

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**MISOPROSTOL SUBLINGUAL VERSUS  
MISOPROSTOL VAGINAL PARA LA MADURACIÓN  
CERVICAL E INDUCCIÓN DEL PARTO**

**ÁNGEL JOSÉ MANUEL VÁSQUEZ GONZÁLEZ**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Para obtener el grado de  
Maestría en Ciencias en Ginecología y Obstetricia

Guatemala, agosto de 2014



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Ángel José Manuel Vásquez González

Carné Universitario No.: 100020181

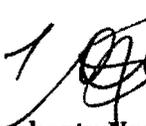
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis **"Misoprostol sublingual versus misoprostol vaginal para la maduración cervical e inducción del parto"**

Que fue asesorado: Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para agosto 2014.

Guatemala, 07 de agosto de 2014

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala, 15 de Abril de 2014

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
Coordinador Específico Programa de Postgrados  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Aguirre:

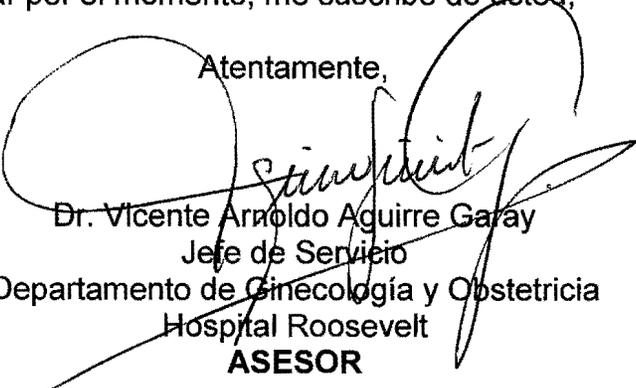
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

**“MISOPROSTOL SUBLINGUAL VERSUS MISOPROSTOL VAGINAL, PARA LA MADURACIÓN CERVICAL E INDUCCIÓN DEL PARTO”**

Realizado por el estudiante Ángel José Manuel Vásquez de la Maestría Ginecología y Obstetricia, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay  
Jefe de Servicio  
Departamento de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Roosevelt  
**ASESOR**

Guatemala, 15 de Abril de 2014

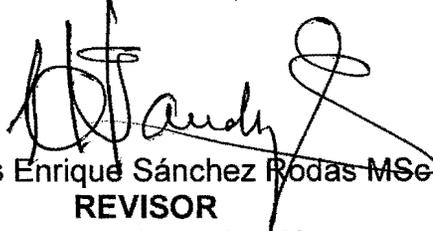
Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay  
Docente Responsable  
Maestría en Ginecología y Obstetricia  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Aguirre:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado "**MISOPROSTOL SUBLINGUAL VERSUS MISOPROSTOL VAGINAL, PARA LA MADURACIÓN CERVICAL E INDUCCIÓN DEL PARTO**" el cual corresponde al estudiante Ángel José Manuel Vásquez González de la Maestría en Ginecología y Obstetricia, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas MSe  
**REVISOR**  
Docente de Investigación  
Hospital Roosevelt

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	i
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
III. OBJETIVOS.....	18
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
V. RESULTADOS.....	24
VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS.....	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35
VIII. ANEXOS.....	39

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	20
Tabla 2.....	25
Tabla 3.....	25
Tabla 4.....	26
Tabla 5.....	26
Tabla 6.....	27
Tabla 7.....	28
Tabla 8.....	29
Tabla 9.....	29
Tabla 10.....	30

## RESUMEN

La inducción del trabajo de parto cuando se realiza en mujer con cérvix inmaduro, suele ser parto prolongado y difícil; la preparación para dilatación cervical con prostaglandinas sintéticas puede ser por vía de administración sublingual y vaginal. La vía sublingual es apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados, y en corto periodo de tiempo. **Objetivo:** Determinar eficacia y seguridad del uso de misoprostol administrado vía sublingual para inducción del trabajo de parto; y secundarios: evaluar eficacia y la seguridad de misoprostol vaginal frente misoprostol sublingual en inducción del trabajo del parto y determinar la tasa de embarazos que resuelven por vía vaginal con ambas vías de administración. **Método:** Estudio ensayo clínico observacional realizado en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt. Total de 200 pacientes ingresadas durante el período de enero a octubre 2011, de las cuales 100 fueron aleatorizadas para administración de misoprostol vía sublingual y 100 para vía vaginal. **Resultados:** De las pacientes inducidas con misoprostol sublingual, 74% lograron parto vaginal y con misoprostol vaginal, 70%. No se encontró diferencia estadística entre ambos grupos en cuanto a lograr resolver el embarazo por vía vaginal ( $P = 0.64$ ; RR 0.95). Las tasas de parto vaginal en 24 horas y el intervalo desde la primera dosis hasta parto no variaron significativamente entre los dos grupos. Los efectos secundarios materno fetales con misoprostol vía sublingual son similares en ambos grupos a los observados con misoprostol vía vaginal.

## I. INTRODUCCIÓN

La inducción del trabajo de parto cuando se realiza en una mujer con cérvix inmaduro, suele dar lugar a un parto prolongado y difícil, que en un porcentaje elevado requiere terminación mediante cesárea. La maduración cervical ante-parto, entraña cambios bioquímicos y estructurales que implican la degradación del colágeno, cambios en la vascularización y borrado del cérvix en preparación para las subsiguientes contracciones que darán lugar a la dilatación cervical. Estos cambios son influenciados por las prostaglandinas (PGs), estrógenos y progestágenos, relaxina y citoquinas. Por lo tanto, a menudo se utilizan agentes de maduración cervical en mujeres con cuellos desfavorables (1).

Entre las indicaciones más frecuentes para la inducción del parto se incluyen, el embarazo prolongado, diabetes gestacional, oligoamnios, Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR) o resultados anormales en la vigilancia fetal ante parto (1,2).

La dinoprostona, un análogo  $PGE_2$  ha sido el agente de elección para la maduración cervical preinducción durante varias décadas, y en la actualidad es la única prostaglandina autorizada por la FDA (Food and Drug Administration) para tal fin. Sin embargo, el misoprostol, un análogo de la  $PGE_2$  usado como anti-inflamatorio gastroprotector en pacientes que deben recibir tratamiento crónico con AINES (anti-inflamatorio no esteroideo) se ha transformado en una mejor alternativa ya que tiene un menor costo, mayor seguridad y además no presenta los inconvenientes en la preservación como el gel de dinoprostona (1,3).

La inducción fallida es una característica común en pacientes con cérvix desfavorable, que da a lugar a la necesidad de una cesárea. Casi todos los estudios individuales y revisiones sistemáticas de valoración de seguridad y eficacia con dinoprostona han fallado en demostrar una disminución significativa de la tasa de cesáreas, no así en el caso del uso de misoprostol, en donde los datos disponibles proveen un sostén sólido para la conclusión de que la inducción del parto con misoprostol disminuye la tasa de cesáreas en comparación con los métodos tradicionales de inducción (4).

Actualmente, el misoprostol es uno de los principales medicamentos utilizados intrahospitalariamente para provocación del aborto, maduración del cuello uterino e inducción del parto. El misoprostol administrado por vía oral y sublingual tiene la ventaja de un inicio de acción más rápido, mientras que las vías de administración sublingual y vaginal tienen la ventaja de una actividad prolongada y de mayor biodisponibilidad (3).

El propósito de este estudio en base a lo anterior, es determinar la eficacia y seguridad que tiene la utilización de misoprostol sublingual en contraste con el uso del misoprostol vaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto en el departamento de ginecología y obstetricia del hospital Roosevelt.

## II. ANTECEDENTES

En la mayoría de las mujeres, el trabajo de parto se inicia de forma espontánea y culmina con el nacimiento vaginal a término; sin embargo, debido a complicaciones médicas y obstétricas, suele requerirse maduración cervical e inducción del trabajo de parto, procesos que conllevan un potencial de beneficios maternos y perinatales de importancia.

Existen numerosas indicaciones para la inducción del parto a término, que incluyen como las más frecuentes, el embarazo prolongado, diabetes gestacional, oligoamnios, CIR o resultados anormales en la vigilancia fetal ante parto (1).

Actualmente, la tasa de inducción del trabajo de parto está aumentando gradualmente en todo el mundo. Este aumento de la tasa de inducciones puede deberse a un deseo de planificación del parto por parte del médico o paciente, la disponibilidad de drogas para la maduración cervical, o la presión por las demandas judiciales (4).

