



INVESTIGACIÓN ORIGINAL



MISOPROSTOL SUBLINGUAL EN EL TERCER PERIODO DEL PARTO

Estudio clínico doble ciego, con asignación aleatoria, controlado con placebo en el Hospital de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena

ACTIVE MANAGEMENT OF THE THIRD STAGE OF LABOR WITH SUBLINGUAL MISOPROSTOL: A DOUBLE-MASKED PLACEBO RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.

*William Angarita Peñaranda M.D.**, *Benjamín Rodríguez Yances M.D.***,
*Orlando Borre Arrieta M.D.****

Recibido: diciembre 15/2002 – Revisado: enero 20/2003 – Aceptado: febrero 20/2003

RESUMEN

Objetivos

Determinar la seguridad y eficacia del misoprostol sublingual en el manejo activo del alumbramiento.

Materiales y métodos

La presente investigación es un estudio a doble ciego, prospectivo, con asignación aleatoria y controlado contra placebo. Se administró una dosis de 100 μ g de misoprostol sublingual o placebo durante el tercer periodo del parto inmediatamente después del pinzamiento del cordón. Se cuantificó estrictamente el sangrado en un recipiente calibrado, la duración del alumbramiento, los signos vitales y los efectos colaterales.

Resultados

El sangrado promedio en el grupo de misoprostol fue de $599,4 \pm 426,9$ mL y en el grupo placebo fue $670,3 \pm 482,5$ mL ($p > 0,05$). Aunque se observó una disminución del sangrado en el grupo de misoprostol, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). La duración promedio del alumbramiento en el grupo de misoprostol fue de $431 \pm 231,8$ seg y en el grupo placebo $517,6 \pm 412,7$ seg. Aunque se observó una disminución del tiempo del alumbramiento en el grupo de misoprostol, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Los signos vitales tuvieron características similares en ambos grupos. No se presentaron efectos colaterales.

Conclusión

La dosis de 100 μ g de misoprostol administrado vía sublingual en el tercer periodo del parto

* Ginecólogo Obstetra, Docente Asistencial Hospital Maternidad Rafael Calvo.

** Ginecólogo Obstetra, Profesor Asistente Universidad de Cartagena.

***Ginecólogo Obstetra, Profesor Asociado Universidad de Cartagena.

reduce el sangrado, el tiempo del alumbramiento, es bien tolerada y segura.

Palabras claves: misoprostol, tercer periodo del parto, hemorragia posparto.

SUMMARY

Objective

To know the effectiveness and the security of the sublingual misoprostol in third stage of labor

Materials and methods

In a double-masked placebo randomized controlled trial, during vaginal delivery women were randomly assigned to receive a dose of 100 μg sublingual misoprostol or placebo in third stage of labor, immediately after cord clamping. Blood loss were measured, duration of the third stage of labor, and side effects.

Results

Blood loss in the misoprostol group was minor $599 \pm 426,9$ mL vs. $670,3 \pm 482,5$ mL ($p > 0,05$) in the placebo group. Without statistically difference between groups. Duration of the third stage of labor was minor in misoprostol group $431 \pm 231,1$ seg vs. $517,6 \pm 412,7$ seg ($p > 0,05$) in the placebo group, without statistically difference. No predominance of side effects.

Conclusion

Use of 100 μg of sublingual misoprostol in the third stage of labor was well tolerated and associated with a statistically no significant trend toward less blood loss and less duration of the third stage of labor.

Key Words: misoprostol, third stage of labor, uterine bleeding.

La hemorragia posparto continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad materna a nivel mundial.^{1,2} En el posparto inmedia-

to se inician cambios de la forma, tamaño y consistencia del útero dados por la contractilidad y retracción de la fibra miometrial y que logran controlar el sangrado uterino. Cuando estos mecanismos fallan se produce la hemorragia posparto, que el obstetra debe prevenir mediante una valoración y control de los diferentes factores implicados en esta patología.

