

EFFECTO DE LA OXITOCINA EN LOS NIVELES DE MALONDIALDEHÍDO, ÓXIDO NÍTRICO Y PROTEÍNA S100B EN EL RECIÉN NACIDO

Dante Condori-Merma^{1,a}, Oscar Moreno-Loaiza^{1,a}, Azael Paz-Aliaga^{1,a}, José Barrionuevo-Rodríguez^{2,a}

RESUMEN

Objetivos. Evaluar los efectos de la administración de oxitocina en la conducción del parto en los niveles de malondialdehído (MDA), óxido nítrico (ON) y proteína S100B en el recién nacido. **Material y Métodos.** Se seleccionó a 80 gestantes a término sin patología obstétrica y fetal, formando dos grupos: Gestantes con parto normal y conducidas con oxitocina. Se extrajo sangre inmediatamente después del parto de la vena de cordón umbilical para medir MDA, ON y de la arteria para la proteína S100B. Se cuantificó la concentración de MDA y ON por métodos espectroscópicos y la proteína S100B por ELISA. **Resultados.** Se tuvo valores de 3,4 uMol/L y 3,6 uMol/L de MDA y 1,4 uMol/Ly 1,8 uMol/L de ON en el grupo conducido con oxitocina y control respectivamente sin diferencia significativa, los niveles de S100B fueron mayores en el grupo conducido con oxitocina, con una mediana de 1,36 µg/L comparado con el grupo de parto normal 1,11 µg/L (p=0,03). No hubo relación entre la dosis de oxitocina administrada y los niveles de MDA, ON y S100B. **Conclusiones.** No hay diferencia entre los niveles de MDA y ON entre las gestantes con parto normal y conducidas. Hay diferencia significativa en los niveles de proteína S100B en recién nacidos de parto con oxitocina. No hay relación entre la dosis de oxitocina y los niveles de estrés oxidativo y proteína S100B.

Palabras clave: Oxitocina; Parto Obstétrico; Degeneración Nerviosa (fuente: DeCS BIREME)

EFFECT OF OXYTOCIN ON THE LEVELS OF MALONDIALDEHYDE, NITRIC OXIDE, AND S100B PROTEIN IN NEWBORNS

ABSTRACT

Objectives. To assess the effects of the administration of oxytocin during labor management on the levels of malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and S100B protein in newborns. **Materials and Methods.** We selected 80 term pregnant women without obstetric and fetal pathology, forming two groups: pregnant women with normal delivery and pregnant women conducted with oxytocin. Blood was collected immediately after delivery from the umbilical cord vein to measure MDA, ON and from the artery for protein S100B. The concentration of MDA and ON was quantified by spectroscopic methods and the protein S100B by ELISA. **Results.** Values of 3.4 uMol/L and 3.6 uMol/L of MDA and 1.4 uMol/L and 1.8 uMol/L of NO were obtained in the oxytocin and control group, respectively, without significant difference; S100B levels were higher in the oxytocin managed group, with a median of 1.36 µg/L compared to the normal delivery group 1.11 µg/L (p=0.03). There was no relationship between the dose of oxytocin administered and the levels of MDA, ON, and S100B. **Conclusions.** There is no difference between MDA and NO levels between pregnant women undergoing a normal or managed birth. There is a significant difference in S100B protein levels in newborns born via an oxytocin-managed delivery. There is no relationship between oxytocin dose and levels of oxidative stress and S100B protein

Keywords: Oxytocin; Obstetric delivery; Nerve degeneration (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El parto es un proceso estresante y complejo, cuya alteración es causa de enfermedades en el recién nacido tales como la encefalopatía hipóxico isquémica, la cual es resultado de

la hipoxia y la isquemia durante el parto, siendo el sistema nervioso central el más afectado ⁽¹⁾.

Es común la práctica de diversas estrategias para asegurar el éxito del parto entre ellos la adición de oxitocina sintética

¹ Centro de Investigación y Desarrollo Científico, Universidad Nacional San Agustín. Arequipa, Perú.

² Hospital III Yanahuara. Arequipa, Perú.

^a Médico cirujano.

Recibido: 19/12/2017 Aprobado: 15/08/2018 En línea: 25/09/2018

para mejorar la contractibilidad del músculo uterino, esta se administra aproximadamente en un 11,4 a 25,4% del total de los partos, con un incremento en su uso ⁽²⁾. La oxitocina puede cruzar la placenta por difusión, alcanzar la circulación neonatal ^(3,4) y podría llegar al cerebro, cuya barrera hematoencefálica es más permeable en el recién nacido ⁽⁵⁾.