### 2.1 Maduración cervical

La inducción del trabajo de parto cuando se realiza en una mujer con cérvix inmaduro, suele dar lugar a un parto prolongado y difícil, que en un porcentaje elevado requiere terminación mediante cesárea. Aunque se acepta ampliamente la administración de oxitocina como método de inducción eficaz y seguro, su éxito depende del estado del cérvix al inicio del procedimiento. La maduración cervical ante parto, entraña cambios bioquímicos y estructurales que implican la degradación del colágeno, cambios en la vascularización y borramiento del cérvix en preparación para las subsiguientes contracciones que darán lugar a la dilatación cervical. Estos cambios son influenciados por las PGs, estrógenos, progestágenos, relaxina y citoquinas. Por lo tanto, a menudo se utilizan agentes de maduración cervical en mujeres con cuellos desfavorables antes de iniciar la administración de oxitocina (5).

Debido a que un cérvix favorable es un factor clave para el éxito en la inducción del parto, se han desarrollado métodos de valoración objetiva de maduración, facilitando así la determinación del momento óptimo para la inducción.

## 2.2 Prostaglandinas (PGS)

Se tiene conocimiento que la primera prostaglandina utilizada clínicamente para fines ginecológicos obstétricos ha sido la F2 $\alpha$  en 1,968. Años más tarde se demostraron los siguientes efectos colaterales: náuseas, vómitos y diarrea por lo que su uso fue discontinuado (6, 7).

En la década de 1,970, se realizaron varios estudios utilizando la PgE<sub>2</sub>, por distintas vías de administración y dosis, mostrando su efectividad en la inducción a la actividad uterina. Desde entonces, y durante las dos últimas décadas la PgE<sub>2</sub>, fue la droga de elección para la preparación del cuello e inducción del trabajo de parto en mujeres que presentan cuello inmaduro. Su uso ha sido limitado por los siguientes factores: riesgo de hiper estimulación uterina con la consecuente hipoxia intrauterina y la alta ocurrencia de efectos colaterales indeseables (5).

En 1,992 la PgE<sub>2</sub> aprobada por la F.D.A de Estados Unidos, fue la dinoprostona, cuyo uso clínico principal es la relajación del cuello uterino, esta droga tiene un costo elevado y debe mantenerse bajo condiciones de temperatura controlada (5).

A mediados de la década de 1,980, el misoprostol (metil-análogo sintético de la PgE<sub>1</sub>), pasó a ser utilizado también en ginecología y obstetricia, después de ser introducido comercialmente para situaciones de dispepsia. Por su estabilidad térmica, puede ser almacenado en forma segura a temperatura ambiente, y presenta menor riesgo de efectos colaterales. Al ser comparado con las prostaglandinas naturales, su costo es aproximadamente 100 veces menor que cualquier otra prostaglandina, tiene un tiempo de vida media prolongado y es de fácil administración. Con todas estas ventajas, el misoprostol se convirtió en la droga de elección para el aborto por medio de medicamento, preparación del cuello e inducción del trabajo de parto (5).

América Latina ha tenido un rol fundamental respecto a la utilización del misoprostol en obstetricia. El primer estudio publicado fue sobre el uso del misoprostol para inducción del trabajo de parto, en casos de óbito fetal (Mariani Neto et al, en São Paulo, Brasil) utilizando 400  $\mu$ g de misoprostol cada cuatro horas, por vía oral. Y el primer estudio publicado sobre el misoprostol como agente de maduración e inductor del trabajo de parto, en gestantes con feto vivo, fue de Margulies et al., 1991, en Argentina (5).

### 2.2.1 Farmacología de las Prostaglandinas:

Las prostaglandinas se encuentran en casi todas las células del organismo, su precursor es el ácido araquidónico, provienen de ácidos grasos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos formados por dos cadenas y un anillo de cinco carbonos. En 1960 Bergstrom logró cristalizar las prostaglandinas PgE y PgF (5).

Las diferentes prostaglandinas se diferencian solamente por pequeños cambios en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas. La designación de PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> y PGE<sub>3</sub>, se refiere a la presencia de mayor o menor número de enlaces dobles en la cadena lateral alifática.

El misoprostol es un análogo sintético de la PgE<sub>1</sub>, está constituido por partes equivalentes de dos isómeros en equilibrio (Figura 1). Fue desarrollado para la prevención y tratamiento de las úlceras pépticas debido a sus propiedades ácido gástrico antiselector y sus diversas propiedades protectoras mucosas. Se ha convertido en una droga importante en la práctica obstétrica y ginecológica debido a su acción de cebado uterotónicos y cervical (8).

Sus aplicaciones clínicas incluyen el aborto con medicamentos, evacuación médica de abortos involuntarios, la maduración cervical antes del procedimiento quirúrgico, la inducción del parto y manejo de la hemorragia posparto (5,9).

### 2.3 Estructura y química del misoprostol

La figura 1 muestra las estructuras de misoprostol y el natural de la prostaglandina E<sub>1</sub>. misoprostol difiere estructuralmente de la prostaglandina E por la presencia de un éster de metilo en C -1, un grupo metilo en C -16 y un grupo hidroxilo en C -16 en lugar de en la C -15. El éster de metilo en C -1 aumenta la potencia antiselectora y la duración de acción de misoprostol, mientras que el movimiento del grupo hidroxilo de C -15 a C -16 y la adición de un grupo metilo en C-16 mejora la actividad oral, aumenta la duración de la acción, y mejora el perfil de seguridad de la droga (5).

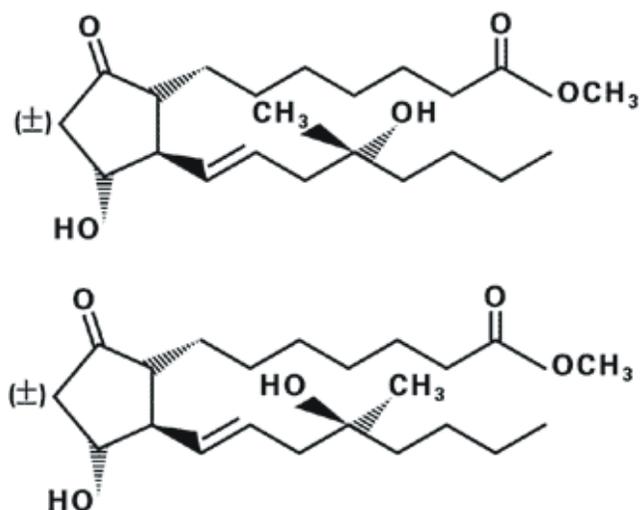


Figura No.1 Estructura química del Misoprostol: Consiste en cantidades aproximadamente iguales de dos diasterómeros de prostaglandina análoga a la E1. Fórmula: C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> Peso Molecular: 382.5. Fuente: G.D. Searle & Company

#### 2.4 Vías de administración de misoprostol

El misoprostol en comprimidos fue desarrollado para ser utilizados por vía oral. Otras vías de administración, incluyendo la vaginal, sublingual, bucal y rectal se han utilizado ampliamente en aplicaciones de obstetricia y ginecología (3).

El perfil farmacocinético de las distintas vías de administración del misoprostol está constituido por tres propiedades; la concentración máxima, el tiempo hasta alcanzar la concentración y el área bajo la concentración sérica frente al tiempo (5).

El tiempo de concentración máxima (T<sub>max</sub>) representa la rapidez con que la droga puede ser absorbida, la concentración máxima (C<sub>max</sub>) refleja el nivel de absorción de la droga, mientras que el área bajo la curva de concentración sérica frente al tiempo (AUC, equivalentes a la biodisponibilidad) denota la exposición total al fármaco (7).

##### 2.4.1 Vía oral

El misoprostol administrado vía oral, es rápido y extensivamente absorbido (88%). Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa y cantidad de la absorción. La concentración

plasmática se eleva rápidamente, llegando al máximo entre los 12.5 y 60 minutos después de la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos [Figura 2 y 3].

Consecuentemente, el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 8 minutos y alcanza su máximo cerca de los 26 minutos. Un estudio realizado determinó contractilidad uterina en el 40% de las mujeres, durante un periodo de observación de cuatro horas. Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos de la droga, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 ó 3 horas, cuando se administra por esta vía (5).

