

EFICACIA DEL MISOPROSTOL VÍA SUBLINGUAL COMPARADO CON VÍA ORAL EN EL TERCER PERIODO DEL PARTO

José Alva, Hugo Alva, Juan Canales

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si el misoprostol administrado por vía sublingual es más eficaz que administrado vía oral en el tercer período del parto. **DISEÑO:** Se realizó un estudio experimental, prospectivo, de corte transversal, comparativo (dos grupos pareados). **LUGAR:** Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo, durante los meses de junio a diciembre de 1997. **MATERIAL:** La muestra estuvo conformada por 2 grupos de 39 gestantes cada uno, elegidas en forma secuencial, en el que uno de ellos recibió 200 µg de misoprostol vía sublingual (triturado) y el otro vía oral. Los indicadores para evaluar la eficacia del misoprostol fueron el tiempo de alumbramiento, el volumen de sangrado y la intensidad de las contracciones uterinas, así como sus efectos colaterales. **RESULTADOS:** Para las vías sublingual y oral, en promedio, los tiempos de alumbramiento fueron 5,1 y 10,6 minutos, de sangrado uterino de 170,4 y 266,9 mL y la intensidad de la contracción de 2,87 (+) y 1,28 (+), respectivamente, siendo el valor de $p < 0,001$. Los efectos colaterales más frecuentes se presentaron con el misoprostol vía sublingual y fueron fiebre y escalofríos, siendo estos transitorios. **CONCLUSIÓN:** El misoprostol administrado por vía sublingual es más eficaz que administrado vía oral en el tercer período del parto, de manera altamente significativa. Disminuye el tiempo de alumbramiento y el volumen de sangrado, así como produce una contracción uterina más intensa.

Palabras clave: Misoprostol, alumbramiento, sangrado uterino, contracción uterina, efectos colaterales.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46: 53-58

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine if sublingual misoprostol is more efficacious than oral administration at the third stage of labor. **DESIGN:** Experimental prospective, transversal, comparative study (two paired groups). **SETTING:** Obstetrical Service, Trujillo Regional Teaching Hospital, from June through December 1997. **MATERIAL AND METHODS:** Two sequential groups of 39 patients each: one received sublingual misoprostol 200 µg and the other per os. Efficacy was determined by third stage time, bleeding volume and intensity of uterine contractions, as well as collateral effects. **RESULTS:** Third stage time for sublingual and oral misoprostol were 5.1 and 10.6 minutes, uterine bleeding 170.4 and 266.9 mL and uterine contraction intensity 2.87 and 1.28, respectively, with $p < 0,001$. Most frequent collateral effects were with sublingual misoprostol and consisted in transitory fever and chills. **CONCLUSION:** Sublingual misoprostol is more efficacious than oral in the third stage of labor, decrease placental time and blood volume and produces more intense uterine contractions.

Key words: Misoprostol, third stage of labor, uterine bleeding, uterine contraction, collateral effects.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46: 53-58

INTRODUCCIÓN

Las prostaglandinas constituyen uno de los grupos de sustancias biológicamente activas más potentes que se ha descubierto y de mayor distribución en el organismo. Se les ha atribuido muchas funciones fisiológicas, que van desde la contractilidad del músculo liso hasta la agregación plaquetaria y la regulación del crecimiento celular¹.

* Hospital Regional Docente de Trujillo



Dado que la actividad uterina es una de las características de las prostaglandinas de las series E y F, no sorprende que uno de los primeros usos terapéuticos fue la inducción del aborto y del trabajo de parto²⁻⁶. En la actualidad algunos autores indican su utilidad en el manejo de la hemorragia posparto debida a atonía⁷⁻¹⁰.

Los estudios con prostaglandinas han incluido la administración intravenosa, oral, vaginal, intracervical y local^{2,11}.

Misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1, de rápida absorción por vía oral, de costo bajo, que no necesita refrigerar y se lo puede almacenar a temperatura ambiental. Ha sido ampliamente usado para el tratamiento y prevención de la úlcera péptica por casi una década antes de ser utilizado como un agente inductor de aborto y de parto, pues no solamente actúa a nivel cervical, sino que actúa directamente sobre el miometrio, estimulando sus contracciones, considerándosele por ello como un uterotónico. Su manejo por vía oral, la rara presentación de efectos secundarios, su probada eficacia y bajo costo, lo constituyen en un producto a elegir en el manejo diario de la especialidad¹²⁻¹⁶.

El alumbramiento o tercer período del parto se caracteriza por una serie de eventos fisiológicos, cuya finalidad es la expulsión de la placenta y membranas ovulares, la cual se inicia con el nacimiento del feto y termina al salir la placenta. Este período reviste considerable importancia, porque pueden surgir complicaciones que ponen en riesgo la vida de la madre, tal como la hemorragia. Hasta 1939, la conducta en este período era netamente expectante. Pero Reich¹⁷, a través de un estudio, concluye que la atonía uterina como causa de hemorragia había sido reducida al mínimo por el uso de Ergotrate® endovenoso y que, por tanto, esta droga tenía un sitio definido en la profilaxis y control de la hemorragia en este período del parto. El manejo farmacológico del tercer período del parto es común hoy en día, y su importancia radica en el alumbramiento precoz de la placenta, con lo cual se reduce el riesgo de hemorragia y/o remoción manual de la placenta, para lo cual se usa diversos productos oxitócicos, por diferentes vías y en diferentes dosis, obteniéndose de ello variado éxito¹⁸⁻²⁰.

En el Perú tenemos, por un lado, tasas altas de mortalidad materna (261 x 10 000 N.V.), y una de las causas justamente es la hemorragia (23%). Por otro lado,

tenemos un alto porcentaje de partos domiciliarios (> 50%) y dificultades de accesibilidad a los centros hospitalarios²¹⁻²⁴. Es por ello que consideramos que para el manejo del tercer período del parto debemos disponer de un producto que sea de acción rápida, activo por vía oral, que no tenga dificultades con su almacenamiento y de bajo costo y que la vez sea eficaz y bien tolerado (pocos efectos colaterales). Pensamos que este producto podría ser el misoprostol. Este análogo de la prostaglandina E1, es usado en el Hospital Regional Docente de Trujillo, en el tercer período del parto, en forma empírica, aparentemente con buenos resultados.

Si consideramos que un fármaco no es administrado en solución, su velocidad de absorción disminuirá el tiempo necesario para que el comprimido libere el fármaco (disolución). Y, por otro lado, ciertos fármacos colocados sobre la mucosa bucal, normalmente debajo de la lengua, se absorben con relativa facilidad y rapidez, debido al escaso espesor del epitelio y a su rica vascularización²⁵⁻²⁸. Cabría preguntarnos si es el misoprostol administrado por vía sublingual más eficaz que administrado por vía oral en el tercer período del parto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de carácter prospectivo, experimental, comparativo (dos grupos de estudio pareados) y de corte transversal que se desarrolló en el Servicio de Obstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo durante los meses de junio a setiembre de 1997.

- Grupo I: Pacientes a quienes se administró misoprostol vía sublingual.
- Grupo II: Pacientes a quienes se administró misoprostol vía oral.

Ambos grupos de estudio reunieron los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión
 - Gestante entre 15 a 45 años.
 - Parto eutócico, espontáneo y a término.
 - Consentimiento de la paciente.
- Criterios de exclusión
 - Hipersensibilidad conocida al fármaco usado.
 - Lesión del canal de parto durante el período expulsivo.



Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula comparación de dos grupos relacionados.

Asumiendo las exigencias del 99% de confianza ($z = 2,576$ y $a = 0,01$) una potencia de la prueba del 95% ($z = 1,645$, $b = 0,05$) y una desviación estándar de 44,34, obtenido en base a una muestra piloto para una diferencia de 300 mL ($d = 30$), se obtiene:

$$n = \frac{\text{Fórmula}}{(Za + Zb)^2 (DE)^2} \cdot d^2$$

por tanto cada grupo de estudio estará conformado por 39 gestantes procurando aparearla una a una.