Para evaluar la salud del recién nacido se han diseñado diversos métodos clínicos y bioquímicos, los marcadores son una herramienta de diagnóstico y pronóstico potencial, entre ellos se encuentra el malondialdehído (MDA), el cual es un producto del daño producido por los radicales libres en la membrana celular y refleja el grado de peroxidación lipídica. El óxido nítrico (ON) revela el estado general del estrés nitrosativo, y la proteína S100B es útil para la evaluación del daño neuronal ⁽⁶⁾.

En la asfisia perinatal diversos estudios encuentran niveles mayores de MDA y nitratos que tendrían correlación con la morbilidad y la mortalidad ^(7,8). Asimismo, el uso de oxitocina estaría asociado con eventos adversos neonatales ⁽⁹⁻¹¹⁾ como altos niveles de lactato ⁽⁹⁾ y bajos niveles de glutatión ⁽¹²⁾, aunque con valores variables de MDA ^(12,13). La proteína S100B es producida y liberada por los astrocitos en el sistema nervioso central donde tiene funciones tróficas en las neuronas y la glía, la acumulación de esta por secreción o liberación de astrocitos dañados a nivel extracelular guiaría a un daño neuronal con producción de citoquinas proinflamatorias ⁽¹⁴⁾, siendo un marcador útil para evaluar el daño neuronal, en distintas patologías como la encefalopatía hipóxica isquémica ^(11,15,16) o hemorragia intraventricular ⁽¹¹⁾.

Se conoce que la oxitocina tiene un efecto antiinflamatorio *in vivo* ⁽¹⁷⁾ y a su vez la oxitocina materna permite a las neuronas fetales soportar la hipoxia ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, esta última tendría un rango estrecho de dosis de neuroprotección *in vitro* ⁽¹⁹⁾, por lo que no se conoce si la dosificación de oxitocina que se da durante la conducción del parto ejerce un efecto neuroprotector o aumentaría la susceptibilidad a la injuria cerebral en el recién nacido, siendo el parto y el periodo perinatal fundamentales en el desarrollo cerebral. Por tanto, el objetivo del estudio es evaluar los efectos de la administración de oxitocina en la conducción del parto en los niveles de malondialdehído, óxido nítrico y proteína S100B en el recién nacido.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio observacional, transversal realizado durante los meses de agosto del 2016 a octubre del 2017 en el Hospital III Yanahuara en la región de Arequipa, al sur del Perú. Se realizó un muestreo por conveniencia, dividiendo las gestantes en dos grupos de gestantes que recibieron oxitocina sintética en conducción de parto y gestantes que tuvieron trabajo de parto espontáneo.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio. El uso de la oxitocina durante el parto es una práctica común para mejorar el trabajo de parto, no sabiéndose si produce efectos negativos en el recién nacido.

Principales hallazgos. Se encontró mayores niveles de S100B, un marcador de posible daño neuronal, en los recién nacidos cuyas madres recibieron oxitocina y niveles similares de marcadores de estrés oxidativo.

Implicancias. Los resultados muestran que la oxitocina administrada durante el parto podría modificar los valores de la proteína S100B, por lo que se debe realizar más estudios para poder modificar recomendaciones al respecto en los protocolos de uso de oxitocina.

SELECCIÓN DE LAS GESTANTES

Se incluyó a gestantes a término >37 y <42 semanas, feto único con presentación cefálica, recién nacidos con Apgar ≥ 7 al minuto y a los cinco minutos, con un peso ≥ 2500 y <4000. Se excluyeron a gestantes fumadoras y/o ingesta alcohólica, que tomaron alguna medicación excepto vitaminas y suplementos de hierro, con rotura prematura de membranas >12 horas, con proceso infeccioso en el último trimestre y/o febril, con antecedente de dos o más cesáreas previas o rotura uterina, con patología previa conocida ya sea materna o fetal, con complicaciones intraparto, con evidencia de distrés fetal persistente (bradicardia <110 latidos/minuto, taquicardia >170 latidos/minuto, desaceleraciones tardías y pobre variabilidad), con conducción fallida y/o prueba de estrés por contracciones (CST) y aquellas que recibieron oxitocina por menos de 30 minutos o esta fue interrumpida por más de 30 minutos.

REGISTRO DE DATOS

Se hizo la evaluación inicial de las gestantes bajo los criterios de inclusión y exclusión, se registró en una ficha de recolección de datos: el código de identificación, las características epidemiológicas de la madre y el recién nacido y en un partograma: los datos del trabajo de parto y de la conducción, se siguió el protocolo de administración de oxitocina del Instituto Materno Perinatal ⁽²⁰⁾.

RECOLECCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS

Se recolectó muestras sanguíneas del cordón umbilical inmediatamente después del clampado durante el parto, se canalizó la vena umbilical del lado placentario por medio del uso de sondas (5FR a 8FR respectivamente), se obtuvo la sangre en un tubo vacutainer con heparina de sodio en una cantidad de 10 mL para análisis del estrés oxidativo, después del alumbramiento se extrajo la sangre de la arteria umbilical placentaria en otro tubo heparinizado para el análisis de la proteína S100B, se demoró entre 10 hasta 30 minutos en traslado, se centrifugó a 3000 g por 15 minutos y se extrajo alícuotas del plasma en tubos eppendorf para cada

análisis, almacenándose posteriormente a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, todo el procedimiento fue realizado en condiciones de asepsia y antiseptia.

DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

DETERMINACIÓN DE MALONDIALDEHÍDO

La peroxidación de lípidos sérica se evaluó midiendo el nivel de MDA total en sangre venosa de cordón umbilical, mediante el método de Hong modificado ⁽²¹⁾. En este procedimiento los peróxidos lipídicos forman con el TBA (ácido tiobarbitúrico) un complejo el cual es determinado espectrofotométricamente y reportado como sustancia reactiva TBA (TBARS). Se desproteinizó 0,5 mL de plasma por hidrólisis alcalina con 20 uL de NaOH 12,5 N y 40 uL de BHT 0,2%, incubando por 30 m a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se precipitó las proteínas con 1,2 mL de ácido tricloroacético (TCA 18%) y se puso en baño de hielo por 10 m, luego se centrifugó a 3500 rpm por 10 m. A 1 mL de sobrenadante se agregó 0,5 mL de TBA 0,6% y se incubó por 30 m a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ obteniéndose un compuesto coloreado. Se leyó la absorbancia a 532 nm y 600 nm y se determinó la diferencia. El nivel de MDA se expresó en uMol/L y fue calculado usando el coeficiente de extinción molar $1,56 \times 10^5\text{ mmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

DETERMINACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO

Los niveles de ON se determinaron indirectamente por la conversión en nitritos y nitratos, mediante el método de Griess modificado ⁽²²⁾, en sangre venosa de cordón umbilical. Se desproteinizó 0,8 mL plasma con 0,1 mL de NaOH 1M y 0,1 mL de sulfato de zinc (ZnSO_4) al 30%. Se agitó por 10 m hasta obtener una solución lechosa, luego se centrifugó a 3500 rpm por 10 m más. Para la reducción de nitratos, a 1 mL de plasma desproteinizado se agregó una alícuota de zinc metálico en polvo y se dejó reposar durante una hora y 45 m, agitando el tubo cada 30 m; pasado este tiempo, se centrifugó a 3500 rpm, durante 10 m y el sobrenadante fue trasvasado para la reacción de Griess. Se leyó en el espectrofotómetro a 550 nm, utilizando un estándar de nitrito de sodio; los datos fueron expresados en uMol/L. Las mediciones de MDA y ON se hicieron por triplicado.

DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA S100B

Las muestras plasmáticas se midieron mediante el kit comercial Merck Human S100B ELISA tipo sándwich. Cada medida se hizo por duplicado de acuerdo a las recomendaciones de la manufactura con un límite de detección de $0,02\text{ }\mu\text{g/L}$.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presentan mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, medianas y rangos intercuartílicos para las numéricas. Se realizó la prueba Kolmogorov Smirnov para verificar la normalidad de los valores de MDA, ON y S100B y la prueba de U de Mann Whitney de muestras independientes para comparar los niveles de MDA, ON y

S100B entre ambos grupos, se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo. Se realizó correlaciones de Spearman entre MDA, ON y S100B y correlaciones entre la dosificación (dosis total, velocidad, tiempo de administración) de oxitocina recibida por la madre durante el parto con la presencia de marcadores de estrés oxidativo (MDA y ON) y proteína S100B en el neonato. Usamos el programa estadístico SPSS 15.0 y el programa Excel.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todas las gestantes fueron informadas de manera verbal y escrita del propósito de la investigación y luego firmaron el consentimiento informado, respetamos la confidencialidad y anonimato de los datos obtenidos. La investigación se aprobó por el comité de Ética de EsSalud del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, carta N°155 CEI-OCID-GRAAR-ESSALUD. Asimismo, se pidió autorización a la Jefatura de Obstetricia del Hospital III Yanahuara para realizar el estudio.