La droga es sometida a un extenso metabolismo durante la primera circulación, para formar su principal y activo metabolito, el ácido misoprostico, posteriormente metabolizado en los tejidos corporales. La inhibición de la secreción ácida gástrica ocurre aproximadamente 30 minutos después de una única dosis oral, logrando un efecto máximo entre los 60 y 90 minutos. La duración e intensidad de la inhibición del ácido gástrico es dosis dependiente, con un probable efecto techo a 400 µg. La vida media de eliminación del ácido misoprostico es de 20 a 40 minutos, pero puede llegar hasta los 80 minutos en personas con disfunción renal. La excreción se realiza principalmente a través de sus metabolitos. Aproximadamente 15% de la dosis es excretada por las heces, y el otro 74% es eliminado por la orina, en un lapso de 7 días. Para lograr un mayor efecto y aceptación, se ha utilizado la disolución del misoprostol en soluciones acuosas (5).

La distribución del misoprostol aún no ha sido completamente definida tampoco se ha determinado si pasa a través de la placenta. Es conocido que, pasa a la leche materna en concentraciones muchísimo más bajas que en la sangre, y que baja a niveles en el límite de detección, 5 horas después de la administración oral. Por eso mismo, se recomienda postergar la lactancia por un período mínimo de 6 horas, cuando se administra en la prevención de la hemorragia post parto. Es digno de notar, que las concentraciones de metilergometrina son cerca de tres veces mayores que las de Misoprostol en la leche materna. Como puede causar estimulación uterina, solamente puede ser utilizado durante el embarazo cuando éste sea el efecto deseado (5).

#### 2.4.2 Vía vaginal

La biodisponibilidad del misoprostol, por la vía vaginal es tres veces mayor que por la vía oral. Después de la administración vaginal la concentración plasmática se eleva

gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo 240 minutos después de la administración. Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de su administración, como se ve en la Figura 3. Además, cuando se añade agua a la tableta de misoprostol administrado por la vía vaginal, los niveles séricos permanecen elevados durante más tiempo, hasta seis horas después de la administración; lo que sugiere que la absorción aumenta en esta situación, pero no está aún claro si esto tiene alguna implicación clínica significativa (Figura 3). Se tiene conocimiento que los únicos países en donde se comercializa el preparado registrado para uso vaginal es Brasil y Perú (5,7).

El estudio de la contractilidad uterina mostró que después de la administración vaginal el tono uterino se modifica precozmente, iniciando su elevación a los 21 minutos y alcanzando su máximo cerca de los 46 minutos. Todas las embarazadas desarrollaron contracciones uterinas que aumentaron de intensidad progresivamente, durante el periodo de observación de cuatro hora (5,7).

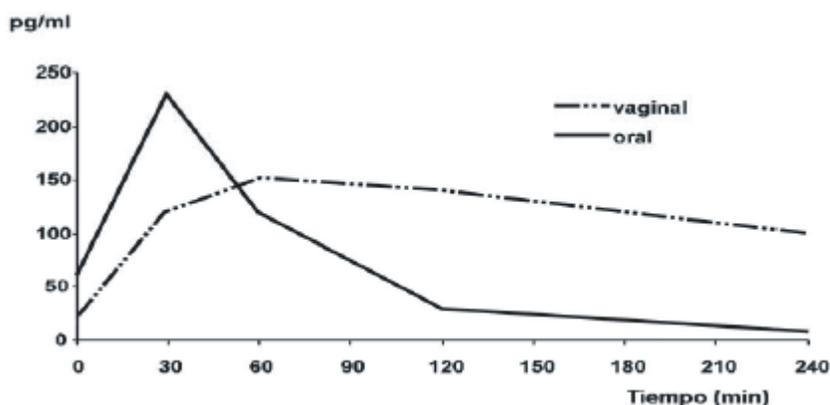
Además de los efectos antes mencionados, se produce un mecanismo adicional de acción, mediante la liberación local de óxido nítrico. Dicho efecto se describe solamente en los casos de mujeres embarazadas. Los dos mecanismos de activación de la remodelación cervical originada en las prostaglandinas y en el óxido nítrico, se potencializan. En embarazos de término existe una correlación entre la liberación de óxido nítrico cervical y el score de Bishop. Este mecanismo secundario, y el efecto local sobre el cuello, pueden explicar parcialmente una mayor efectividad clínica del misoprostol administrado por vía vaginal; además que los niveles plasmáticos son sostenidos y hay mayor biodisponibilidad que cuando es administrado por vía oral (5,7).

Se señala que la vía vaginal permite que el misoprostol permanezca con niveles séricos elevados por más tiempo que cuando se usan por la vía oral (5,7).

Es de suponer que si el efecto farmacológico de la droga es dependiente de la concentración plasmática, el intervalo de administración por la vía vaginal teóricamente debería ser mayor de 4 horas. Así, la dosis debería ser repetida con intervalos mínimos de 6 horas, y no cada 3 ó 4 horas, en base a la evidencia de la persistencia de niveles séricos elevados de los

metabolitos del misoprostol en el suero materno, después de la administración vaginal hasta este período (5,7).

Es importante recalcar que la farmacocinética de este producto, por vía oral, está basado solamente en la administración de altas dosis (400 µg), ya que hasta ahora no se ha logrado medir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos del misoprostol después de utilizarse dosis bajas, como las que se recomiendan para la inducción del parto con feto vivo (8, 9,10).



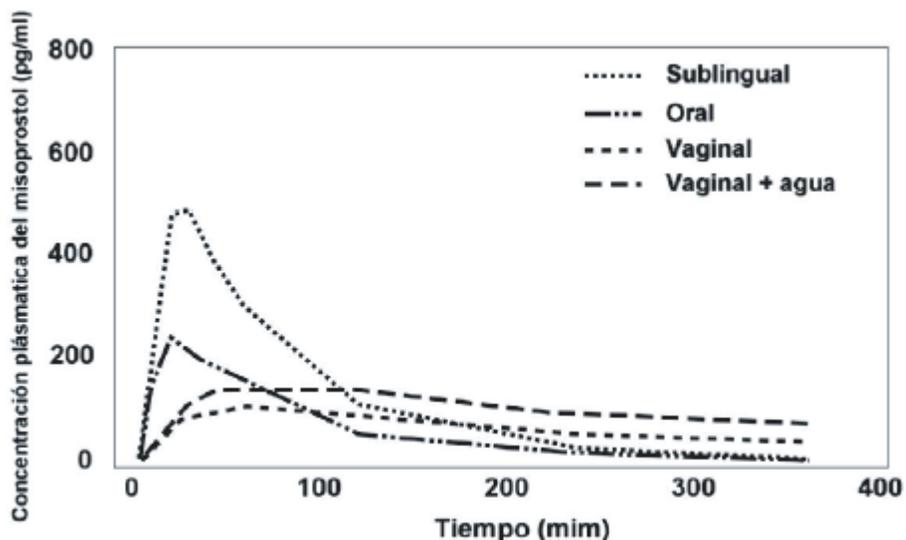
**Figura No. 2** Concentración plasmática media del ácido misoprostico en diferentes intervalos de tiempo, según la administración oral o vaginal de 400 µg de misoprostol (Modificado de Zieman *et al*, 1997).

#### 2.4.3 Vía sublingual

Cuando se administra por la vía sublingual, la curva de concentración plasmática es semejante a la vía oral, pero en niveles más elevados, obteniendo como resultado un área bajo la curva bastante mayor, [Figura 3]. Así mismo, se observa un significativo incremento del tono uterino a los 10 minutos de la administración la vía sublingual. Esta propiedad tiene la ventaja de hacer que la vía sublingual sea apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados, y en corto periodo de tiempo. Como en el caso del tratamiento de la hemorragia puerperal, y en caso de preparación de aborto (8-10).

Para la inducción del parto, la vía sublingual debería ser empleada con precaución, dado que origina mayor cantidad de casos de taqui sistolia, debido a que alcanza una mayor

concentración plasmática rápidamente. Es importante considerar, además, que el desarrollo de contracciones uterinas regulares se registra, sobre todo, cuando se utiliza la vía vaginal o sublingual, y no cuando se utiliza la vía oral (8-10).



**Figura 3.** Farmacocinética de las diferentes vías de administración de misoprostol (Modificado de Tang *et al.*, 2002)

#### 2.4.4 Vía bucal

Se ha verificado que la administración del misoprostol en la mucosa bucal, entre la encía y la mejilla, muestra un área bajo la curva menor que cuando es administrado por la vía sublingual, pero tiene un efecto más prolongada que por la vía oral. El uso de misoprostol por esta vía está siendo evaluado en diferentes indicaciones, como preparación cervical e inducción del parto. Estudios recientes muestran que la vía sublingual, a dosis elevadas de 800 µg, tiene efectos indeseados, pero mayor área bajo la curva que la bucal. Si bien la vía bucal parece promisoría, aún se necesita mayor experiencia en ensayos clínicos controlados (5).

