



ORIGINAL

Mononitrato de isosorbide o misoprostol en maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre

M. Hidalgo, M. Guerra, E. Reyna*, J. Santos, J. Mejía, N. Reyna y D. Torres

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad «Dr. Nerio Beloso», Hospital Central Dr. Urquizaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 2 de febrero de 2009; aceptado el 17 de marzo de 2009
Disponible en Internet el 10 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Isosorbide;
Misoprostol;
Embarazo;
Primer trimestre

Resumen

Objetivo: Comparar los efectos del mononitrato de isosorbide o el misoprostol en la maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre.

Método: Las pacientes se asignaron al azar para recibir 40 mg de mononitrato de isosorbide (grupo A) o 200 µg de misoprostol (grupo B) por vía vaginal. Se evaluó la tasa de eficacia, tiempo entre el inicio del tratamiento y la maduración cervical y presencia de efectos adversos.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características generales de las pacientes de ambos grupos ($p = ns$). El tiempo entre el inicio del tratamiento y la maduración cervical fue más corto en las pacientes del grupo B que en las pacientes del grupo A, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = ns$). Además, se observó un porcentaje similar de pacientes tratadas con mononitrato de isosorbide y con misoprostol que expulsó exitosamente en las primeras 24 h de tratamiento ($p = ns$). Las pacientes del grupo A presentaron una alta frecuencia de cefalea al compararlo con las pacientes del grupo B ($p < 0,05$).

Conclusión: El mononitrato de isosorbide tiene efectos similares al misoprostol en la maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre, pero la frecuencia de cefalea fue significativamente mayor en este grupo de pacientes.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Isosorbide;
Misoprostol;
Pregnancy;
First trimester

Isosorbide mononitrate or misoprostol for cervical ripening in missed pregnancies during first trimester

Abstract

Objective: To compare the effects of isosorbide mononitrate and misoprostol for cervical ripening in interrupted pregnancies during the first trimester.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna).

Methods: Patients were randomly assigned to receive 40 mg of isosorbide mononitrate (group A) or 200 mcg of misoprostol (group B) vaginally. The efficacy rate, time between treatment start and cervical ripening, and adverse effects were evaluated.

Results: There were no statistically significant differences in the general characteristics between the two groups ($p = ns$). The time between treatment start and cervical ripening was shorter in group B than in group A, but this difference was not significant ($p = ns$). The percentage of patients with a successfully ripened cervix within 24 h of treatment was similar in the two groups ($p = ns$). The frequency of patients with headache was higher in group A than in group B ($p < 0.05$).

Conclusion: Isosorbide mononitrate has similar effects to misoprostol in cervical ripening in interrupted pregnancies during the first trimester but the frequency of headache is significantly higher in patients receiving isosorbide mononitrate.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

A pesar de los recientes avances en los métodos médicos para la realización del legrado después de un embarazo interrumpido durante el primer trimestre, el uso de técnicas quirúrgicas como la dilatación y el legrado de la cavidad uterina son los más comúnmente usados^{1,2}. La tasa de complicaciones es generalmente baja³. Se ha reportado que la maduración cervical preoperatoria con análogos de prostaglandinas puede disminuir la incidencia de complicaciones, incluyendo la duración del sangrado vaginal postoperatorio, los reingresos por sangrados vaginales anormales, la tasa de infecciones pélvicas y la incidencia de nuevos legrados⁴. Durante muchos años, varios métodos de dilatación cervical han sido investigados y utilizados incluyendo el uso de tallos de laminaria, análogos de prostaglandinas y antiprogestágenos¹⁻³.

Las preparaciones de prostaglandinas han sido utilizadas por más de 15 años para inducir maduración cervical e inducción del parto. El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, es utilizado para inhibir la secreción gástrica para prevenir la formación de úlceras pépticas⁵⁻⁷. Tiene un efecto uterotónico reconocido durante el embarazo y ha sido utilizado para inducir el parto de fetos muertos. Presenta varias ventajas con respecto a otras prostaglandinas disponibles: es estable a temperatura ambiente, puede ser administrado por vía oral, vaginal o rectal, tiene un rápido inicio de acción y es económico⁸⁻¹⁰. Una de las desventajas de su uso es la gran cantidad de efectos adversos que produce en la madre. La presencia de náuseas, diarrea y vómitos por cualquiera de las vías de administración limita su utilidad clínica³.