RESULTADOS

80 pacientes fueron incluidas, 46 gestantes (57,5 %) recibieron oxitocina sintética en conducción de parto y 34 (42,5 %) tuvieron trabajo de parto espontáneo. Se excluyeron a 14 pacientes, cinco por hemólisis de la muestra, cuatro por variabilidad mayor a 10% en las determinaciones de proteína S100B, dos por recibir oxitocina menor a 30 minutos, dos con interrupción mayor a 30 minutos y una por recibir misoprostol para maduración cervical. Las variables estudiadas tuvieron una distribución no Gaussiana. Las características de las gestantes se presentan en la Tabla 1 y las características de los recién nacidos en la Tabla 2.

El parto sin conducción tuvo una duración mediana de 7,13 (RIC: 5,13) horas en el período I; 8,5 (RIC: 8,5) minutos en el período II y 5 (RIC: 3) minutos en el período III, mientras que el parto conducido tuvo 7,14 (RIC: 4,3) horas; 8 (RIC: 9) minutos y 4,5 (RIC: 2) minutos en los tres periodos, respectivamente.

Tabla 1. Características de gestantes a término atendidas en Hospital III Yanahuara, región Arequipa (agosto 2016 - octubre 2017)

| | Sin conducción (n=34) | | Con conducción (n=46) | |
|----------------------------|--------------------------|------|--------------------------|-----|
| | Mediana | RIC | Mediana | RIC |
| Edad materna (años) | 31 | 10,5 | 29 | 9 |
| Edad Gestacional (semanas) | 38,8 | 1,9 | 39,7 | 1,5 |
| Peso (kilogramos) | 71 | 12,2 | 67 | 12 |
| Talla (metros) | 1,6 | 0,1 | 1,6 | 0,1 |
| Paridad n (%) | | | | |
| Nulíparas | 13 (38,2) | | 24 (52,2) | |
| Múltiparas | 21 (61,8) | | 22 (47,8) | |

RIC: Rango intercuartílico

Tabla 2. Características de recién nacidos a término en el Hospital III Yanahuara, región Arequipa (agosto 2016 - octubre 2017)

| | Sin Conducción | | Con conducción | |
|--|----------------|------|----------------|------|
| | n = 34 | % | n = 46 | % |
| Sexo | | | | |
| Femenino | 19 | 55,9 | 23 | 50,0 |
| Masculino | 15 | 44,1 | 23 | 50,0 |
| Edad gestacional, mediana (RIC) (semanas) | 40 (1,0) | | 40 (1,0) | |
| Peso del recién nacido, mediana (RIC) (gramos) | 3425 (521) | | 3370 (436) | |
| APGAR 1' | | | | |
| 7 | 0 | 0 | 1 | 2,2 |
| 8 | 3 | 8,8 | 7 | 15,2 |
| 9 | 31 | 91,2 | 38 | 82,6 |
| APGAR 5' | | | | |
| 9 | 26 | 76,5 | 39 | 84,8 |
| 10 | 8 | 23,5 | 7 | 15,2 |
| Líquido amniótico | | | | |
| Claro | 30 | 88,2 | 41 | 89,1 |
| Verde claro | 4 | 11,8 | 5 | 10,9 |
| Circular de cordón | | | | |
| No | 28 | 82,4 | 33 | 71,7 |
| Sí | 6 | 17,6 | 13 | 28,3 |

RIC: Rango intercuartílico

De las intervenciones realizadas en el parto un 41,3% de las gestantes conducidas recibió oxitocina comparado con 2,9% del grupo control y se realizó ruptura artificial de membranas en el 26,1% de las gestantes conducidas comparado con el 23,5% en el grupo control; asimismo, recibieron oxitocina en el expulsivo por 9,2 (RIC: 7,4) minutos comparado con 7,5 (RIC: 0,3) minutos en el grupo control y tuvieron Kristeller por 0,9 (RIC: 0,1) minutos comparado con 0,6 (RIC: 1,4) en el grupo control. Se indicó oxitocina a 13 gestantes (28,3%) por detención de fase latente, 10 (21,7%) por detención de fase activa y 23 (50%) por retraso de fase activa. Las características de la conducción del parto en las gestantes se muestran en la Tabla 3.

Se realizó las correlaciones de Spearman entre los niveles de MDA, ON y proteína S100B entre ambos grupos y correlaciones con Rho de Spearman entre la dosificación de oxitocina (dosis total, dosis promedio, tiempo de administración) con los niveles de MDA, ON y proteína S100B hallándose valores $p > 0,05$. En la correlación tiempo de

Tabla 3. Características de la conducción del parto en gestantes atendidas en Hospital III Yanahuara, región Arequipa (n=46)

| | Mediana | RIC |
|---|---------|------|
| Tiempo de conducción (horas) | 3,8 | 4,1 |
| Dosis total de oxitocina (mU) | 1207 | 2413 |
| Velocidad de oxitocina promedio (mU/m) | 6,8 | 4,3 |
| Velocidad máxima promedio de oxitocina (mU/m) | 9,3 | 4,1 |

administración de oxitocina y niveles de S100B, se encontró que las cuatro gestantes que tuvieron una interrupción de 15 minutos en promedio, con más de seis horas de conducción presentaron niveles proteína S100B de 0,93 µg/L.