#### 2.4.5 Vía rectal

El estudio del uso de misoprostol para la hemorragia post parto, de O'Brien *et al* demuestra que este medicamento también es efectivamente absorbido, cuando es administrado por vía

rectal. Si bien hasta hace poco tiempo no se conocía su farmacocinética, cuando era administrado por esta vía, el único estudio disponible comparando la vía rectal con la oral, muestra un comportamiento de los niveles séricos muy parecido al que se conoce para la vía vaginal. El pico máximo de concentración se alcanza alrededor de los 40 minutos y declina lentamente, llegando como mínimo al doble de la concentración plasmática por la vía oral a los 240 minutos (4 horas). Aunque hay algunos relatos acerca de la baja aceptabilidad de esta vía, se necesitan más estudios, bien elaborados, para investigar cuál es la preferencia de las mujeres por las distintas vías de utilización (5).

### 2.5 Prostaglandinas en la maduración cervical

Desde principios de la década del 90, numerosos estudios se dedicaron a comparar las ventajas de las prostaglandinas con otros métodos para la maduración cervical e inducción al trabajo de parto, incluyendo situaciones de difícil resolución como los embarazos de pos término, fetos muertos y retenidos, hipertensión gestacional, etc. En estas circunstancias las posibilidades de éxito dependen de las condiciones del cuello uterino, es decir si son favorables o no. Si bien existen técnicas alternativas, las prostaglandinas son los fármacos más utilizados para la inducción ya que éstas logran maduración cervical, dilatación y provocan contracciones (4).

La dinoprostona, un análogo  $PGE_2$  ha sido el agente de elección para la maduración cervical pre-inducción durante varias décadas, y en la actualidad es la única prostaglandina autorizada por la F.D.A. para tal fin. El misoprostol, un análogo de la  $PGE_2$  usado como anti-inflamatorio gastroprotector en pacientes que deben recibir tratamiento crónico con anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), se ha transformado en una mejor alternativa ya que tiene un menor costo, mayor seguridad y además no presenta los inconvenientes en la preservación como el gel de dinoprostona (4).

### 2.6 Misoprostol como alternativa para la maduración cervical

El misoprostol es un producto aprobado por la FDA y comercializado desde 1988 como citoprotector gástrico para la prevención de úlceras pépticas en pacientes tratados con AINES (1).

El misoprostol es un análogo sintético de la prostanglandina E1 (éster metilado de la PGE1 con un grupo metilo adicional en el C-16), y se conoce comercialmente como Cytotec® (Searle Pharmaceuticals, Wycombe, Bucks, UK) (1).

Después de su administración oral o vaginal es rápidamente absorbido y convertido a su metabolito activo en forma de ácido, con un pico plasmático de 227 pcg/ml para la vía oral y de 165 pcg/ml para la vía vaginal y tiempo medio hasta el pico plasmático de 34 minutos (12-60 minutos) para la vía oral y 80 minutos (60-120 minutos) para la vía vaginal, siendo el aclaramiento plasmático más lento para la vía vaginal (1,2).

## 2.7 Uso de misoprostol en la inducción del parto

El misoprostol se empleó por primera vez para la inducción del parto en el tercer trimestre en fetos muertos. Con posterioridad diversos estudios publicados han señalado que el misoprostol es un agente eficaz para la maduración cervical en inducción del parto en gestantes a término. Desde el primer ensayo en 1992 se han publicado múltiples ensayos clínico que en la actualidad incluyen a más de 7500 gestantes que señalan la eficacia y seguridad del misoprostol (1).

En 1997 se realizó un meta análisis de 8 estudios que incluyeron aproximadamente 1000 pacientes tratadas con la droga intra vaginal para la inducción al parto. Los resultados comparados con los controles indican que las que recibieron misoprostol tuvieron mayor número de partos vaginales dentro de las primeras 24 hs (4,5 hs promedio) desde el comienzo de la medicación hasta el nacimiento, y taqui sistolia más frecuente. Se registraron una mayor incidencia de inducciones exitosas con 50µg de misoprostol en relación con 25 µg, intervalos más cortos hasta el nacimiento, pero con taqui sistolia más frecuente. No hubo en cambio, diferencias en otros parámetros de valoración. Este y otros trabajos posteriores avalan el uso de dosis de 25µg de manera eficaz sin que se comprometan los efectos benéficos de la medicación (4).

También se comprobó su utilidad en la inducción al parto de las pacientes con ruptura prematura de membranas (RPM) en las que se abrevió el tiempo, no hallándose diferencias en cuanto a la vía de nacimiento ni en la morbimortalidad materno-fetal y con un mayor índice de taqui sistolias (1,4).

Al evaluar su uso en pacientes con cirugías abdominales y una cesárea anterior pese a no observarse casos de ruptura uterina los resultados no son alentadores para el uso de la droga en este tipo de pacientes. No se ha demostrado su utilidad para tal fin con el uso por vía oral y no es aconsejable su uso en forma ambulatoria puesto que la respuesta es variable en los diferentes tipos de pacientes y es indudable que se requiere monitoreo de la actividad contráctil uterina ya que uno de los efectos adversos de la droga es la taqui sistolia y un leve aumento de fetos con líquido amniótico meconial que hacen obligatorio el control del trabajo de parto (5).

## 2.8 Farmacocinética en la leche materna humana

A pesar, de que existen pocos estudios sobre la farmacocinética del misoprostol en la leche materna, a las madres que amamantan se les puede administrar para la prevención de la hemorragia posparto. Por ello es importante tener en cuenta sus posibles efectos sobre el recién nacido (5).

En un estudio realizado se detectó misoprostol en la leche materna en los 30 minutos de su administración oral. La concentración máxima se alcanza en 1 hora, que es ligeramente más lento que el nivel plasmático (30 minutos). El nivel en la leche materna disminuye rápidamente después y es indetectable por 4 a 5 horas después de la ingestión (5).

No hay datos sobre la farmacocinética del misoprostol en la leche materna para las rutas no orales. Sin embargo, sería de esperar que la concentración de la leche materna sería menor después de la administración vaginal que tras la administración oral, pero puede durar más tiempo. El efecto de una corta exposición a bajos niveles de misoprostol para el feto es desconocido (5).

## 2.9 Los efectos secundarios y la incidencia de malformaciones fetales

Estudios han demostrado que el riesgo absoluto de malformaciones tras la exposición a misoprostol es relativamente baja, del orden de 1 % en los fetos expuestos (5).

## 2.10 Aplicación clínica del misoprostol

Es casi indiscutible que el misoprostol por vía vaginal tiene una eficacia clínica mayor que por vía oral y una mayor biodisponibilidad. Por lo que los resultados con dosis mayores de misoprostol por vía oral son similares a los resultados con dosis menores por vía vaginal. Así como, los niveles séricos más elevados se obtienen con la administración oral y más aún con la sublingual (8,9).

En el caso de la hemorragia puerperal, se debe aplicar el misoprostol por vía rectal. Por ahora no existe suficiente experiencia clínica referente a la vía sublingual, como para poder concluir sobre su utilidad y posibles ventajas, o desventajas, de esta vía de administración.

La utilización de la vía sublingual, para fines de inducción al parto, no demostró ninguna ventaja evidente con respecto a la vía oral o la vía vaginal (3).

Teóricamente, la mayor ventaja de las vías vaginal y rectal, con relación a la vía oral, es que no ocurre el primer paso a través del hígado, evitando que parte del Misoprostol sea inmediatamente metabolizado en el sistema porta. Esta puede ser una de las razones por las que los niveles plasmáticos por estas vías permanecen más elevados a los 240 minutos, con respecto a la vía oral y sublingual (3).

## 2.11 Indicaciones

Las indicaciones para inducir un trabajo de parto con misoprostol son en términos generales semejantes a las que existen para otros métodos de inducción.

Sin embargo, el misoprostol es particularmente útil cuando el cuello del útero está inmaduro, o sea, con score de Bishop menor que 6 (1,4).

