

# MISOPROSTOL SUBLINGUAL COMPARADO CON OXITOCINA INTRAMUSCULAR EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

José Sandoval<sup>1</sup>, Vanesa Fuentes<sup>2</sup>, Kerine Urrutia<sup>3</sup>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si existe diferencia en la eficacia y tolerancia del misoprostol por vía sublingual y oxitocina por vía intramuscular en la prevención de la hemorragia posparto. **DISEÑO:** Ensayo clínico aleatorizado realizado en el Hospital "Sergio E. Bernales" de Lima, durante el período de enero a octubre de 2003. **MATERIAL Y MÉTODOS:** La muestra estuvo conformada por 136 parturientas divididas en dos grupos: al grupo I, de 68 pacientes, se le administró 200 µg de misoprostol por vía sublingual y al grupo II, de 68 pacientes, se le inyectó 10 UI de oxitocina por vía intramuscular, inmediatamente después del expulsivo. **RESULTADOS:** En el grupo de misoprostol, el tiempo promedio de alumbramiento y sangrado posparto fue 18 min 2 s y 486,6 mL, respectivamente, mientras que en el de oxitocina, 10 min 53' s y 317,12 mL en promedio, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas. Se encontró disminución significativa en el valor medio de hematocrito antes y después de haberse suministrado misoprostol. Por el contrario, no se encontró esta diferencia con la oxitocina. Con misoprostol, el 76,5% de las pacientes presentó al menos un efecto colateral, sólo el 22% refirió haber sentido alguna molestia con la oxitocina. **CONCLUSIÓN:** En la prevención de la hemorragia posparto, la oxitocina por vía intramuscular es más efectiva que el misoprostol por vía sublingual y tiene menos efectos colaterales.

**PALABRAS CLAVE:** Hemorragia posparto; Alumbramiento; Misoprostol; Oxitocina

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50:212-216

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** To determine difference in effectiveness and tolerance of both sublingual misoprostol and intramuscular oxytocin in the prevention of post partum hemorrhage. **DESIGN:** Controlled randomized trial done at Lima's Sergio E. Bernales Hospital from January through October 2003. **MATERIAL AND METHODS:** The sample consisted in 136 pregnant women in labor, divided in 2 groups: group I consisted in 68 patients who received 200 µg of sublingual misoprostol, and group II, 68 patients who received 10 IU of intramuscular oxytocin in the third stage of labor. **Re-**

**SULTS:** In the misoprostol group the third stage time average and bleeding volume were 18 min 2 s and 486,6 mL, while in the oxytocin group they were 10 min 53 s and 317,12 mL in average, respectively, with differences statistically significant. There was a significant decrease in hematocrit before and after using misoprostol; on the contrary, we did not see this difference with oxytocin. With misoprostol, 76,5% of the patients presented one collateral effect, but only 22% referred the same with oxytocin. **CONCLUSION:** In post partum hemorrhage prevention intramuscular oxytocin is more effective than sublingual misoprostol, with less collateral effects.

**KEY WORDS:** Post partum hemorrhage; Oxytocin; Misoprostol; Third stage of labor.

Hospital Sergio E Bernales, Collique, Lima  
Correspondencia: Dr. José Sandoval Paredes  
Av General Garzón 1064, Jesús María. Tlf 9-904-1839, 330-5193.  
E-mail: jsandoalpar@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50:212-216





## INTRODUCCIÓN

La hemorragia es la causa más importante de muerte materna en los países subdesarrollados, y la hemorragia posparto (HPP) la que más frecuentemente se asocia a esta causa directa. Igualmente, constituye un serio problema la morbilidad de las pacientes que logran sobrevivir, la pérdida severa de sangre y sus complicaciones y las secuelas del tratamiento quirúrgico realizado, generan muchas veces en estas mujeres un sufrimiento permanente.<sup>1,2</sup>

Las muertes maternas por hemorragia se producen con mayor frecuencia en lugares alejados de los establecimientos sanitarios, en donde el personal de salud o empíricas atienden los partos en condiciones muy desventajosas. Esta situación aunada a la inaccesibilidad geográfica que dificulta la rápida evacuación de una paciente en emergencia, hace que, con razón, la mayor cantidad de estas muertes se produzca en estos lugares. La búsqueda de medidas fáciles de implementar y de bajo costo que ayuden a controlar las hemorragias uterinas en lugares apartados de las ciudades, impulsa a los investigadores a explorar ciertas medidas técnico-farmacológicas, que incluyen el uso de prostaglandinas, orientadas a la prevención de la hemorragia posparto.