Los niveles de proteína S100B fueron mayores en el grupo conducido con un valor de 1,4 µg/L (RIC: 1,6) comparado con el grupo no conducido 1,1 (RIC: 1,0) µg/L, con una diferencia de 0,25 µg/L entre las medianas de ambos grupos ($p=0,030$). Asimismo, se obtuvieron valores de 3,4 uMol/L (RIC: 1,4) y 3,6 uMol/L (RIC: 1,6) en los niveles de MDA y para los niveles de ON 1,4 (RIC: 1,5) uMol/L y 1,8 uMol/L (RIC: 1,8) en las medianas del grupo conducido y no conducido respectivamente, sin diferencia significativa ($p=0,311$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los hallazgos muestran que el estrés oxidativo y nitrosativo que recibieron los recién nacidos fue similar en ambos grupos. Sin embargo, se encontraron niveles más altos de proteína S100B en los recién nacidos que recibieron oxitocina sintética, lo que se puede explicar por el efecto antiinflamatorio a través de la reducción de la actividad de la microglía y de la expresión de citoquinas proinflamatorias⁽¹⁷⁾ y neuroprotector de la oxitocina a través de su efecto en la regulación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el canal cotransportador 1 Na-K-Cl (NKCC1)⁽¹⁸⁾.

El aumento en los niveles de S100B podría ser similar al efecto dual de los anestésicos volátiles que inhiben el SNC, donde sus efectos neuroprotectores se dan a bajas dosis y por corto tiempo, mientras que una alta dosificación de los mismos tiene el efecto contrario⁽²³⁾. Asimismo, la neuroprotección de la oxitocina evaluada *in vitro* se da dentro de un rango estrecho de dosis con un máximo de eficiencia a 1 uMol y un efecto de hasta seis horas⁽¹⁹⁾. Aunque no se encontró una correlación significativa entre la dosis administrada y los marcadores, es necesario ser cuidadoso en la administración de la oxitocina.

Tabla 4. Determinaciones bioquímicas en los recién nacidos según tipo de parto

| Determinaciones bioquímicas | Sin conducción n = 34 | Con conducción n = 46 | Valor de p |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| | Mediana (RIC) | Mediana (RIC) | |
| Proteína S100B (ug/L) | 1,1 (1,0) | 1,4 (1,6) | 0,030 |
| Malondialdehído (uMol/L) | 3,6 (1,6) | 3,4 (1,4) | 0,556 |
| Óxido nítrico (uMol/L) | 1,8 (1,8) | 1,4 (1,5) | 0,311 |

RIC: Rango intercuartílico

Cuatro gestantes que tuvieron una interrupción de su dosificación con un tiempo mayor a seis horas de conducción tuvieron valores bajos de S100B, por lo que se debería considerar en estudios posteriores las interrupciones de la administración para verificar su efecto.

Los valores de la proteína S100B del grupo no conducido (1,1 ug/L) fueron mayores a lo hallado por Nagdyman (0,8 ug/L)⁽¹⁵⁾ y Qian (1,05 ug/L)⁽¹⁶⁾, esto se debería a que sus grupos incluyeron gestantes con cesárea electiva, mientras que nuestro estudio estuvo conformado exclusivamente por partos normales; con respecto al grupo conducido (1,36 ug/L) estos fueron menores a los hallados en niños con asfisia y encefalopatía leve con buen pronóstico (1,5 ug/L)⁽¹⁵⁾, (1,72 ug/L)⁽¹⁶⁾ y mucho menores que los recién nacidos con encefalopatía moderada y severa (3,61 ug/L)⁽¹⁶⁾ (2,5 ug/L)⁽¹⁵⁾ cuyos valores de S100B se incrementaron en las horas siguientes siendo mayor en el grupo con encefalopatía moderada y severa, llegando hasta 27,6 ug/L⁽¹⁵⁾, por lo que sería necesario hacer mediciones seriadas.

La diferencia hallada (0,25 ug/L) de las medianas entre ambos grupos es pequeña, por lo que el efecto en el daño neuronal podría ser ínfimo, además dada la complejidad de los distintos factores implicados durante el parto es posible que haya otros factores que favorezcan esta elevación, siendo necesario más estudios que evalúen en que recién nacidos pudiera ser perjudicial la administración de oxitocina, ya que su exposición ha sido asociada en forma moderada con el incremento de riesgo para autismo⁽²⁴⁾.