Estas son algunas indicaciones:

- Hipertensión inducida por el embarazo
- Pre-eclampsia, eclampsia
- Ruptura prematura de membranas
- Corioamnioitis
- Embarazo post maduro o pos término
- Condiciones Médicas Maternas (Diabetes mellitus, hipertensión crónica, enfermedad pulmonar o renal crónica)

Cuando las indicaciones son de tipo logístico, como por ejemplo largas distancias hacia los hospitales y otras causas, debe saberse con seguridad la edad gestacional o madurez de los pulmones del feto.

## 2.12 Contraindicaciones

Es importante distinguir las contraindicaciones para el uso de misoprostol en la inducción del parto, las del uso de misoprostol en general, y las de un trabajo de parto espontáneo (10).

### 2.12.1 Contraindicaciones para el uso de misoprostol.

La principal contraindicación es el antecedente de cesárea o de otra cicatriz uterina, debido a un riesgo mayor de roturas uterinas.

- Que la paciente padezca de alergia a las prostaglandinas o antecedentes de hipersensibilidad al medicamento
- Disfunciones hepáticas severas,
- Coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes

En el caso de un trabajo de parto espontáneo se debe considerar lo siguiente antes de administrar misoprostol

#### Situación transversa

- Prolapso de cordón
- Placenta previa central total
- Vasa previa
- Cirugía previa del fondo uterino.
- Más de una cesárea previa
- Embarazo gemelar con primer feto en transversa

#### Relativas:

- Embarazo gemelar con fetos en cefálica
- Polihidramnios,
- Presentación podálica

- Hipertensión severa
- Enfermedad cardíaca de la madre. (10)

### 2.13 Dosis y vía de administración

Se ha demostrado que administrar 25 µg de misoprostol por vía vaginal es efectivo, y tiene menos riesgos de complicaciones que usando dosis mayores.

Cuando se utiliza Cytotec®, se recomienda remojarla en agua, antes o después de colocarla en la vagina (8, 11, 12).

Prostokos25 se ha utilizado por la vía oral en diferentes esquemas, con efectividad variable. La dosis de 50 µg de misoprostol oral es muy similar, en términos de eficacia y seguridad, a la vaginal inicial de 25 µg. Últimamente también se ha utilizado 25 µg por la vía sublingual con resultados semejantes (7).

### 2.14 Intervalo entre dosis y dosis total

A pesar que hay numerosos ensayos clínicos utilizando intervalos de 3 y 4 horas entre dosis, se recomienda mantener intervalos no menores de 6 horas, considerando, que de acuerdo a la farmacodinámica de la droga, ésta mantiene niveles elevados en sangre hasta 4 horas después de la administración vaginal, por lo que su administración a intervalos menores de 6 horas puede provocar concentraciones sanguíneas tan elevadas, como si se estuviera administrando una dosis unitaria mayor (2, 5, 8).

### 2.15 Tiempo hasta conseguir el efecto

Lo más frecuente es que después de la primera dosis se tiene un trabajo de parto activo en un lapso promedio de 10 horas. El tiempo hasta la resolución del parto puede variar, con promedios entre 13 y 20 horas, tomando en cuenta las dosis e intervalos recomendados.

Además de depender de las dosis, las vías de administración, o el intervalo entre cada dosis, la rapidez en la resolución del parto depende de la paridad y las condiciones del cuello uterino. Este tiempo es más prolongado en una mujer nulípara o en embarazadas con menor índice de Bishop (2,5,8).

#### 2.16 Efectos secundarios y complicaciones

Aunque se presentan en menos de 2%, se deben tener presente los siguientes efectos secundarios, que suelen ser pasajeros: náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, independientemente de la vía de administración que se elija.

Algunas de las complicaciones más frecuentes son diferentes formas de hipercontractilidad uterina:

- Taquisistolia,
- Hipertonía,
- Síndrome de hiperestimulación,
- Desprendimiento prematuro de placenta
- Inminencia de rotura uterina
- Rotura uterina, particularmente en casos con cicatriz previa
- Embolia de líquido amniótico
- Sufrimiento fetal (8,12).

#### 2.17 Precauciones

Se recomienda:

1. Que la paciente esté internada en el hospital desde el inicio de la inducción de parto.
2. Monitorizar la frecuencia e intensidad de las contracciones y la frecuencia cardíaca fetal.
3. Disponer de personal adecuado y de tocolíticos, para el tratamiento de taquisistolia o hipertonía, (con o sin síndrome de hiperestimulación).
4. No administrar una nueva dosis de Misoprostol, si hay actividad uterina igual o mayor a dos contracciones en 10 minutos.
5. No administrar oxitocina antes de las 6 horas, después de administrada la última dosis de Misoprostol (2,4,6,7).

### III. OBJETIVOS

#### 3.1 General

- Determinar la eficacia y la seguridad del uso de misoprostol administrado vía sublingual para la inducción del trabajo de parto en el departamento de ginecología y obstetricia del Hospital Roosevelt.

#### 3.2 Específicos

- Evaluar la eficacia y la seguridad de misoprostol vaginal frente misoprostol sublingual en la inducción del trabajo del parto.
- Determinar el efecto del misoprostol administrado vía vaginal versus vía sublingual sobre los cambios cervicales mediante la evaluación bishop.
- Determinar los riesgos materno fetales en las pacientes tratadas con misoprostol vía sublingual y via vaginal .
- Determinar la tasa de embarazos que se resuelven por vía vaginal con ambas vías de administración.

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Tipo de estudio

Ensayo Clínico Controlado

### 4.2 Población

Mujeres en el tercer trimestre de gestación que asistieron al Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt de Guatemala, durante los meses de enero del 2011 a octubre del mismo año.

### 4.3 Selección y tamaño de la muestra

Se seleccionaron aleatoriamente 200 embarazadas que asistieron al Departamento de Ginecología y Obstetricia durante los meses de enero a octubre del 2011, que presenten los criterios de inclusión y que deseen participar en el estudio, en dicho nosocomio.

### 4.4 Unidad de análisis

Boletas de recolección de datos misoprostol sublingual versus. Intravaginalde enero a octubre del año 2011.

### 4.5 Criterios de inclusión

- Edad  $\geq$  18 años
- Embarazo simple
- Presentación cefálica
- Patrón de frecuencia cardiaca fetal reactivo

### 4.6 Criterios de exclusión

- Estado fetal intranquilizante, dado por: alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal en embarazo a término con cérvix uterino desfavorable y presencia de meconio e índice de líquido amniótico  $\leq$  5
- Presencia de meconio espeso
- Peso fetal estimado  $\geq$  4200 g
- Sospecha de desproporción céfalo-pélvica
- Placenta previa o sangramiento genital inexplicado

- Vasa previa
- Infección por herpes simple activa
- Contraindicación para recibir prostaglandinas
- Disfunción hepática o renal
- Cicatriz uterina previa
- Crecimiento intrauterino restringido severo
- Sospecha clínica de corioamnionitis
- Cesárea Anterior.
- Embarazos múltiples.

#### 4.7 Variables estudiadas

Paridad, inducción del trabajo de parto, número de dosis administrada, efectos secundarios gastrointestinales, taquisistolia, hipertensión, síndrome de hiperestimulación uterina y desaceleraciones variables persistentes.

#### 4.8 Operacionalización de las variables

Tabla 1. Operacionalización de las variables

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Unidad de Medida</b>
Paridad	Número de partos vaginales que ha tenido la paciente	Nulípara (no ha tenido partos) Multípara (uno o más partos)	Nominal	Nulípara / Multípara
Inducción del trabajo de parto	Métodos utilizados de manera artificial para provocar contracciones uterinas con la intención de desencadenar el parto.	Se administra 25mcg vía sublingual o vaginal en fondo de saco de Douglas, cada 06 horas. Con un máximo de 4 dosis.	Nominal	Sublingual / Vaginal

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Unidad de Medida</b>
Numero de dosis Administradas	Numero de dosis Administradas desde el inicio hasta provocar la inducción del trabajo de parto	Se administrará 25 mcg vía vaginal o sublingual cada 6 horas no más de 6 dosis	Razón	Número de dosis
Efectos secundarios gastrointestinales	Respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada Aparecer a dosis normalmente usadas en el ser humano	Náuseas, vómitos y diarrea	Nominal	Si / No
Taquisistolia	Más de cinco contracciones en 10 min. Durante por lo menos 20 minutos.	Número de contracción en 10 min. En un periodo de 20 min. Por medio de palpaciones o monitor con tocodinamómetro	Nominal	Si / No
Hipertonía	Una contracción de 2 o más minutos.	Duración de las contracciones	Nominal	Si / No
Síndrome de hiper estimulación uterina	Taquisistolia con alteración en la frecuencia fetal	Número de contracciones con monitoreo de la frecuencia cardiaca fetal	Nominal	Sí / No
Desaceleraciones variables persistentes	Descenso abrupto visualmente aparente de la frecuencia cardíaca. Es una desaceleración que dura menos de 30 segundos desde el inicio hasta el punto más bajo del trazo de la frecuencia	Monitoreo electrónico continuo de la frecuencia cardíaca fetal.	Continua	Latidos por minuto

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
	fetal. La desaceleración debe ser igual o mayor de 15 latidos por minuto que duran 15 segundos o más y menos de 2 minutos de duración. Las desaceleraciones son independientes de las contracciones uterinas.			