Se han desarrollado medidas que han logrado disminuir la hemorragia posparto mediante un manejo activo del alumbramiento que consiste en el pinzamiento temprano del cordón umbilical, la tracción controlada y sostenida del mismo y administración de oxitócicos.^{3,4} Aún así existen dificultades consistentes en la consecución y refrigeración de las drogas oxitócicas en algunos lugares disminuyendo su efectividad, otras drogas como la metilergonovina están contraindicadas en pacientes hipertensas lo que limita su uso. Por lo tanto, encontrar medicamentos que puedan ser efectivos en estas condiciones tendría un gran impacto en la población más afectada.

El misoprostol, un análogo sintético de prostaglandina E1, es un agente uterotónico eficaz, seguro, económico, resistente a temperaturas elevadas por lo que no necesita refrigeración, y con una rápida absorción por mucosas.^{5,6,7} El objetivo del presente estudio es evaluar la seguridad y eficacia del misoprostol en el tercer periodo del parto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, con asignación aleatoria, controlado con placebo, en el Hospital de Maternidad Rafael Calvo del 7 al 12 de abril de 2001. El protocolo del estudio y el formato del consentimiento informado fue evaluado y aprobado por el Centro de Investigaciones y Comité de Ética de la Universidad de Cartagena, se incluyeron la totalidad de pacientes con parto vaginal en la Institución; las pacientes firmaron un documento de consentimiento informado.

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: asma, embarazo gemelar, óbito fetal, coagulopatía, parto instrumentado, fetos macrosómicos, polihidramnios, expulsivo prolongado, desgarros severos del canal del parto, vertimiento accidental de agua, orina, heces, etc., en el recolector de sangre.

De 85 pacientes con parto vaginal durante el lapso del estudio, se excluyeron 2 pacientes por óbito fetal, y 3 por vertimiento de agua accidental. Para el enmascaramiento se utilizaron sobres opacos codificados que contenían la sustancia a administrar, la cual se daba a las pacientes por personal diferente al que realizaba la atención del parto y la medición del sangrado. La aleatorización se efectuó utilizando la tabla de números aleatorios por una persona ajena al grupo de investigadores y la lista de códigos se mantuvo en secreto hasta después del análisis estadístico de los datos.

Una vez pinzado el cordón umbilical, se administró el contenido del sobre asignado por vía sublingual (100 µg, misoprostol o placebo pulverizados y de aspecto similar), cuantificando inmediatamente el sangrado hasta una hora después de este momento; el sangrado fue cuantificado desde el pinzamiento del cordón umbilical hasta una hora después, haciendo poco probable la suma de líquido amniótico, orina o heces a la cantidad de sangre cuantificada. No se usaron compresas en la atención del parto, las gasas usadas fueron exprimidas en el recipiente de recolección.

La hemorragia posparto se manejó de acuerdo a las conductas del departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Cartagena y del criterio del médico tratante.

Las variables a estudiar que se registraron fueron: edad materna, gravidez, paridad, diagnóstico, sangrado, duración del alumbramiento, signos vitales, peso del recién nacido y efectos colaterales.

Para el análisis estadístico se utilizó la t de Student para establecer las diferencias en cuanto a

sangrado y tiempos del alumbramiento, siendo una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. Para las variables cualitativas se utilizó el chi cuadrado.

El tamaño de la muestra fue calculado con una confianza de un 95% y un poder del 80%, utilizando el software Epi Info 2000 y Pharm PCS, Versión 4. con la asesoría de la Sección de Bioestadística del Departamento de Medicina Familiar de la Universidad de Cartagena.

RESULTADOS

Se seleccionaron 80 pacientes divididas en dos grupos de 40 pacientes en forma aleatoria, controlado con placebo (40 pacientes asignadas a misoprostol, 40 pacientes asignadas a placebo). Los resultados relacionados con edad materna, paridad, edad gestacional y el peso de los recién nacidos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados (**tabla 1**).

Los diagnósticos en ambos grupos fueron similares a excepción de la preeclampsia que fue más frecuente en el grupo con misoprostol. (**tabla 2**).