Definición de variables

Misoprostol vía sublingual: Proceso por el cual se deposita 200 µg de misoprostol (Cytotec® Laboratorios Searle) triturado, debajo de la lengua (mucosa sublingual).

Misoprostol vía oral: Proceso por el cual 200 µg de misoprostol (Cytotec® Laboratorios Searle) es introducido en la boca y deglutido hacia el estómago.

Para evaluar la eficacia en el alumbramiento, se evaluó los siguientes indicadores:

- Disminución significativa en los tiempos de alumbramiento y volumen de sangrado, medida en mililitros.
- Incremento significativo en la intensidad de la contracción uterina.
- Mínimos efectos secundarios, como vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos.

Todas las pacientes fueron previamente informadas del procedimiento a seguir, así como de sus probables efectos colaterales, aceptando voluntariamente participar del estudio (Consentimiento informado).

En el presente trabajo, en el que existe similitud y uniformidad entre los elementos que constituyen el universo, se realizó un muestreo aleatorio simple, procurando aparear a las pacientes de ambos grupos, seleccionando en forma alterna, teniendo en cuenta las variables intervinientes, como son paridad y realización de episiotomía.

Una vez terminado el segundo período del parto, se procedió a administrar el misoprostol 200 µg,

según la vía de administración que corresponda, oral o sublingual, y simultáneamente se procedió a colocar dos gasas de 8 x 4 cm a presión sobre la episiotomía, a fin de hacer hemostasia. Además se colocó en el borde anterior de la mesa de partos al artificio de Carrol modificado, que serviría para coleccionar y medir la sangre³⁰. Se procedió a medir el tiempo de alumbramiento, el volumen de sangrado y la intensidad de la contracción.

Para valorar la fiebre, se tomó la temperatura axilar al comenzar el tercer período del parto y a la hora de terminado el mismo y se midió en grados centígrados. Se valoró vómitos, diarrea y escalofríos por su presencia o ausencia.

Los datos fueron procesados siguiendo un patrón de tabulación manual y los resultados presentados en cuadros estadísticos de doble entrada y gráficos de barras. Para el análisis estadístico se empleó la prueba de T Student (para medias) y chi cuadrado (para independencia de criterios), considerando que existen evidencias de significación si $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se observa que no existe diferencia entre la paridad y la realización de episiotomía en ambos grupos de estudio, constituyendo una muestra homogénea.

Acerca del tiempo de alumbramiento según la vía de administración del misoprostol, los valores fueron de $5,1 \pm 0,6$ minutos para la sublingual, en comparación a $10,6 \pm 3,2$ minutos para la oral,

Tabla 1. Vía de administración del misoprostol

Indicador	Vía de administración	
	Sublingual n= 39	Oral n= 39
Paridad		
• Primípara	20 (51,3%)	20 (51,3%)
• Multípara	16 (41,0%)	16 (41,0%)
• Gran multípara	3 (7,7%)	3 (7,7%)
Episiotomía		
• Presencia	30 (76,9%)	30 (76,9%)
• Ausencia	9 (23,1%)	9 (23,1%)

**Tabla 2.** Tiempo de alumbramiento, sangrado e intensidad de la contracción.

Indicador	Vía de administración del misoprostol	Sublingual		P
		Sublingual	Oral	
• Tiempo de alumbramiento	media	5,1	10,6	< 0,001
	DE	0,6	3,2	
• Sangrado uterino	media	170,4	26,9	< 0,001
	DE	98,4	134,9	
• Intensidad de la contracción	media	2,9(+)	1,3(+)	< 0,001
	DE	0,3	0,5	

mientras que el promedio de volumen sanguíneo perdido según la vía de administración del misoprostol fue $170,4 \pm 98,4$ mL y $266,9 \pm 134,9$ mL para la sublingual y oral, respectivamente; siendo el valor de $p < 0,01$ en ambos parámetros (Tabla 2).