#### 4.9 Instrumentos utilizados para la recolección de información

Se recopiló la información mediante el llenado de una boleta de recolección de datos, que incluyó las variables indicadas a previamente (anexo a)

#### 4.10 Procedimientos para la recolección de información

- Evaluación por médico residente de pacientes que llegaron al servicio de labor y partos que cumplen con criterios de inclusión y exclusión para entrar a este estudio
- Se explicó a la paciente el objetivo del estudio
- Se solicitó firmar un informe de consentimiento
- Se registran las pacientes en una boleta de recolección de datos para la administración de misoprostol
- Administración de misoprostol de acuerdo a Las pacientes fueron aleatorizadas para la administración vía sublingual y vía vaginal
- Evaluación de bishop cada 6 horas por médico residente

#### 4.11 Procedimientos para garantizar los aspectos éticos

A cada paciente se le explicó el objetivo del estudio, datos generales sobre el uso de misoprostol y su implicación en el estudio. Se les solicitó firmar un informe de consentimiento (anexo a) en el cual debe aceptar participar voluntariamente en el estudio, posteriormente se procedió a completar la boleta de recolección de datos (anexo b).

#### 4.12 Procedimientos de análisis de información

El cálculo de la muestra se calculó con un nivel de confianza del 95

$$n = \frac{N \times nc^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + nc^2 \times p \times q}$$

N = Población            nc = nivel de confianza

p = Variedad positiva    q = Variedad negativa

d = error muestral

$$n = \frac{200 \times (1.96)^2 \times 50 \times 50}{(8)^2 \times (200-1) + (1.96)^2 \times 50 \times 50} = 85$$

#### Análisis estadístico multivariable

Se utilizó la prueba de significancia estadística (P) de Chi cuadrado para determinar la eficacia de la administración de misoprostol vía vaginal y vía sublingual.

- Se obtuvieron los indicadores representativos de los datos a ser analizados mediante la evaluación de las siguientes variables
  - a. Vía de administración del misoprostol
  - b. Resolución del parto
  - c. Duración total del parto
  - d. Presencia de efectos secundarios al uso de misoprostol
  
- Se realizó estadística descriptiva de la muestra con las siguientes variables:
  - a. Número de embarazos
  - b. Trastornos gestacionales

Se empleó el programa de cómputo Excel office 2010.

## V. RESULTADOS

Un total de 200 pacientes fueron ingresadas durante el período de enero a octubre 2011, de las cuales 100 fueron aleatorizadas para administración de misoprostol vía sublingual y 100 para vía vaginal. Ambos grupos fueron similares en cuanto a factores clínicos y demográficos. La edad promedio de las pacientes fue de 24.3 años  $\pm$  5.3. 122 pacientes (61%) eran primigestas (Tabla 1). Las indicaciones de interrupción del embarazo fueron: Embarazo prolongado, RPMO, oligohidramnios y trastornos hipertensivos; siendo la indicación más frecuente el embarazo prolongado en un 49.5% (Tabla 2). En cuanto a la presencia de polisistolia, síndrome de hiperestimulación uterina e hipertonía fue similar en ambos grupos del estudio (Tabla 3), no encontrándose diferencia estadística entre ellos ( $P=0.84$ ). Para el grupo de misoprostol vaginal fueron 30 (43%), 21 (30%), 14 (20%) y 5 (7%) respectivamente ( $P = 0.32$ ). De las pacientes inducidas con misoprostol sublingual, 74% lograron un parto vaginal y en las inducidas con misoprostol vaginal, 70%. No se encontró una diferencia estadística entre ambos grupos en cuanto a lograr resolver el embarazo por vía vaginal ( $P = 0.64$ ; RR 0.95).

Las proporciones con parto vaginal en 24 horas y el intervalo desde la primera dosis hasta el parto no variaron significativamente entre los dos grupos. Se realizó cesárea a 26% de las pacientes en el grupo de misoprostol vía sublingual y a 30% en el grupo de misoprostol vía vaginal (Tabla 4), no encontrándose una diferencia estadística significativa ( $P=0.64$ ). El riesgo relativo calculado para el número de partos vaginales para cada vía de administración es de 1.06, la reducción del riesgo relativo es de 5.7% y la reducción absoluta del riesgo fue del 4%. Las indicaciones para resolver el embarazo por cesárea consistieron en inducciones fracasadas, es decir las pacientes a quienes no se logró establecer un trabajo de parto, y desaceleraciones variables persistentes (Tabla 5) y las frecuencias fueron muy similares entre ambos grupos ( $P=0.74$  y  $0.75$  respectivamente). Tampoco se encontró una diferencia significativa ( $P=0.88$ ) entre el número de horas entre la administración de la primera dosis y el número de intervalos entre dosis para lograr un parto vaginal (Tabla 6). En el grupo de misoprostol vía sublingual, 37 pacientes (50%) requirieron una sola dosis (50  $\mu$ g) para lograr una inducción del trabajo de parto, 26 (35%) dos dosis, 9 (12%) tres dosis y 2 (3%) cuatro dosis (tabla 7).

La frecuencia de efectos adversos fueron similares para ambos grupos (Tabla 8), con la única diferencia que diarrea se presentó únicamente en el grupo de administración sublingual y vómitos sólo en el grupo de administración vaginal, sin embargo la diferencia no alcanzó significancia estadística ( $P=0.48$  y  $P=0.25$  respectivamente). No hubo ninguna muerte perinatal reportada durante la duración del estudio.

Tabla 2. Distribución de pacientes según paridad

Misoprostol sublingual versus  
misoprostol vaginal para  
la maduración cervical  
e inducción del parto

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

Paridad	N	Porcentaje
Primigesta	122	61%
Múltipara	78	39%
Total	200	100%

Tabla 3. Causas de interrupción de la gestación.

Misoprostol sublingual versus  
misoprostol vaginal para  
la maduración cervical  
e inducción del parto

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

Patología	Número de pacientes	Porcentaje
Embarazo prolongado	99	49.5%
Ruptura prematura de membranas	59	29.5%
Oligohidramnios	23	11.5%
Trastornos hipertensivos	19	9.5%
Total	200	100%

Tabla 4. Polisistolia, síndrome de hiper estimulación uterina e hipertoniá uterina, misoprostol vía sublingual vrs vía vaginal

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

Efectos secundarios	VÍA SUBLINGUAL		VÍA VAGINAL		P
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje	
Polisistolia	14	14%	12	12%	0.8415
Síndrome de hiper estimulación	0	0%	0	0%	-
Hipertonía	0	0%	0	0%	-
Sin efecto materno	86	86%	88	88%	

Valor de P y chi cuadrado para Polisistolia

Chi cuadrado	Grados de libertad	P
0.04	1	0.8415

Tabla 5. Vía del parto, misoprostol vía sublingual vrs vía vaginal

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

Vía del parto	VÍA SUBLINGUAL		VÍA VAGINAL		P	RR
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje		
Vaginal	74	74%	70	70%	0.639	0.9459
Cesárea	26	26%	30	30%		
Total	100	100%	100	100%		

Valor de P y chi cuadrado para la vía de resolución

Chi cuadrado	Grados de libertad	P
0.22	1	0.639

Tabla 6. Riesgo Relativo, Reducción del Riesgo Relativo y Reducción del Riesgo Absoluto, en la inducción del trabajo de parto con la administración de misoprostol vía sublingual versus vía vaginal.

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

	Evento +	Evento -	Total
Riesgo del evento en los pacientes con el tratamiento	26	74	100
Riesgo del evento en los pacientes sin tratamiento (control)	30	70	100
	56	144	200
Riesgo absoluto en el grupo experimental RA en el grupo experimental	0.74		
Riesgo absoluto en el grupo control RA grupo control	0.70		
Reducción de riesgo absoluto RRA	0.04		
Riesgo relativo	1.06		
Reducción del riesgo relativo RRR	5.71		
Número de pacientes necesario a tratar para reducir el evento NNT	25		

Tabla 7. Indicación de interrupción por cesárea, misoprostol vía sublingual vrs vía vaginal.