La droga generalmente utilizada en el alumbramiento para prevenir la HPP es la oxitocina, la cual es administrada por vía endovenosa o intramuscular apenas sucedido el expulsivo. Sin embargo, existen inconvenientes para su uso, en especial, en los países en vía de desarrollo, donde las dificultades para la conservación refrigerada de la droga pueden disminuir su efecto.

En los últimos doce años, los estudios sobre el uso del misoprostol en la práctica obstétrica han incrementado notablemente; su estabilidad a temperatura ambiente y su potente efecto estimulante sobre el miometrio, lo postulan como una posible droga de elección en la prevención de la HPP. Aunque no ha sido aprobado por la FDA para el uso en el embarazo y el parto, el misoprostol es utilizado extensamente para tratar ciertas condiciones obstétricas y ginecológicas, debido a sus acciones uterotónicas y de maduración cervical. Numerosos estudios han demostrado que esta droga es un agente seguro y eficaz, así como "una de las medicaciones más importantes de la práctica obstétrica"<sup>3</sup>

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1, con peso molecular de 382,54. El metabolito biológico activo primario es el ácido del misoprostol, la vida media terminal es de 20 a 40 minutos, el tiempo para alcanzar el pico de concentración es de  $12 \pm 3$  minutos, el pico sérico es de 206 pg/mL y la duración de la acción es de 3 a 6 horas. Se elimina por vía renal 56% a las 12 h y 70% a las 24 h, y por las heces 15% a las 24 h. La dosis tóxica no ha sido bien determinada, pero dosis diarias de 1600  $\mu$ g ha sido bien tolerada, con sólo algunas molestias digestivas<sup>4,5</sup>.

Los resultados efectivos obtenidos, tanto para la inducción del aborto o del parto como para prevenir y tratar la hemorragia posparto, con el uso de las vías oral, vaginal, cervical y rectal, ha devenido en una serie de investigaciones para encontrar la vía de absorción más práctica, de bajo costo y de mayor efectividad. Algunos estudios han encontrado la vía sublingual como de gran efectividad para provocar contracción uterina; la rica vasculatura y el delgado espesor mucoso del área sublingual permiten una rápida absorción<sup>6-10</sup>. Estudios con resultados contradictorios<sup>8-10</sup> cuando comparan misoprostol sublingual con placebos u otros uterotónicos, nos llevaron a ensayar la utilidad del misoprostol por esta vía en comparación con la oxitocina por vía intramuscular.

El propósito del presente estudio es encontrar un fármaco que tenga condiciones de eficacia y tolerancia para prevenir la hemorragia posparto, y pueda ser de fácil uso por el personal de salud que se encuentra laborando en lugares alejados de las ciudades. En este sentido, el presente estudio pretendió demostrar que la administración sublingual del misoprostol puede resultar en una alternativa farmacológica ventajosa en comparación con el uso de la oxitocina en el tercer estadio del parto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio experimental tipo ensayo clínico, comparativo entre dos drogas, en donde uno es el control del otro, asignados al azar por un muestreo aleatorio simple. Se realizó en el Hospital 'Sergio E. Bernales' de Collique durante el periodo enero a noviembre del año 2003. Se ha considerado dos grupos de 68 pacientes cada uno. El grupo I conformado por 68 parturientas a quienes se les aplicó 200  $\mu$ g





de misoprostol sublingual; y el grupo II de 68 pacientes, a quienes se les administró 10 UI oxitocina IM.

Fueron criterios de inclusión la gestación a término, multíparas de 2 a 5 partos, trabajo de parto espontáneo, parto por vía vaginal, aceptación y autorización de la paciente. Los criterios de exclusión fueron episiotomía y/o desgarros, retención de restos placentarios, feto macrosómico, polihidramnios, presentación podálica, preeclampsia y eclampsia, trastornos de coagulación.

Coincidiendo con el clampaje del cordón umbilical, se administró 200 µg de misoprostol triturado por vía sublingual para el grupo I y 10 UI de oxitocina por vía intramuscular para el grupo II. Desde este momento, se cuantificó—utilizando una balanza electrónica—el sangrado vaginal que se colectó en el recipiente de la mesa de partos, cuidando su alteración con líquido amniótico, orina, agua u otro. Luego del alumbramiento, se colocó toallas absorbentes (previamente pesadas) hasta las 2 horas posparto; la sangre de las toallas fue cuantificada por la diferencia de los pesos.