En cuanto a las características del parto, los signos vitales preparto, partos conducidos, partos espontáneos, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y temperatura fueron muy similares sin diferencias estadísticamente significativas (**tabla 3**).

Tabla 1. Datos demográficos

Variable	Misoprostol (n = 40)	Placebo (n = 40)
Edad materna	23,2 ± 7,1	22,4 ± 6,4
Paridad	1,3 ± 1,7	1,1 ± 1,3
Edad gestacional	39,1 ± 1,4	38,8 ± 2,6
Peso del RN	3.125 ± 611,6 g	3.175 ± 569,4 g

Tabla 2. Diagnósticos

Diagnóstico	Misoprostol (n = 40)	Placebo (n = 40)
Podálico	1	0
Pre-eclampsia	7	2
Ruptura prematura de membranas	4	4
Trabajo de parto a término	27	29
Trabajo de parto pretérmino	1	2
Hipertensión crónica	0	1
RCI	0	2

Se encontró una disminución en la cantidad del sangrado y en el tiempo del alumbramiento en el grupo con misoprostol comparado con el grupo placebo pero la diferencia no fue estadística ni clínicamente significativa. La tensión arterial sistólica y diastólica posparto, el pulso, la temperatura y los efectos colaterales fueron similares para ambos grupos (tabla 4).

Tabla 3. Características del parto y signos vitales preparto

Característica	Misoprostol (n = 40)	Placebo (n = 40)
Parto inducido	3	0
Parto conducido	8	8
Parto espontáneo	29	32
TA sistólica (mm Hg)	119,2 ± 14,3	118,7 ± 16,8
TA diastólica (mm Hg)	75,5 ± 11,9	74,2 ± 10,5
Pulso (lat/min)	81,7 ± 11,0	83,0 ± 12,4
Temperatura (°C)	36,7 ± 0,4	36,3 ± 0,2

DISCUSIÓN

El misoprostol ha sido utilizado durante las dos últimas décadas en la inducción del trabajo de parto, en el reforzamiento de la actividad uterina, la prevención y manejo de la hemorragia posparto y poscesárea debido a su rápida, segura y potente acción sobre el miometrio.^{8,9,10,11,12,13} Datos suministrados por estudios recientes sugieren que dosis mínimas de misoprostol son seguras y eficaces.^{9,14,15}

Tabla 4. Características del alumbramiento y signos vitales posparto

Característica	Misoprostol (n = 40)	Placebo (n = 40)	p	RR
Tiempo	431,0 ± 231,8 segundos	517,6 ± 412,7 segundos	> 0,05	
Sangrado	599,4 ± 426,9 mL	670,32 ± 482,5 mL	> 0,05	
Sangrado = 500 mL	17 (42%)	21 (52%)	> 0,05	0,80*
TA sistólica (mmHg)	114,1 ± 14,8	118 ± 16,5	> 0,05	
TA diastólica (mmHg)	73,7 ± 12,5	69,7 ± 11,9	> 0,05	
Pulso (lat/min)	80,5 ± 11,9	81,8 ± 13,2	> 0,05	
Temperatura (°C)	36,9 ± 0,5	36,7 ± 0,4	> 0,05	
Vómitos	0	0	-	
Escalofríos	1	1	-	