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

Indicación de interrupción por cesárea	Vía sublingual		Vía vaginal	
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje
Inducción fracasada	21	21%	24	26%
Desaceleraciones variables persistentes	5	5%	6	6%
Total	26	26%	32	32%

	Chi cuadrado	Grados de libertad	P
Inducción fracasada	0.11	1	0.7401
Desaceleraciones variables persistentes	0.1	1	0.7518

Tabla 8. Número de horas entre la administración de primera dosis y el parto vaginal, con misoprostol vía sublingual vrs vía vaginal

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

Horas	VÍA SUBLINGUAL		VÍA VAGINAL	
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje
Menor o igual a 5 horas	22	27%	21	30%
6 – 10 horas	27	37%	24	35%
11-15 horas	11	22%	14	19%
16-24 horas	14	14%	11	16%
Mayor de 24 horas	26	0	30	0%
Total	100	100%	100	100

Chi cuadrado	Grados de libertad	P
1.21	4	0.8764

Tabla 9. Número de dosis requeridas para lograr el parto vaginal, con misoprostol vía sublingual vrs vía vaginal

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

Número de dosis	VÍA SUBLINGUAL		VÍA VAGINAL	
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje
Una dosis	37	50%	30	43%
Dos dosis	26	35%	21	30%
Tres dosis	9	12%	14	20%
Cuatro dosis	2	3%	5	7%
Total	74	100%	70	100%

Nota: El intervalo entre cada una de las dosis fue de 6 horas.

Chi cuadrado	Grados de libertad	P
3.53	3	0.3169

Tabla 10. Efectos secundarios maternos posteriores a la administración de misoprostol vía sublingual vrs vía vaginal

Hospital Roosevelt, enero a octubre 2011

Efectos secundarios	VÍA SUBLINGUAL		VÍA VAGINAL	
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje
Náuseas	8	8%	7	7%
Vómitos	0	0%	2	2%
Diarrea	3	3%	0	0%
Sin efectos secundarios maternos	89	89%	91	91%

	Chi cuadrado	Grados de libertad	P
Náuseas	0	1	1
Vómitos	0.51	1	0.4751
Diarrea	1.35	1	0.2453

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El estado cervical es un buen predictor de la probabilidad de un parto vaginal cuando se realiza una inducción de la labor. La maduración cervical es un proceso complejo que resulta en el suavizamiento y distensibilidad del cérvix; esto es el resultado de procesos enzimáticos, cambios en el contenido de agua y otros cambios químicos.

Las dos formas principales de madurar al cérvix son las intervenciones mecánicas y la aplicación de agentes medicamentosos. La interpretación de los datos disponibles en la literatura médica sobre la maduración cervical indican que, la misma se ve entorpecida por varios factores que hacen difícil llegar a una conclusión de cuáles son los métodos más eficaces, solos o combinados, para madurar un cérvix. Esto incluye la falta de un entendimiento sobre los eventos fisiológicos que inician y sostienen la labor, una amplia variación biológica en el progreso de la labor normal, fallo para distinguir entre maduración cervical y el inicio de la labor y la falta de estudios comparando múltiples métodos.

En este estudio se comparó el uso de una prostaglandina (misoprostol) para maduración cervical, utilizando dos vías diferentes de administración, sublingual y vaginal. La vía sublingual ha sido menos estudiada que la vía vaginal. Los datos farmacocinéticos apoyan la hipótesis que la ruta de administración sublingual está asociada con un inicio de acción más rápido y mayor biodisponibilidad que las otras rutas. También se cree que estas rutas pueden evitar efectos uterinos directos como la taquisistolia.

Los resultados evidenciados demuestran que no hubo una diferencia estadística significativa en cuanto a la incidencia de cesáreas, el éxito de lograr un parto vaginal en 24 horas, la incidencia de efectos adversos y el número de dosis del medicamento. Esto es similar a los 5 estudios clínicos que existen en la literatura mundial que compararon el misoprostol sublingual con el vaginal.

El riesgo relativo es de 1.06 lo que significa que el efecto del grupo sublingual no es distinto del efecto del grupo vaginal, la reducción del riesgo relativo es del 5% para el número de partos vaginales administrando la vía sublingual, lo que significa una reducción del número de cesarías del 5% sobre la administración vía vaginal.

La reducción absoluta del riesgo de la vía sublingual respecto a la vía vaginal es del 4%, lo que significa que la vía sublingual redujo en un 4% el número de partos que se resolvieron por vía abdominal. Esta diferencia no es estadística mente significativa. Al analizar los diferentes riesgos para las dos vías de administración podemos evidenciar que ambas vías tienen una eficacia similar.

Aunque la seguridad es comparable entre ambas vías, aún se necesitan más datos para esclarecer la eficacia y seguridad del uso sublingual del misoprostol. Su uso, por el momento, debe permanecer considerado experimental y, basados en los resultados y considerando que no existe una ventaja marcada para la utilización de la vía sublingual, no podemos recomendar el uso rutinario del misoprostol por esta vía para la inducción del trabajo de parto.

## 6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El misoprostol por vía sublingual es tan eficaz y seguro como la administración por vía vaginal para inducir el trabajo de parto ( $P = 0.64$ ).

6.1.2 Los efectos secundarios maternos evidenciados con el misoprostol sublingual son similares a los observados con el misoprostol vaginal ( $P=0.48$ ).

6.1.3 Los efectos secundarios fetales (desaceleraciones variables persistentes) que se presentan con la administración de misoprostol vía sublingual son similares a los observados con el misoprostol vía vaginal ( $P=0.75$ ).

6.1.4 La incidencia de cesáreas entre ambos métodos de administración es muy similar, lo que indica que el fallo terapéutico entre ambas vías de administración no tiene diferencia estadística significativa.

6.1.5 La tasa de éxito de lograr un parto vaginal en 24 horas entre ambos métodos de administración no mostró diferencias estadísticas significativas.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

6.2.1 El misoprostol sublingual en dosis de 25 microgramos cada 6 horas, puede ser utilizado eficazmente como medicamento para la inducción del trabajo de parto.

6.2.2 Se deberán realizar más estudios comparando la eficacia del misoprostol administrado vía sublingual versus la vía vaginal u oral.

6.2.3 Se deberán realizar estudios comparando la eficacia clínica del misoprostol administrado vía sublingual versus la oxitocina como método inductor del trabajo de parto.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adiego B. El empleo de misoprostol en obstetricia. Área de ginecología y obstetricia, Fundación Hospital Alcorcón, España.
2. López M. Influencia del trabajo de parto en la saturación de oxígeno de fetos con signos de redistribución hemodinámica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, España, 2008.
3. Bartusevicius A, *et al.* 2005. Misoprostol oral, vaginal y sublingual para la inducción del trabajo de Parto. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Medicina de la Universidad de Kaunas, Eiveniu Lituania. Revista Internacional de Ginecología y Obstetricia 2005;91(1):2-9.
4. Colón I, *et al.* 2004. Ensayo clínico aleatorio prospectivo de la maduración cervical con hospitalización por etapas de Misoprostol oral vs, Misoprostol vaginal. (en línea) División de Medicina Materno Fetal , Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford , Stanford , California , y el Departamento de Ciencias Políticas y Administración Pública , Universidad Estatal de Jacksonville , Jacksonville, Alabama. EE.UU. Revista Americana de Obstetricia y Ginecología. 2005;192(3):747-752.
5. Espiga O, *et al.* Los perfiles farmacocinéticos, efectos en el útero y los efectos secundarios. (en línea) Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Hong Kong SAR, China. Departamento de la Mujer y la Salud Infantil de la División de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Karolinska, Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia.
6. Feldman D, *et al.* 2003. Comparación aleatoria de dos regímenes de Misoprostol. La terminación del embarazo en el segundo trimestre. Universidad de Centro de Salud de Connecticut, Farmington, EE.UU. 2003;189(3):710-713.