El óxido nítrico es un radical libre con una vida media corta; se difunde a través de la pared celular rápidamente y sólo es sintetizado cuando es necesario que cumpla sus funciones biológicas. Su primera función reconocida fue como factor relajante derivado del endotelio y el principal regulador de la presión arterial^{11,12}. El sistema generador de óxido nítrico está presente en el cuello uterino y es regulado en forma positiva hacia el término del embarazo y durante el parto en estudios animales. Los donadores de óxido nítrico relajan el miometrio mientras inducen maduración cervical. Estudios en humanos que han usado donadores de óxido nítrico han demostrado que éstos son efectivos como agentes de maduración del cuello uterino antes del uso de la

aspiración en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre, aunque menos efectivos que los análogos de las prostaglandinas¹¹. La incidencia de efectos adversos producidos por el óxido nítrico es menor que la de los producidos por el misoprostol^{11,12}.

Diferentes donadores químicos de óxido nítrico son usados en investigaciones experimentales y terapéuticas^{11,13}. Agentes como trinitrato de glicerilo y nitroprusiato sódico, administrados durante el primer trimestre, tienen menos efectos adversos que el análogo de las prostaglandinas gemeprost^{14,15}.

El objetivo de la investigación fue comparar los efectos del mononitrato de isosorbide o misoprostol en la maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre.

Método

Se seleccionaron y asignaron al azar pacientes embarazadas para recibir por vía vaginal mononitrato de isosorbide (grupo A) o misoprostol (grupo B). Para obtener una distribución igual del uso de los medicamentos en cada uno de los grupos, se asignaron sobres sellados con una distribución al azar. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de embarazo interrumpido en el primer trimestre (menos de 13 semanas) por ecografía, sin dilatación cervical ni contracciones uterinas. Se excluyeron aquellas pacientes con antecedentes de intervenciones uterinas previas, historia de hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos en estudio o que no dieron su consentimiento para participar en la investigación.

Los pacientes del grupo A recibieron 40 mg de mononitrato de isosorbide por vía vaginal cada 4 h. Para la comparación, se seleccionaron pacientes que fueron tratadas con 200 µg de misoprostol cada 4 h (grupo B). Ambos tratamientos se realizaron por 24 h. Si las pacientes no expulsaban en las siguientes 24 h al inicio del tratamiento, se consideraba como fallido y se cambiaba a un esquema con oxitocina o misoprostol a dosis mayores. La progresión de las modificaciones cervicales fue evaluada por exámenes cervicales antes de la aplicación del tratamiento con intervalos de 4 h hasta la realización del legrado.

El intervalo desde el inicio del tratamiento hasta la maduración se definió como el tiempo entre el inicio del tratamiento activo con misoprostol o isosorbide hasta el

Tabla 1 Características generales de las pacientes

	Grupo A Mononitrito de isosorbide (n = 30)	Grupo B Misoprostol (n = 30)	p
Edad materna, años	25,4 ± 8,1	26,5 ± 5,9	ns
Peso, kg	76,7 ± 5,9	75,7 ± 5,3	ns
Talla, cm	162,3 ± 9,1	165,2 ± 8,5	ns
Paridad	1,3 ± 0,9	1,4 ± 1,1	ns
Edad gestacional, semanas	8,6 ± 1,9	9,1 ± 2,4	ns
Dilatación cervical, cm	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,5	ns

ns: no significativo.

Tabla 2 Eficacia del tratamiento

	Grupo A Mononitrito de isosorbide (n = 30)	Grupo B Misoprostol (n = 30)	p
Tiempo entre el inicio del tratamiento y la maduración cervical, horas	8,4 ± 4,5	7,4 ± 2,9	ns
Expulsión en las primeras 24 h de tratamiento	26/30 (86,7%)	25/30 (83,3%)	ns

ns: no significativo.

momento de la realización del legrado. La tasa de eficacia del tratamiento se definió como la realización del legrado en las 24 h siguientes al inicio del tratamiento activo. Las pacientes recibieron tratamiento para los efectos adversos sobre la base de sus necesidades y, dependiendo de su severidad, las pacientes fueron o no retiradas de la investigación.

Los datos que se midieron fueron la tasa de eficacia, el tiempo entre el inicio del tratamiento y la maduración cervical y la presencia de efectos adversos. Los datos cuantitativos de las pacientes de ambos grupos se analizaron con el test de la t de Student para muestras no relacionadas y los datos cualitativos fueron analizados con la prueba exacta de Fisher. Se fijó la significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Se seleccionaron 60 pacientes, las cuales fueron asignadas al azar para recibir mononitrito de isosorbide (grupo A, n = 30) o misoprostol (grupo B, n = 30). Las características generales de las pacientes de cada grupo se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes de ambos grupos con relación a la edad materna, talla, peso, paridad, edad gestacional y dilatación cervical ($p = ns$).

