoxicación hídrica _____

Poliuria _____

Diarrea _____

Vértigo _____

Letargo _____

Dispepsia _____

Reacción local _____

Agitación _____

Somnolencia _____

Sequedad bucal _____

Taquicardia _____

Otros datos de interés _____

Anexo 20. Variables a controlar en los diferentes modelos

➤ Variables a controlar en los modelos utilizados para evaluar trabajo de parto disfuncional:

- Para fase activa prolongada, detención secundaria de la dilatación y detención del descenso: variedad posterior, deflexionada, hipodinamia, estrechez pélvica y grupos.

➤ Variables a controlar en los modelos utilizados para evaluar las causas de la cesárea:

- Para desproporción cefalopélvica: fase activa prolongada, detención secundaria de la dilatación, estrechez pélvica, hipodinamia e hiperdinamia y grupos.

- Para sufrimiento fetal agudo: hiperestimulación, taquisistolia, detención secundaria de la dilatación, fase activa prolongada, meconio y grupos.

➤ Variables a controlar en los modelos utilizados para morbilidad materna:

- Para agotamiento materno: detención secundaria de la dilatación, fase activa prolongada, deshidratación y grupos.

- Para síndrome de infección del líquido amniótico: fase activa prolongada, detención secundaria de la dilatación, tiempo de rotura de las membranas y grupos.

- Para endometritis: tipo de parto, detención secundaria de la dilatación, fase activa prolongada, tiempo de rotura de las membranas y grupos.

➤ **Variables a controlar en los modelos utilizados para morbilidad neonatal:**

- Para depresión: medicamentos, taquisistolia, hiperestimulación, detención secundaria de la dilatación, fase activa prolongada, síndrome de infección del líquido amniótico, broncoaspiración de líquido amniótico meconial y grupos.
- Para asfixia y encefalopatía hipóxica isquémica: detención secundaria de la dilatación, fase activa prolongada, taquisistolia, hiperestimulación, síndrome de infección del líquido amniótico y grupos.
- Para *distress* respiratorio tipo II: depresión, asfixia, encefalopatía hipóxica isquémica, síndrome de infección de líquido amniótico, broncoaspiración de líquido meconial, tipo de parto y grupos.

Anexo 21. Equivalencias de medidas señaladas en las figuras y las concentraciones que aparecen en las rectas de regresión

Figura 19a

Microgramo/mililitro ($\mu\text{g/ml}$)	nanogramo/mililitro (ng/ml)
2,5 $\mu\text{g/ml}$	2 500 (ng/ml)
2,0 $\mu\text{g/ml}$	2 000 (ng/ml)
1,5 $\mu\text{g/ml}$	1 500 (ng/ml)
1,0 $\mu\text{g/ml}$	1 000 (ng/ml)
0,5 $\mu\text{g/ml}$	500 (ng/ml)
0,25 $\mu\text{g/ml}$	250 (ng/ml)
Recta de regresión en el límite de seguridad 0,0018 $\mu\text{g/ml}$	1,8 (ng/ml)

Figura 19b

Microgramo/mililitro ($\mu\text{g/ml}$)	nanogramo/mililitro (ng/ml)	picogramo/mililitro (pg/ml)
0,0006 $\mu\text{g/ml}$	0,6 (ng/ml)	600 pg/ml
0,0005	0,5	500
0,0004	0,4	400
0,0003	0,3	300
0,0002	0,2	200
0,0001	0,1	100
0,00005	0,05	50
0,000005	0,005	5
Recta de regresión en el límite de seguridad 0,0007 $\mu\text{g/ml}$	0,7 ng/ml	700 pg/ml