La tabulación de datos y confección de cuadros fueron realizados utilizando los programas Microsoft Word y Microsoft Excel. Empleando los paquetes estadísticos Epi info 2000 y SPSS II, se realizó el análisis mediante la prueba paramétrica de significación estadística t de Student y la prueba no paramétrica chi cuadrado, análisis de variables. El nivel de significación a utilizar fue 95% ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 1.** Características clínicas de parturientas, según droga administrada

Características	Misoprostol n = 68	Oxitocina n = 68	p
• Edad materna (años)	25,6 ± 5,5	29,0 ± 6,1	0,308
• Edad gestacional (sem)	38,3 ± 2	38,5 ± 2,2	0,63
• Grado de instrucción			
– Primaria	19	9	0,105
– Secundaria	48	55	
• Paridad			
– Secundípara	40	35	0,389
– Multipara	28	33	
• Control prenatal			
– Si	48	58	0,117
– No	20	10	

**Tabla 2.** Tiempo de alumbramiento y volumen de sangrado por droga administrada

	Misoprostol n = 68	Oxitocina n = 68	p
• Tiempo de alumbramiento	18 min 2 s (± 11 min 32 s)	10 min 53 s (± 13 min 53 s)	< 0,05
• Pérdida sanguínea total (mL)	487 ± 271	317 ± 144	< 0,05
• Mujeres con sangrado ≥ 1000 mL	7 / 68	1 / 68	< 0,05

⊕ b

## RESULTADOS

Las características clínicas de ambos grupos de estudio no tuvieron diferencias estadísticamente significativas, a juzgar por los valores de p; esto confirma el criterio de aleatoriedad que se ha tomado para formar los dos grupos de estudio.

El tiempo promedio de alumbramiento y el volumen de sangrado total usando la droga misoprostol por vía sublingual fue mayor que en el grupo que utilizó oxitocina por vía intramuscular, con diferencias estadísticas significativas. La pérdida sanguínea mayor fue 1 000 mL en el grupo de misoprostol sucedió en un porcentaje de 10,3%, mientras que en el grupo de oxitocina fue de 1,5%, resultados que tienen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ).

Se encontró diferencias significativas en los valores promedios de hematocrito, antes y después de haber suministrado misoprostol ( $p < 0,05$ ). Pero, no se encontró estas diferencias entre los valores de hematocrito antes y después de haber suministrado oxitocina ( $p > 0,05$ ). Estos resultados confirman el mayor sangrado ocurrido en el grupo a quienes se administró misoprostol por vía sublingual.

**Tabla 3.** Variación de hematocrito antes y después del parto según droga administrada

Variación del hematocrito	Misoprostol N = 68	Oxitocina n = 68
• Antes del parto	33,8 ± 6,6	33,7 ± 2,7
• Después del parto	31,4 ± 2,7	33,1 ± 9,1
• Nivel de significancia	P < 0,05	P > 0,05



**Tabla 4.** Efectos colaterales según droga administrada

Efectos colaterales	Misoprostol n = 68		Oxitocina n = 68	
	N	%	N	%
• Escalofríos	52		12	
• Mareos	2	76,5	5	22,1
• Fiebre	3		1	
• Ninguno	16	23,5	53	77,9

En el grupo de misoprostol, los efectos colaterales se presentaron con mucha más frecuencia que en el grupo en quienes se usó la oxitocina; las diferencias estadísticas fueron altamente significativas ( $p < 0,000$ ). Utilizando misoprostol por vía sublingual, presentaron al menos un efecto colateral 52 pacientes (76,5%), mientras que con oxitocina por vía intramuscular tuvieron 15 pacientes (22%) al menos un efecto colateral.

## DISCUSIÓN

En la prevención de la hemorragia posparto se ha realizado numerosos estudios empleando misoprostol por vía oral, rectal y sublingual, con resultados contradictorios. Hofmeyr<sup>11</sup>, Walder<sup>12</sup> y Surbek<sup>13</sup> por vía oral y Bamigboye<sup>14</sup> por vía rectal han establecido estadísticamente su efectividad en comparación con placebos. Amant<sup>15</sup>, en una muestra de 200 pacientes comparó misoprostol por vía oral con ergometrina, y concluye en eficacia parecida pero con más efectos colaterales en el grupo de la prostaglandina. El trabajo de Diab,<sup>16</sup> publicado también en 1999, con una muestra de 145 pacientes confronta misoprostol por vía rectal con oxitocina y ergometrina y concluye en un menor sangrado con el misoprostol. Roberto Walley<sup>8</sup> comparó misoprostol oral con oxitocina intramuscular y no encontró diferencias significativas en la eficacia.