En cuanto a la intensidad de la contracción evaluada mediante palpación, ésta fue de $2,9 \pm 0,3$ cruces para la administración de misoprostol vía sublingual y $1,3 \pm 0,5$ cruces para la oral, existiendo diferencia altamente significativa ($p < 0,01$).

En cuanto a los efectos colaterales, se observó incremento de la temperatura en relación al inicio del tercer período del parto y a los 30 minutos en $0,8 \pm 0,5$ oC. en los que recibieron misoprostol vía sublingual, frente a $0,4 \pm 0,3$ oC para los que lo recibieron por vía oral, siendo $p < 9,991$. Presentó fiebre el 97,4% del primer grupo; mientras que escalofríos se presentó en 84,6% y 5,1% para la administración sublingual y oral, respectivamente, siendo $p < 0,01$ (Tabla 3). No se presentaron vómitos y diarrea.

Tabla 3. Presencia de fiebre y su evolución.

Fiebre	Inicio tercer período	30 minutos	60 minutos
• Presencia	7 (17,9%)	38 (97,4%)	9 (23,1%)
• Ausencia	32 (82,0%)	1 (2,6%)	30 (76,9%)

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico, por tener el alumbramiento una evolución silenciosa, muchas veces no se le da la importancia que se merece, sin tener en cuenta que en este período pueden ocurrir complicaciones graves, como la retención placentaria, inversión uterina y hemorragia. En la práctica se recomienda intervenir en forma activa, utilizando drogas oxitócicas por diferentes vías de administración y en diferentes dosis, con el fin de disminuir dichas complicaciones^{17,18,19,20}.

Las propiedades uterotónicas del misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, han sido ampliamente demostradas en la interrupción del embarazo en el primer trimestre y como inductor de trabajo de parto. Si conocemos que en el tercer período del parto, el mecanismo íntimo, en lo que se refiere a la fuerza contráctil del útero, es semejante a los otros períodos, es lógico pensar que el misoprostol podría ser útil, mucho más si buscamos una vía de administración que resulte en una rápida biodisponibilidad del producto, como es la vía sublingual²⁵.

La paridad representa un factor que se traduce en diferencia de tiempos para los diferentes períodos del parto, incluyendo el tercero, y aún más como factor de riesgo para complicaciones en este último período, como lo es la hipotonía uterina²⁴. Por otro lado, la episiotomía agrega a la paciente pérdida sanguínea a la que de por sí le produce el parto, mucho más si ésta es realizada en primípara y/o en forma temprana, vale decir antes que el feto esté coronando. En nuestro estudio tratamos de que estas variables que podrían intervenir en los resultados se minimizaran lo más posible, por lo que las pacientes que tuvieron estos factores, en lo posible, fueran distribuidas por igual en ambos grupos, tal como se presenta en la Tabla 1. Se observa que no existió diferencia en ambos grupos de estudio, por lo que la muestra es homogénea y facilita la evaluación de los resultados.

El misoprostol es un fármaco que es ampliamente absorbido y sometido rápidamente a deesterificación a su ácido libre (SC-30695), el cual es responsable de su actividad clínica, encontrándose valores máximos (T max) de ácido de misoprostol a los 12 ± 3 minutos y una vida media de 20 a 40



minutos. Las concentraciones máximas de ácido de misoprostol están disminuidas cuando se ingiere con comida o antiácidos^{11,29}.

Cuando analizamos los resultados obtenidos al comparar la vía de administración del misoprostol sublingual y oral, observamos que existe una diferencia altamente significativa ($p < 0,01$) en el tiempo promedio de alumbramiento, del volumen sanguíneo y de la intensidad de la contracción uterina, esta última valorada solamente de manera clínica por no contar con tocodinamómetro; por lo que podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que la vía sublingual es más eficaz que la vía oral en el tercer período del parto. Esto sería consecuencia de una más rápida absorción que existe en la mucosa sublingual, debido a que se comporta como una membrana lipídica porosa que facilita la simple difusión, el epitelio tiene escaso espesor y una rica vascularización, cuyas venas que drenan son afluentes de la vena cava y no de la vena porta. Se elude el paso por el hígado, evitando así el efecto del primer paso o eliminación presistémica. El misoprostol además es hidrosoluble y en nuestro estudio lo aplicamos triturado sublingual, lo cual permite que el fármaco se libere más rápidamente (disolución) y tenga mayor disponibilidad²⁰⁻²⁴.