Los niveles de MDA se encuentran elevados en ambos grupos, esto se debería al método utilizado en nuestro estudio⁽²¹⁾ que evaluó el MDA total (libre más el unido a las proteínas). Sin embargo, estos valores son similares a lo hallado por Calderón que encontró niveles de MDA con valores de 3,5 uMol/L (desviación estándar de 1,2) (grupo conducido), en la cual varias gestantes presentaron contracciones uterinas cada minuto durante las últimas dos horas⁽¹³⁾, estos altos niveles de estrés oxidativo hallados serían producto de la hiperestimulación uterina. De la misma forma Wiberg encontró mayores complicaciones neonatales y niveles altos de lactato asociados a la frecuencia de las contracciones⁽⁹⁾, Schneid en un estudio similar no encontró diferencias significativas entre los niveles de MDA, obteniendo valores menores de 1 uMol/L en los grupos de estudio, indicando que mantuvieron vigilada la frecuencia de contracción a menos de cinco contracciones en diez minutos⁽¹³⁾, lo cual también hemos realizado en nuestro estudio. Por lo tanto, el estrés oxidativo sería dependiente de la contractibilidad uterina y mientras esta sea controlada las gestantes con conducción deben tener similares niveles de estrés oxidativo que las gestantes con parto normal.

En relación a los niveles de ON, no hay estudios anteriores que evalúen ambos grupos; sin embargo, se conoce que la inhibición de la sintasa de óxido nítrico tiene propiedades neuroprotectoras⁽²⁵⁾ y a su vez altos niveles de nitratos están presentes en recién nacidos con asfisia, aunque

estos niveles no son distintivos entre los grados de encefalopatía⁽⁸⁾. En nuestro estudio se obtuvieron valores menores, y no se encontró diferencias entre ambos grupos, lo que podría indicar que en forma similar al MDA podría estar relacionado a la frecuencia de contracciones, por lo que nuestras pacientes tendrían un nivel de estrés oxidativo aceptable.

Se observa una mayor cantidad de gestantes multiparas en el grupo no conducido, esto es debido a que se incluyeron varias gestantes en periodo de expulsivo, con una mínima exposición a la oxitocina. En relación al grupo de estudio se observa similar cantidad de nulíparas y multiparas, esto contrasta con otro estudio donde la mayor cantidad de conducciones fue realizada en nulíparas⁽²⁶⁾.

Una mayor cantidad de recién nacidos que recibieron oxitocina tuvieron valores de 7 y 8 de Apgar al minuto (17,4%), esto puede ser debido al efecto inhibitorio de la oxitocina en el sistema nervioso⁽¹⁸⁾, y su efecto en el incremento del tono vagal, disminución de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca⁽²⁴⁾, todo esto podría disminuir la evaluación inicial del Apgar al minuto. Se encontró un menor tiempo de alumbramiento en el grupo de gestantes con conducción, esto podría ser debido a que recibieron oxitocina durante el expulsivo y alumbramiento.

Las dosis de administración promedio y máxima fueron menores comparado a otros estudios cuya dosis media fue de 9,3 mUI/min (2 a 16 mUI/min)⁽¹²⁾, y dosis máxima promedio fue de 11,4 a 13,8 mUI/min⁽²⁷⁾. Las altas dosis estarían relacionadas con mayores niveles de hiperestimulación uterina y estas con resultados adversos para el recién nacido^(9,10), a su vez una reducción de la dosis media máxima de oxitocina de un 17% mejoraría los resultados neonatales⁽²⁸⁾. Ningún estudio anterior hizo la evaluación de la dosis total recibida. Con respecto a la indicación de la conducción no hubo casos de detención del segundo periodo ya que las gestantes recibieron oxitocina como parte del protocolo de alumbramiento dirigido. En los demás estudios no hicieron la evaluación de la indicación de oxitocina.

Varios factores podrían haber alterado la correlación entre la dosificación de la oxitocina y los marcadores evaluados, por un lado la dosificación de oxitocina se realizó con intervalos variables menores a 40 minutos lo que indica que estamos administrando más dosis antes que se conozcan los efectos de la dosis anterior, ya que el nivel de oxitocina recién se estabiliza en ese tiempo⁽²⁹⁾, por lo que es necesario en estudios posteriores tener en cuenta los intervalos y hacer un dosaje plasmático de la oxitocina.