Angarita y col<sup>6,7</sup> hicieron dos ensayos clínicos; en el primero comparan misoprostol sublingual con placebo y no encuentran diferencias en la eficacia y en los efectos colaterales. En el segundo estudio, la droga sublingual fue comparada con otros dos grupos de oxitocina y metilergonovina y con-

tradictoriamente encuentra al misoprostol sublingual como una droga segura, eficaz y económica en comparación con los controles.

Lam y col.<sup>17</sup> contrastan misoprostol sublingual con sintometrina endovenosa, no encontrando diferencias estadísticas en la eficacia, pero sí en la presencia de efectos colaterales en el grupo de misoprostol. Alva<sup>18</sup> considera en su publicación que el misoprostol es más efectivo sublingual que por la vía rectal.

Los resultados contradictorios en las investigaciones con el misoprostol por las diferentes vías de administración para prevenir la hemorragia posparto, nos ha motivado a investigar su efectividad por la vía de administración más recientemente probada, la vía sublingual, que nos parece una vía muy accesible y fácil de usar. Para ello, lo comparamos con la oxitocina por vía intramuscular, una droga de amplio y antiguo uso. Hicimos notable esfuerzo en la medición del sangrado posparto mediante una técnica prolija que se describe en material y métodos, con la finalidad de establecer la verdadera pérdida sanguínea con ambas drogas.

Los resultados fueron realmente sorprendentes. En los parámetros de medición de la pérdida sanguínea (volumen sanguíneo, variación del hematocrito), del tiempo de duración del tercer periodo del parto y de los efectos colaterales, la oxitocina por vía intramuscular aventajó al misoprostol por vía sublingual en la prevención de la hemorragia posparto, con diferencias estadísticamente significativas.

En nuestra investigación usando misoprostol por vía sublingual, se obtuvo un tiempo promedio de alumbramiento de 18 minutos y 2 segundos, tiempo que resulta diferente al obtenido por Angarita<sup>7</sup>, quien publica haber medido un tiempo de 7 minutos 21 segundos, y Alva<sup>18</sup> 5 minutos y 01 segundo en este periodo del parto. Igualmente, el sangrado total que obtuvimos al usar misoprostol fue 487 mL. Angarita<sup>7</sup> lo refiere en una cantidad de 599 mL, Alva de 170,4 mL y Lam<sup>17</sup> 280 mL.

La frecuencia de hemorragia posparto (mayor de 1000 mL) con misoprostol por vía sublingual fue 10,3%, tasa mayor que la encontrada por Bamigboye<sup>14</sup> (4,8%) al usar misoprostol por vía rectal y por. Refaey H<sup>18</sup> quienes, empleando 600  $\mu$ g





por vía oral, tuvieron una frecuencia de HPP del 6%. Walder J<sup>12</sup> recomienda el uso de misoprostol por vía oral para prevenir la hemorragia posparto, pero en lugares donde no se pueda usar oxitocina, con lo cual estamos de acuerdo.

En la mayor parte de estudios en los cuales se utilizó misoprostol por la vía oral, rectal o sublingual, los efectos colaterales fueron notablemente superiores en comparación con el placebo o con la oxitocina, evidencia que coincide con nuestro trabajo, en el que, utilizando el misoprostol por vía sublingual, observamos la presencia de escalofríos y fiebre con mucho mayor frecuencia en comparación con el grupo que utilizó oxitocina.