En la tabla 2 se muestran las variables de la efectividad del tratamiento. El tiempo entre el inicio del tratamiento y la maduración cervical fue más corto en las pacientes del grupo B ($7,4 \pm 2,9$ h) que en las del grupo A ($8,4 \pm 4,5$ h), pero esta diferencia no se consideró estadísticamente significativa ($p = ns$). Además, se observó un porcentaje similar de pacientes tratadas con mononitrito de isosorbide y con misoprostol que permitió la realización del legrado en

Tabla 3 Efectos adversos

	Grupo A Mononitrito de isosorbide (n = 30), n (%)	Grupo B Misoprostol (n = 30), n (%)	p
Cefalea	21 (70,0)	0	< 0,05
Náuseas	8 (26,7)	6 (20,0)	ns
Diarrea	0	7 (23,3)	< 0,05
Vómitos	0	5 (16,7)	ns
Fiebre	0	5 (16,7)	ns
Hipotensión	1 (3,3)	0	ns

ns: no significativo.

forma exitosa en las primeras 24 h de tratamiento (el 86,7% para las pacientes del grupo A comparado con el 83,3% para las pacientes del grupo B; $p = ns$).

Con respecto a los efectos adversos (tabla 3), las pacientes del grupo A presentaron una alta frecuencia de cefalea (21 casos, el 70,0%) al compararlo con ningún caso en las pacientes del grupo B ($p < 0,05$). El principal efecto adverso observado en el grupo de pacientes tratadas con misoprostol fue la diarrea (7 casos, el 23,3%; $p < 0,05$). La frecuencia del resto de los efectos adversos (náuseas, vómitos, fiebre e hipotensión) fue comparable entre los dos grupos de tratamiento ($p = ns$). Todos los efectos adversos fueron de leve intensidad y ninguna paciente fue retirada de la investigación como consecuencia de éstos.

Discusión

Los resultados de la presente investigación demuestran que el mononitrato de isosorbide tiene una eficacia similar al misoprostol en la inducción de la maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre, pero con una elevada incidencia de cefalea como el efecto adverso principal observado.

Chwalisz et al¹⁶ fueron los primeros en demostrar que la aplicación de donadores de óxido nítrico inducía modificaciones cervicales en cobayos y propusieron el uso clínico de los donadores de óxido nítrico. Thomson et al¹⁷ investigaron los efectos del mononitrato de isosorbide y la nitroglicerina en el cuello uterino humano durante el primer trimestre. Ellos utilizaron tabletas de 0,5 mg de nitroglicerina vaginal en 12 pacientes y encontraron que la dilatación cervical intraoperatoria era más fácil, en comparación con el placebo. También compararon el mononitrato de isosorbide con gemeprost y encontraron menos efectos adversos en las pacientes tratadas con isosorbide, pero mayor resistencia cervical¹¹.

Las prostaglandinas y los donadores de óxido nítrico han demostrado ser útiles en la maduración cervical antes del legrado en el primer y segundo trimestre. Este proceso parece ser inducido por la migración de células inflamatorias en el cuello uterino y por la liberación de citocinas y proteasas que producen desintegración del tejido conectivo cervical. Las prostaglandinas actúan atrayendo células inflamatorias por quimiotaxis e iniciando y manteniendo una reacción local inflamatoria. A diferencia de las prostaglandinas, las cuales estimulan las contracciones miometriales, los nitratos solos inducen el reblandecimiento cervical y no producen dilatación del cuello secundario a la presencia de contracciones uterinas¹⁸, aunque Väistönen et al¹⁹ sugirieron que el misoprostol induce la liberación de óxido nítrico en mujeres embarazadas confirmado el puente fisiológico de los efectos de las prostaglandinas y el óxido nítrico en el tejido cervical. Se ha demostrado que el óxido nítrico aumenta la producción de prostaglandinas a través de la enzima cicloxigenasa^{20,21}. Estudios preliminares *in vivo* durante el primer trimestre han demostrado un incremento en la prostaglandina F2 alfa en el cuello después de la administración de isosorbide²². Denison et al²¹ demostraron el efecto estimulante de los donadores de óxido nítrico en la producción de prostaglandinas *in vitro* en tejido cervical no gestante.