Asimismo, se administró oxitocina durante el expulsivo, a dosis altas en muy corto tiempo (alumbramiento dirigido), siendo necesario hacer estudios que evalúen solamente la influencia de este protocolo en el recién nacido. Otro factor es la dosis final efectiva que llega al recién nacido, si bien la oxitocina puede atravesar la placenta por difusión y

es detectable dentro de los primeros cinco minutos con un incremento lineal en las dos horas siguientes evaluado en placentas⁽³⁾. El metabolismo de la oxitocina puede ser variable en las gestantes y faltan estudios que evalúen diferentes tipos de dosis de oxitocina con tiempos mayores a dos horas ya que en nuestro estudio se tuvo un promedio de 4,21 horas de conducción. Finalmente, la oxitocina también es producida en el recién nacido y en respuesta al estrés se aumentaría su secreción⁽¹⁷⁾ e influir en los resultados.

De las intervenciones realizadas, hubo un mayor porcentaje de uso de hioscina en el grupo de las gestantes conducidas; sin embargo, no existe en la literatura científica estudios que evalúen si su uso durante el parto tiene efectos adversos y/o produce daño neuronal en el recién nacido por sus efectos anticolinérgicos por lo que podría influir en los resultados. En relación a la maniobra de Kristeller su uso ha sido asociado con bajos niveles de pO₂, altos niveles de pCO₂, con un incremento el riesgo de hipoxemia y asfixia fetal⁽³⁰⁾, por tanto, incluimos en el estudio a las pacientes que no tuvieron Kristeller o que este fuera terminal (<2min) para no alterar nuestros resultados.

Una limitación del estudio es que sólo se evaluó el estrés oxidativo en la vena umbilical y la proteína S100B en la arteria umbilical, lo cual da una visión del estado de estrés que recibe el recién nacido; es necesario también; estudiar el estrés oxidativo que produce el recién nacido. No se contó con equipo de bomba de infusión de oxitocina, lo que hubiera permitido hacer un mejor control de las dosis administradas, sin embargo, se llevó un control minuto a minuto de la dosis por goteo que se administró a las gestantes. Se hizo una evaluación postparto inmediato, siendo necesaria la evaluación seriada de los niveles de este marcador. Los

hallazgos del presente estudio no indicarían asociación causa efecto de exposición de oxitocina y daño neuronal, siendo necesario estudios experimentales para evaluar esta asociación.

En conclusión, la administración de oxitocina durante el parto podría modificar los valores de la proteína S100B. Recomendamos replicar el estudio en otras poblaciones en forma randomizada, dosar la oxitocina en la madre y la oxitocina que llega al recién nacido con métodos experimentales, hacer un control estricto de la oxitocina administrada durante el expulsivo, evaluar protocolos de infusión de oxitocina (baja y alta), considerar diferentes intervalos de dosificación y de interrupción, evaluar el efecto de la oxitocina en recién nacidos con Apgar <7, evaluar otros marcadores de estrés oxidativo y sistema antioxidante con métodos no colorimétricos, realizar estudios comportamentales, electrofisiológicos y de imagen y finalmente hacer un seguimiento para evaluar los efectos a largo plazo en el recién nacido.

Agradecimientos: A la Dra. Narenda Vera de la Universidad Nacional de San Agustín, al equipo de inmunología HNCASE y al equipo de obstetricia del Hospital III Yanahuara

Contribuciones de autoría: DCM participó en la concepción del artículo, recolección de resultados, obtención del financiamiento, DCM, OML, APA, JBR participaron en el análisis e interpretación de datos, redacción, revisión crítica del artículo y aprobación de su versión final.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés al ejecutar o publicar este artículo.

Financiamiento: Proyecto financiado por la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa (UNSA), según contrato de Subvención N°2-2016-UNSA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gitto E, D'Angelo G, Cusumano E, Reiter R. Oxidative Stress of Newborn, Complementary Pediatrics 2012 (Ed.). InTech. Available from: <http://www.intechopen.com/books/complementary-pediatrics/oxidative-stress-of-newborn>
- Vogel JP, Gülmezoglu AMM, Hofmeyr GJ, Temmerman M. Global perspectives on elective induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57: 331–42
- Sørensen N, Hedegaard M, Mathiesen L. Placental transport of synthetic oxytocin as used for augmentation of labour – A human ex vivo placental perfusion study. In *Reproductive Toxicology* 2015; 56:17-18
- Malek A, Blann E, Mattison D. Human placental transport of oxytocin. *J Matern Fetal Med.* 1996;5:245–55
- Saunders NR, Liddelow SA, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the developing brain. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 46
- Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Rodríguez-Rodríguez A, Gordillo-Escobar E, Revuelto-Rey J, Muñoz-Sánchez MA, et al. An experimental model of mass type brain damage in the rat: Expression of brain damage based on neuro specific enolase and protein S100B. *Med Intensiva.* 2014;38:218–25.
- El Bana SM, Maher SE, Gaber AF, Aly SS. Serum and Urinary Malondialdehyde (MDA), Uric acid, and Protein as markers of perinatal asphyxia. *Electronic Physician* 2016;8:2614-9
- Kumar A, Mittal R, Khanna HD, Basu S. Free radical injury and blood-brain barrier permeability in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2008;122(3):e722-7
- Wiberg-Itzel E, Pembe AB, Wray S, et al. Level of lactate in amniotic fluid and its relation to the use of oxytocin and adverse neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:80-85.
- Buchanan SL, Patterson JA, Roberts CL, et al. Trends and morbidity associated with oxytocin use in labour in nulliparas at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(2):173–178.
- Bersani I, Auriti C, Ronchetti MP, Prencipe G, Gazzolo D, Dotta A. Use of early biomarkers in neonatal brain damage and sepsis: state of the art and future perspectives. *Biomed Res Int* 2015; 2015:253520.
- Schneid-Kofman N, Silberstein T, Saphier O, Shai I, Tavor D, Burg A. Labor augmentation with oxytocin decreases glutathione level. *Obstet Gynecol Int.* 2009; 2009:807659.
- Calderon TC, Wu W, Rawson RA, Sakala EP, Sowers LC, Boskovic DS, Angeles