Esta mejor absorción del misoprostol a través de la mucosa sublingual se traduce en una rápida e intensa contracción uterina durante el alumbramiento, lo cual permite obturar los vasos uterinos en el sitio que estuvo la placenta, para evitar la pérdida hemática excesiva. El mecanismo de esta contracción uterina sería el mismo que el sugerido para la contracción miométrial como inductor de parto, es decir, que se une a receptores de prostaglandinas en el miometrio, los cuales son mayores en el fondo uterino y decrecen hacia el cérvix³¹; y aumenta el transporte de calcio a través de la membrana plasmática o de las membranas de los organelos intracelulares, desencadenando la secuencia de fenómenos que activan la proteína contráctil de la célula muscular lisa^{32,33}.

Los efectos colaterales, fiebre y escalofríos, que se presentaron en la mayoría de pacientes a quienes se les administró misoprostol sublingual (97,4% y 84,6%, respectivamente) se comunican otros estudios y este efecto termogénico depen-

de de la acción directa de la prostaglandina en el área preóptica del hipotálamo¹. Sin embargo, dado su carácter benigno, transitorio y de corta duración, su presencia no resta eficacia al misoprostol administrado por esta vía.

Si bien es cierto nuestros resultados podrían ser comparables a otros fármacos utilizados en forma activa en el tercer período del parto, misoprostol es un producto que por su fácil administración, rápida absorción, bajo costo, mínimas exigencias de almacenamiento y transporte, escasos efectos colaterales inocuos y de corta duración, se convierte en una alternativa para la prevención e incluso tratamiento de la hemorragia durante el tercer período del parto, en especial, en aquellos lugares con difícil acceso a un centro de mayor capacidad resolutive o en caso de gestantes hipertensas.

Se concluye que el misoprostol administrado por vía sublingual es más eficaz que administrado por vía oral en el tercer período del parto, de manera altamente significativa ($p < 0,01$). Disminuye el tiempo de alumbramiento y el volumen de sangrado, así como produce una contracción uterina más intensa. Los efectos colaterales fiebre y escalofríos fueron de corta duración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shepherd J, Knuppel R. Utilidad de las prostaglandinas en la maduración del cuello e inducción del parto. *Clin Perinatol* 1981; 1: 51-2.
2. O'Brien W. Participación de las prostaglandinas en el trabajo de parto y el parto. *Clin Perinatol* 1995; 4: 907-15.
3. Rulland A, Ballard Ch. Vaginal prostaglandin E2 for missed abortion and intrauterine fetal death. *Am Obstet Gynecol* 1977; 1: 503-6.
4. Johnson T, Greer I, Kelly R, Calder A. Plasma prostaglandin metabolite concentrations in normal and dysfunctional labour. *Brit J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 483-8.
5. Cáceres F, Vargas F. Evacuación uterina con prostaglandina F-1. *Ginecol Obstet (Perú)* 1997; 4(1): 56-8.
6. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Bergstrom S. Application of vaginal misoprostol before cervical dilatation to facilitate first trimester pregnancy interruption. *Obstet Gynecol* 1994; 83(5): 729-31.
7. Hertz R, Sokol R, Dierker R. Treatment of postpartum uterine atony with prostaglandin E2 vaginal suppositories. *Obstet Gynecol* 1980; 56(1): 129-30.
8. Andrinopoulos G, Mendenhall H. Prostaglandin F2a in the management of delayed postpartum hemorrhage. *C Am J Obstet Gynecol* 1988; 15: 217-8.
9. Hayashi R, Castillo M, Noah M. Management of severe postpartum hemorrhage due to uterine atony using an analogue of prostaglandin F2a. *Obstet Gynecol* 1981; 58(4): 426-9.
10. Jacobs M, Arias F. Intramiometrial prostaglandin F2a in the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 665-9.
11. Cytotec. Searle health net. <http://www.rxlist.com/cgi/generic/misopro.htm>. Copyright 1998; Mosby, Inc.