7. Melanie M, *et al.* La rotura uterina asociado con el uso de Misoprostol (en línea) Departamento de Obstetricia y Ginecología, Northwest, Portland Oregon. Presentado en el sexagésimo quinta Reunión Anual de Obstetricia Costa del Pacífico, y la Sociedad Ginecológica, Columbia Británica Canadá. 1998. Revista Americana de Obstetricia y Ginecología. 1,999: 180(6):1535-1542.
8. Fernández M, *et al.* 2008. La evaluación de la disponibilidad global de Misoprostol. (en línea) Carolina del Norte EE.UU.
9. Murchison A, *et al.* 2003. Misoprostol para la evacuación uterina en pacientes con pérdidas en embarazos tempranos. División de Medicina Materno-Fetal de la Universidad de Florida College of Medicine, Gainesville , Florida EE.UU. Revista Americana de Obstetricia y Ginecología. 2004;190 (5):1445-1446.
10. Hamoda H, 2003. Una comparación aleatoria controlada de la administración sublingual y vaginal de Misoprostol para la maduración cervical antes del primer trimestre quirúrgico aborto. Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Aberdeen, Aberdeen, Reino Unido. 2004;190(1):55-59.
11. Hammond C, 2008. Los Avances Recientes en segundo trimestre de aborto: Una Revisión basada en la evidencia. Obstetricia y Ginecología, Sección de Planificación Familiar y Anticoncepción, Facultad de Medicina Feinberg de la Northwestern University, Chicago Illinois, EE.UU. Revista Americana de Obstetricia y Ginecología, 2009;201:e7 -e8.
12. Winikoff, B. *et al.* 1996. Seguridad, eficacia y aceptabilidad del aborto con medicamentos en China, Cuba y la India: Un ensayo comparativo de mifepristona-misoprostol en comparación con el aborto quirúrgico. Nueva York, EE.UU. Rev. Americana Obst. y Ginec. 1997;176(2):431-437.
13. Patel A, *et al.* 2006. Adecuación y seguridad de Misoprostol bucal para la preparación del cuello uterino antes de la terminación del segundo trimestre de embarazo. Departamento de Obsetricia y Ginecología, John H Stroger Jr. De Cook County Hospital, Chicago, IL 60612, EE.UU.

14. Sherris, J. *et al.* 2004. Uso de Misoprostol en los países en desarrollo, resultado de un estudio multinacional. Seattle, WA, EE.UU. Revista Internacional de Ginecología y Obstetricia 2005;88(5): 76-81.
  
16. Maddaleno M, Suarez Ojeda EN. Situación actual de los adolescentes y jóvenes de América Latina. En: La salud del adolescente y el joven. Publicación científica de OPS; 2004. p. 71-74.
  
17. Blum W. Visión general de las conductas sexuales y sus consecuencias. SOGIA-CHILE. 2004;1: 31-4.
  
18. Peláez J, Ginecología pediátrica y de la adolescente. La Habana: Editorial científico técnica; 2007.
  
19. Senayake P, de Silva U. Aborto, salud pública y derechos humanos. Boletín Médico de IPPF, t. 37. 2003;4.
  
20. Organización Panamericana de la Salud (OPS). La Salud Reproductiva del adolescente. La Habana: Ed. Científico Técnica; 1999.
  
21. Nothnagle M, Taylor JS. Medical methods for first-trimester abortion. Is FAM Physician. 2004 Jul 1;70(1):81-3.
  
22. Maddaleno M, Suarez Ojeda EN. Situación actual de los adolescentes y jóvenes de América Latina. En: La salud del adolescente y el joven. Publicación científica de OPS; 2004. p. 71-74.
  
23. Blum W, Visión general de las conductas sexuales y sus consecuencias. SOGIA-CHILE. 2004;1: 31-4.

24. 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.
  
25. 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
  
26. Abramovici D, 1999. Una comparación aleatoria de Misoprostol oral en comparación con catéter de Foley y la oxitocina para la inducción de trabajo a término. Presentado en la Decimonovena Reunión Anual de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal, San Francisco, California. Revista Americana de Obstetricia y Ginecología. 1,999;181(5):1108-1112.
  
27. Ala D, *et al.* 2004. Un agente eficaz para la maduración cervical y la inducción del parto. División de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad del Sur de California, Condado de Los Angeles California, EE.UU. Revista Americana de Obstetricia y Ginecología ,2004.

## VIII. ANEXOS

### 8.1 INSTRUMENTO

#### Boleta de Recolección de Datos Misoprostol Sublingual Vrs. Intravaginal

Fecha: \_\_\_\_\_ Hc: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Nulípara \_\_\_\_\_ Multípara \_\_\_\_\_

Dx / Indicación: Trastornos Hipertensivos \_\_\_\_\_  
Embarazo Prolongado \_\_\_\_\_  
Ruptura de Prematura Membranas Ovulares \_\_\_\_\_  
Hidramnios \_\_\_\_\_  
Otro: \_\_\_\_\_

Vía de Administración: Sublingual \_\_\_\_\_ Vaginal \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Hora Administración 1era. Dosis: \_\_\_\_\_

Administración 2da. Dosis: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Administración 3ra. Dosis: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Resolución: Vaginal \_\_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_

Si es cesárea, Indicación: Inducción fracasada \_\_\_\_\_  
Bradicardia fetal (Sfa) \_\_\_\_\_  
Dip 3 patológicas \_\_\_\_\_  
Otra: \_\_\_\_\_

Hora de Parto: \_\_\_\_\_

Duración Total del Parto: \_\_\_\_\_

Número total de dosis administradas: \_\_\_\_\_

Efectos Secundarios:

Taquisistolia: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Hipertonía: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Hiper- estimulación Uterina: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Náuseas: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Vómitos: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Diarrea: Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

## 8.2 INFORME DE CONSENTIMIENTO

### Misoprostol Sublingual versus Misoprostol Vaginal en la inducción del parto

Identificación: Este estudio está siendo conducido por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Hospital Roosevelt. Usted está invitada a participar como voluntaria dentro de un estudio que trata sobre el uso de Misoprostol en la inducción del parto de las embarazadas que asisten al Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt.

Procedimientos: Durante el estudio será entrevistada acerca de usted, su embarazo y otras enfermedades. Además se le solicitará consentimiento para revisar su historial médico. La información recolectada será confidencial. Se le brindará información individual sobre el uso del Misoprostol sublingual para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. Su participación es totalmente voluntaria y confidencial.

Riesgos: No existen riesgos específicos relacionados con su participación en este estudio que difieran de los riesgos mínimos asociados al seguimiento clínico regular que se realiza a todos los pacientes del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt.

Beneficios: Si usted desea participar, recibirá información acerca de su condición y su prevención. Su participación ayudará a adquirir un mejor enfoque sobre el uso propicio del Misoprostol sublingual en la inducción exitosa del parto y se le brindará el seguimiento, si así se requiere.

Confidencialidad: Su información será mantenida en la confidencialidad de acuerdo a la práctica médica estándar. Su nombre no será utilizado en ningún reporte o publicación resultante de este estudio. La información del estudio será codificada y guardada en archivos bajo llave. Sólo el personal tendrá acceso a los archivos, cuando sea necesario.

Consideraciones Financieras: Su participación en el estudio no implicará ningún gasto para usted. No se le dará compensación directa por participar en el estudio.

Preguntas: Si usted tiene alguna pregunta o problema relacionado con este estudio, por favor no dude en contactar al Dr. Ángel Vásquez.

Participación Voluntaria: Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no ser parte del estudio o salir de él en cualquier momento y sin ningún perjuicio.

Consentimiento:

1. Yo reconozco que mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo la libertad para participar o salir del estudio en cualquier momento.
2. Yo doy el permiso a los investigadores de este estudio para usar la información recolectada en el cuestionario.

Firma del paciente o familiar: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma de quien obtuvo el consentimiento: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

### **8.3 PERMISO DE AUTOR**

EL AUTOR CONCEDE PERMISO PARA REPRODUCIR TOTAL O PARCIALMENTE O POR CUALQUIER MEDIO LA TESIS TITULADA: MISOPROSTOL SUBLINGUAL VERSUS MISOPROSTOL VAGINAL PARA LA MADURACION CERVICAL E INDUCCIÓN DEL PARTO EN EL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL AÑO 2011 PARA PROPÓSITOS DE CONSULTA ACADÉMICA. SIN EMBARGO, QUEDAN RESERVADOS LOS DERECHOS DE AUTOR QUE CONFIERE LA LEY, CUANDO SEA CUALQUIER OTRO MOTIVO DIFERENTE AL QUE SE SEÑALA LO QUE CONDUZCA A SU REPRODUCCIÓN O COMERCIALIZACIÓN TOTAL O PARCIAL.