Pocos informes sugieren que los donadores de óxido nítrico son agentes efectivos en la inducción de modificaciones cervicales durante el primer trimestre. Esta investigación demostró que el mononitrato de isosorbide es tan efectivo como el misoprostol. Los resultados observados en este grupo de pacientes fueron similares a los reportados por Thomson et al¹⁷, quienes demostraron que el pretratamiento con mononitrato de isosorbide para producir cambios en el cuello antes de la realización del legrado en el primer trimestre está asociado a menos efectos adversos que las prostaglandinas.

También se han encontrado investigaciones con resultados diferentes a los encontrados en la presente investigación. Li et al²³ encontraron que 40 mg de mononitrato de isosorbide eran menos efectivos que 400 µg de misoprostol para inducir

modificaciones cervicales antes del legrado en el primer trimestre. Igualmente, Chen et al¹⁸ también reportaron que un gel vaginal era menos efectivo para producir modificaciones cervicales comparado con un gel de misoprostol vaginal o con el uso de dilapan.

Una de las principales diferencias con estudios previos fue el tiempo entre el inicio del tratamiento y la maduración cervical. En los estudios de Thomson et al¹¹ la droga fue administrada cada 3 h, mientras que en ésta y en otras investigaciones la droga fue administrada cada 4 h. Posteriormente, Li et al²³ han propuesto que el posible efecto dilatador del mononitrato de isosorbide sea sólo transitorio y a las 6 h el efecto aún no es observable. Los resultados de este trabajo demuestran que es posible observar los efectos del mononitrato de isosorbide hasta 8 h después de su administración vaginal inicial.

También se han estudiado las combinaciones del mononitrato de isosorbide con diferentes análogos de prostaglandinas. Eppel et al²⁴ demostraron que la combinación de mononitrato de isosorbide con gemeprost es efectiva en la maduración del cuello para el legrado en embarazos interrumpidos durante el segundo trimestre, pero está asociada a una mayor frecuencia de cefalea comparado con el gemeprost solo. Ledingham et al¹² no encontraron ninguna ventaja en combinar misoprostol con mononitrato de isosorbide al compararlo con misoprostol solo en la maduración cervical preoperatoria.

El perfil de efectos adversos de los análogos de las prostaglandinas administrados durante el primer trimestre es bien conocido e incluye náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y sangrado vaginal^{25,26}. Se piensa que los efectos adversos aparecen debido a que las prostaglandinas estimulan las contracciones uterinas y del músculo liso gastrointestinal, aunque algunos investigadores han sugerido que el misoprostol tiene una menor cantidad de efectos adversos comparado con otras prostaglandinas²⁷. La cefalea ha sido reportada previamente¹² y su aparición se asocia a la hipótesis de que los donadores de óxido nítrico pueden actuar mediante la relajación de la musculatura lisa más que por estimulación de la producción de prostaglandinas.

Una ventaja de las prostaglandinas en el legrado por embarazos interrumpidos durante el primer trimestre es la disminución en las pérdidas hemáticas operatorias comparado con el placebo, lo cual presumiblemente se deba a sus efectos uterotónicos^{11,27}. Los donadores de óxido nítrico no tienen esta ventaja, por lo que la relajación miometrial o la falta de estimulación de las contracciones durante la evacuación quirúrgica del útero puede llevar a este incremento de las pérdidas hemáticas intraoperatorias^{11,12}.

Los efectos sobre la inducción de la maduración cervical de los donadores de óxido nítrico pueden jugar un papel importante en la práctica clínica en aquellas pacientes en las cuales las prostaglandinas están contraindicadas, por ejemplo, aquellas pacientes con asma, antecedentes de broncoespasmo severo o en pacientes con hipersensibilidad reconocida a las prostaglandinas¹².

Se concluye que el mononitrato de isosorbide tiene efectos similares al misoprostol en la maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre.