12. El Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU-486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995; 332(15): 983-7.
13. Sánchez-Ramos L, Kauniyaz A, Del Valle G, et al. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynaecol* 1993; 81: 332-6.
14. Mundle W, Young D. Vaginal misoprostol for induction of labour: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1996; 88(4): 521-5.
15. Gutierrez R, Rechkemmer A. Misoprostol intravaginal en el tratamiento del aborto retenido. *Ginecol Obst (Perú)* 1996; 2(3): 77-80.
16. Varaklis K, Gumina R, Stubblefield G. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E2 gel for induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 1995; 86(4): 541-3.
17. Agüero O. Ocitócicos en el período placentario del parto. *Toko - Ginecol Practic* 1992; 51: 134-8.
18. Esparza G, Méndez A, Neyra K. Oxitocina vía endovenosa: efectos sobre el alumbramiento. Tesis para optar el título de Obstetiz. Universidad privada Antenor Orrego. Trujillo Perú. 1996; 19-31.
19. Yuen Pong M, Chan N, Yim So F, Chang A. A randomised double blind comparison of Syntometrine® and Syntocinon® in the management of the third stage of labour. *Brit J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 377-80.
20. Sorbe B. Active pharmacologic management of the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 1978; 52(6): 694-7.
21. Carrasco N, Flores L. Mortalidad materna en el Perú. Estrategias. Tomo del XIII Congreso de Obstetricia y Ginecología 1998; 70-2.
22. Távara L. Mortalidad materna. Estrategias para su reducción. En Pacheco J. *Ginecología y Obstetricia*. 1ª Edición, Lima, Perú. MAD Corp SA. 1999; 1220-5.
23. Cruz M. Proyecto Maternidad sin riesgo. Estrategia parto limpio Tomo del XI Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología. 1994; 49-51.
24. Pacheco J. Puerperio patológico. En Pacheco J. *Ginecología y Obstetricia*. 1era Edición, Lima - Perú: Editorial MAD Corp SA. 1999; 1206-7.
25. Velasco A, Lorenzo P, Serrano J, Andrés-Trelles F. *Farmacología* 16ava Edición Interamericana Editorial Mc Graw Hill. 1993; 16.
26. Johnson CB. Aspectos generales de farmacología médica. Editorial Mosby 1992; 36-37.
27. Andersson K, Forman A, Ulmsten U. *Farmacología del parto*. Clín Obstet Ginecol México. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. 1983; 1: 67-87.
28. Benet L. *Farmacocinética*, Katzuno Beltrán G. *Farmacología básica y clínica*. 5ª Edición, México, Manual Moderno. 1994; 45-51.
29. Pérez A, Donoso E. *Obstetricia*. Chile. Editorial Mediterráneo. 1992; 199-232.
30. Cifuentes R. *Obstetricia de Alto Riesgo*. 4ª Edición. Cali - Colombia. Editorial Aspromédica. 1994; 85-155.
31. Schoenhard J, Opperman K. Metabolic and pharmacokinetic studies of misoprostol. *Digest Dis Sciences* 1985; 30(11): 1265-1285.
32. Hofmann G, Rao Ch, Barrows C, Santilippo S. Topography of human uterine prostaglandin E and F2a receptors and their profiles during pathological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(2): 361-6.
33. Tabb T, Garfiel R. *Biología molecular de la contractilidad uterina*. Clin Obst Ginecol. México, Editorial Interamericana Mc Graw Hill. 1995; 475-6.
34. Liggins G. *Iniciación del parto espontáneo*. Clin Obstet Ginecol. Vol. 1. México. Editorial Interamericana. Mc Graw Hill. 1983; 60.