- DM. Effect of mode of birth on purine and malondialdehyde in umbilical arterial plasma in normal term newborns. *J Perinatol* 2008;28(7):475-481
14. Donato R. Intracellular and extra cellular roles of S100 proteins. *Micr Res Tech*. 2003;60:540-551
 15. Nagdyman N, Kömen W, Ko HK, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res* 2001;49(4):502-6.
 16. Qian J, Zhou D, Wang YW. Umbilical artery blood S100 β protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2009;168:71-77
 17. Zinni M, Colella M, Batista Novais AR, Baud O, Mairesse J. Modulating the Oxytocin System During the Perinatal Period: A New Strategy for Neuroprotection of the Immature Brain?. *Front Neurol*. 2018;13(9):229
 18. Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, Minlebaev M, Hübner CA, Represa A, Ben-Ari Y, Khazipov R. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery. *Science* 2006;314(5806):1788-92
 19. Ceanga M, Spataru A, Zagrean AM. Oxytocin is neuroprotective against oxygen-glucose deprivation and reoxygenation in immature hippocampal cultures. *Neuroscience Letters*. 2010;477(1):15-18.
 20. Instituto Nacional Materno Perinatal . Guías de practica clinica y procedimientos en Obstetricia y Perinatologia. Ministerio de Salud Lima Peru ; 2010 . Disponible en: https://issuu.com/inmp/docs/guias_atencion_clinica_y_procedime
 21. Hong Y, Yeh S, Chang C. Total plasma malondialdehyde levels in 16 taiwanese college students determined by various thiobarbituric acid tests and an improved high-performance liquid chromatography-based method. *Clinical Biochemistry* 2000;33(8):619-625
 22. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2001;5(1):62-71.
 23. Ramos R V, Mesa S P, Santotoribio J D, et al. Neuroprotective effect of sevoflurane in general anaesthesia. *Med Clin (Barc)*. 2017, 148(4): 158-60.
 24. Weisman O, Agerbo E, Carter CS, Harris JC, Uldbjerg N, Henriksen TB, Thygesen M, Mortensen PB, Leckman JF, Dalsgaard S. Oxytocin-augmented labor and risk for autism in males. *Behav Brain Res* 2015;284:207-212.
 25. Favié LMA, Cox AR, van den Hoogen A, et al. Nitric Oxide Synthase Inhibition as a Neuroprotective Strategy Following Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Evidence from Animal Studies. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:258.
 26. Oscarsson M, Wåhlin I, Rydhstroem H, Kallen K. Outcome in obstetric care related to oxytocin use. A population-based study. *Acta obstetrica et gynecologica*. 2006; 85: 1094-8.
 27. Clark S, Belfort M, Saade G, Hankins G, Miller D, Frye D, et al. Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:480.e1-5.
 28. Altemus M, Redwine LS, Leong YM, Frye CA, Porges SW, Carter CS. Responses to laboratory psychosocial stress in postpartum women. *Psychosom Med*. 2001;63(5):814-821
 29. Seitchek J, Amico J, Robinson AG, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150:225.
 30. Api O, Balcin M, Ugerel V, Api M. The effect of uterine fundal pressure on the duration of the second stage of labor: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(3):320-4.

Correspondencia: Dante Ramiro Condori Merma
Dirección: Av. Alcides Carrión 101, Cercado, Arequipa, Perú.
Correo electrónico: dante.condori.cmm@gmail.com

Nuestros artículos se encuentran **indizados** en:

SCOPUS



www.scopus.com