Bibliografía

1. Hamoda H, Ashok P, Flett G, Templeton A. A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before first-trimester surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:55–9.
2. Akoury H, Hannah M, Chitayat D, Thomas M, Winsor E, Ferris L, et al. Randomized controlled trial of misoprostol for second-trimester pregnancy termination associated with fetal malformation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:755–62.
3. Khan R, El-Refaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2004;103:866–70.
4. Elsheikh A, Antsaklis A, Mesogitis S, Papantoniou N, Rodolakis A, Vogas E, et al. Use of misoprostol for the termination of second trimester pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265:204–6.
5. Ho P, Tsang S, Ma H. Reducing the induction to abortion interval in termination of second trimester pregnancies: A comparison of mifepristone with laminaria tent. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:648–51.
6. Herabutya Y, O-Prasertsawat P, Pokpirom J. A comparison of intravaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for ripening of unfavorable cervix and labor induction. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23:369–74.
7. Clark S, Blum J, Blanchard K, Galvão L, Fletcher H, Winikoff B. Misoprostol use in obstetrics and gynecology in Brazil, Jamaica, and the United States. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;76:65–74.
8. Kulier R, Gülmезoglu A, Hofmeyr G, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD002855.
9. Srisomboon J, Pongpisuttinun S. Efficacy of intracervicovaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: A comparison between live and dead fetuses. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998;24:1–5.
10. Hidar S, Fekih M, Chaïeb A, Bibi M, Mellouli R, Khairi H. Oxytocin and misoprostol administered intravaginally for termination of pregnancy at 13 to 29 weeks of amenorrhea. A prospective randomized trial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2001;30:439–43.
11. Thomson A, Lunan C, Ledingham M, Howat R, Cameron I, Greer I, et al. Randomised trial of nitric oxide donor versus prostaglandin for cervical ripening before first-trimester termination of pregnancy. *Lancet.* 1998;352:1093–6.
12. Ledingham M, Thomson A, Lunan C, Greer I, Norman J. A comparison of isosorbide mononitrate, misoprostol and combination therapy for first trimester pre-operative cervical ripening: A randomised controlled trial. *BJOG.* 2001;108:276–80.
13. Radulovic N, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient cervical ripening before first-trimester surgical abortion: A comparison between misoprostol and isosorbide mononitrate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:344–8.
14. Ekerhovd E, Weijdegård B, Brännström M, Mattsby-Baltzer I, Norström A. Nitric oxide induced cervical ripening in the human: Involvement of cyclic guanosine monophosphate, prostaglandin F(2 alpha), and prostaglandin E(2). *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:745–50.
15. Chanrachakul B, Herabutya Y, Punyavachira P. Randomized comparison of glyceryl trinitrate and prostaglandin E2 for cervical ripening at term. *Obstet Gynecol.* 2000;96:549–53.
16. Chwalisz K, Shao-Qing S, Garfield R, Beier H. Cervical ripening in guinea-pigs after a local application of nitric oxide. *Hum Reprod.* 1997;12:2093–101.
17. Thomson A, Lunan C, Cameron I, Cameron I, Greer I, Norman J. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: A randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1054–7.
18. Chen F, Bergann A, Krosse J, Merholz A, David M. Isosorbide mononitrate vaginal gel versus misoprostol vaginal gel versus Dilapan-S for cervical ripening before first trimester curettage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138:176–9.
19. Väistönen-Tommiska M, Mikkola T, Ylikorkala O. Increased release of cervical nitric oxide in spontaneous abortion before clinical symptoms: A possible mechanism for preabortal cervical ripening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5622–6.
20. Jaworek J, Bonior J, Tomaszecka R, Jachimczak B, Kot M, Bielaski W, et al. Involvement of cyclooxygenase-derived prostaglandin E2 and nitric oxide in the protection of rat pancreas afforded by low dose of lipopolysaccharide. *J Physiol Pharmacol.* 2001;52:107–26.
21. Denison F, Calder A, Rodney W. The action of prostaglandin E2 on the human cervix: Stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:614–20.
22. Ledingham M, Denison F, Kelly R, Young A, Norman J. Nitric oxide donors stimulate prostaglandin F(2alpha) and inhibit thromboxane B(2) production in the human cervix during the first trimester of pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:973–82.
23. Li C, Chan C, Ho P. A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation. *Obstet Gynecol.* 2003;102:583–8.
24. Eppel W, Facchinetto F, Schleussner E, Piccinini F, Pizzi C, Gruber D, et al. Second trimester abortion using isosorbide mononitrate in addition to gemeprost compared with gemeprost alone: A double-blind randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:856–61.
25. Dodd J, Crowther C. Misoprostol versus cervagem for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125:3–8.
26. Ashok P, Hamoda H, Nathani F, Flett G, Templeton A. Randomised controlled study comparing oral and vaginal misoprostol for cervical priming prior to surgical termination of pregnancy. *BJOG.* 2003;110:1057–61.
27. Ekerhovd E, Radulovic N, Norström A. Gemeprost versus misoprostol for cervical priming before first-trimester abortion: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003;101:722–5.