En conclusión, la vía de administración sublingual del misoprostol no resulta ser la ideal para prevenir la hemorragia posparto. Cuando la comparamos con la oxitocina, la droga de uso convencional, misoprostol resultó ser de menor efectividad y de provocar mayores efectos colaterales. Se debe seguir explorando la efectividad de esta prostaglandina por vía oral o rectal, en donde sí ha demostrado su efectividad en el control de la hemorragia obstétrica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PAHO / HMP / GDR. Prevención y manejo de las hemorragias post parto, OMS. Ginebra, Julio 1989.
2. Cáceres E, Vargas F. Uso de las prostaglandinas en obstetricia. *Ginecol Obstet (Perú)* 1996; 42(3): 74-6.
3. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Drug therapy: misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
4. Canada JR. editor. USP dictionary of USAN and international drug names 1998. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention Inc; 1997: 479.
5. Cytotec, misoprostol. Product Information: Searle Canada, Missauga, Ontario, (PI Revised 05/2000) PI Reviewed 01/2001
6. Angarita W, Rodríguez B, Borré O. Prevención de la hemorragia postcesárea con misoprostol sublingual vs. oxitocina. *Cartagena Cnt Obst Ginecol* 2000; 6: 57-61.
7. Angarita W, Borré O, Rodríguez B. Manejo activo del alumbramiento con misoprostol sublingual: Un estudio clínico controlado en el Hospital de Maternidad Rafael Calvo. Medellín. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2002; 53: 87-91.
8. Walley RL, Wilson JB, Crane JM, Mathews K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomized trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2000; 107(9): 1111-5.
9. El-Refaey H, Nooh R, O'Brien P, et al. The misoprostol third stage of labour study: a randomised controlled comparison between orally administered misoprostol and standard management. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1104-10.
10. Ng PS, Chan ASM, Sin WK, et al. A multicentre randomized controlled trial of oral misoprostol and i.m. syntometrine in the management of the third stage of labour. *Hum Reprod* 2001; 16: 31-5.
11. Hofmery J, Tongsong T, Pongpisuttinur S. Termination of second-trimester pregnancy with intracervicovaginal misoprostol. *J Med Associ Thai* 1997; 80(4): 242-6.
12. Walder K. Misoprostol preventing postpartum hemorrhage oral. *Mode. Midwife* 1997; 7(9): 23-7.
13. Surbek DV, Fehr PM, Hosli I, Holzgreve W. Oral misoprostol for third stage of labor: A randomized placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2): 255-8.
14. Barningboye AA, Hofmery J, Dereck A. Rectal misoprostol in the prevention of post partum hemorrhage: a placebo - controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1043-6.
15. Amant F, Spitz B, Timmerman D. Misoprostol compared with methylergometrine for the prevention of postpartum hemorrhage: a double-blind randomized trial. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106(10): 106-70.
16. Diab KM, Ramy AR, Yehia MA. The use of rectal misoprostol as active pharmacological management of the third stage of labor *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25(5): 327-32.
17. Lam H, Tang O, Lee C, Ho P. A pilot-randomized comparison of sublingual misoprostol with syntometrine on the blood loss in third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scandinavica* 2003; 83: 27-9.
18. Alva J, Alva H, Canales J. Eficacia del misoprostol sublingual comparado con misoprostol oral en el tercer periodo del trabajo de parto. *Ginecol Obstet (Perú)* 2000; 46(1): 53-8.
19. Refaey H; O'Brien. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(3): 336-9.
20. MINSA PMPN OGE Sistema de vigilancia e intervención para la prevención de la mortalidad materna y perinatal. 1997.
21. ENDES IV. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2000. Inst. Nac. de estadística e informática Lima - Perú.
22. O'Brien P; El Refaey H. Rectally administered misoprostol for the treatment of post partum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: A descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92(2): 2312-4.
23. Sandoval J, Gutierrez M, Diaz N, Paz P. Uso de misoprostol por vía rectal en tratamiento de atonía uterina que no responde al tratamiento convencional. *Ginecol Obstet (Perú)* 2000; 46(3): 228-32.
24. Soriano D, Dulitzki M. A prospective cohort. Study of oxytocin plus ergometrine compared with oxytocin alone for prevention of postpartum hemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(11): 1068-73.
25. De Groot AN, Van Roosmalen JJ. A placebo-controlled trial of postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1996; 75(5): 464-8.
26. Lumbiganon-P, Hofmery-J. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. WHO collaborative trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(4): 304-8.
27. Pacheco J. Hemorragia puerperal. En: Pacheco J. *Ginecología y Obstetricia*. 1ª Edición. Lima, Perú: Ed. MAD Corp SA, 1999: 1206 - 7.
28. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, Séptima edición, pp. 885 - 8.
29. Behrman H, Romero R. Prostaglandinas y productos similares. *Rev Chile Obstet Ginecol* 1997; 62 (3): 261 -5.
30. Katzung B. :Farmacología Básica y Clínica 5ta. ed. México: El Manual Moderno SA, 1994: 334-8.
31. WWW.clap.ops-oms.org(Nov 2001), PRB 2002
32. Cook CM, Spriet EB, Murray H. A randomized clinical trial comparing oral misoprostol with synthetic oxytocin or syntometrine in the third stage of labour. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1999; 39 (4): 414-9.
33. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Misoprostol sublingual en la inducción del parto de término. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:72-6.