* IC95% = 0,50 a 1,28

La administración de misoprostol por vía sublingual ha sido efectiva en producir actividad sobre la fibra uterina; la rica vasculatura y el delgado espesor mucoso del área sublingual permiten una rápida absorción. Este método ha sido útil en la prevención de la hemorragia posparto y poscesárea, encontrándose un sangrado menor durante la primera hora posparto así como un menor tiempo de alumbramiento sin presentar efectos adversos.^{8,9,15} Sin embargo, en esta investigación a doble ciego, randomizada y controlada por placebo, la utilización de 100 µg de misoprostol sublingual, a pesar de que logra disminuir el sangrado durante la primera hora posparto y el tiempo del alumbramiento, no muestra que esta diferencia logre significancia estadística. Posiblemente estos resultados se explican porque en el presente estudio clínico se buscó una mayor validez externa, y no se ejerció control sobre maniobras que rutinariamente se observaron en el personal que atendió el parto tales como: masaje uterino, tracción controlada y sostenida del cordón umbilical. Esto pudo afectar el potencial del estudio para mostrar diferencias significativas entre los grupos al producirse una disminución en la magnitud del efecto, por lo que el estudio no alcanza el poder estadístico suficiente para detectar estas diferencias. Es recomendable realizar un estudio con un número mayor de pacientes, ajustado con el poder suficiente que permita la detección de pequeñas diferencias entre los grupos (magnitud de efecto de 0,2), con dosis más elevadas y seguimiento durante las primeras seis horas posparto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwast BE. Postpartum haemorrhage: Its contribution to maternal mortality. *Midwifery* 1991; 7:64-70.
2. Berg CJ, Atrash HK, Konin LM, Tucker M. Pregnancy related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996; 88:167-167.
3. Prendiville WJ, Elbourne DR. Active versus expectant management of the third stage of Labour. En: Nelson JP, Crouther CA, Hodnett E, Hofmeyr GJ, Keirse MJ, eds. Pregnancy and child birth module of the Cochrane database of Systematic reviews. The Cochrane Collaboration: Issue 1. Oxford: Update software; 1997.
4. Walley RL, Wilson JB, Crane JM, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour; *BJOG* 2000; Sept;107(9):1111-5
5. Surbek DV, Fehr PM, Hosli I, Horegreve WH. Oral Misoprostol for Third Stage of labor. A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 255-257.
6. Bamigboye AA, Hofmyr J, Merrell DA. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: a placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1043-1046.
7. Gómez I, Pinzón W, Rueda R, Sarmiento A. Uso del misoprostol intrarectal en el tratamiento de la atonía uterina. *Rev Col Obstet Ginecol* 1999; 50:253-254.
8. Alva J, Alva H, Canales J. Eficacia del misoprostol vía sublingual comparado con vía oral en el tercer periodo del parto. *Rev Ginecol Obst Peruana* 2000; Vol XLVI N° 1.
9. Angarita W, Rodríguez B, Borré O. Prevención de la hemorragia postcesárea con misoprostol sublingual vs. oxitocina. Estudio presentado en el XXII Congreso Colombiano de Ginecología y Obstetricia. Cartagena 2000. Publicado en Libro Premio AFIDRO a la investigación médica 2000. *Cnt Obst Ginecol*; 2000; 6 :57-61.
10. Hofmeyr GJ, Nikoden VC, de Jager M, Gelban BR. A randomized placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105(9):971-5
11. El-Refaey H, Nooh R, O'Brien P, Abadía M, Geary M, Valde J, Rodeck C. The Misoprostol Third stage of labour study. A randomized controlled comparison between orally administered Misoprostol and standard management. *BJOG* 2000; 107(9): 1104-10
12. Cook CM, Sporiet EB, Murray H. A randomized clinical trial comparing oral Misoprostol with syntetic oxytocin or syntometrine in the third stage of labour. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1999; 39 (4):414-9
13. Amant F, Spitz B, Timmerman D, Corremans A, Van Asshe FA. Misoprostol compared with methylergometrine for the prevention of postpartum

haemorrhage: A double blind randomized trial. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106(10): 1066-70.

14. Borré O, Rodríguez B, Mendivil C, Angarita W, Borré J. Inducción del trabajo de parto con misoprostol vs. oxitocina. *Rev Col Obstet Ginecol* 2000; 51: 8-11.

15. Angarita W, Borré O, Rodríguez B. Manejo activo del alumbramiento con misoprostol sublingual: Un estudio clínico controlado en el Hospital de Maternidad Rafael Calvo. Congreso Nacional de Perinatología. Medellín 2001. *Rev Col Obst Ginecol* 2002; 53:87-91.