
Estudio comparativo del efecto del misoprostol intravaginal a dosis de 50 y 100 μg en la maduración cervical y la inducción del parto.

Eduardo Reyna-Villasmil, Mery Guerra-Velásquez, Marielys Torres-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla y Nelida Labarca-Vincero.

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad “Dr. Nerio Belloso”, Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo, Venezuela.
Correo electrónico: sippenbauch@medscape.com

Palabras clave: Misoprostol, maduración cervical, inducción del parto.

Resumen. El objetivo del presente trabajo fue comparar la eficacia de 50 y 100 μg de misoprostol administrados por vía vaginal para maduración cervical y la inducción del parto. Noventa y cinco pacientes se asignaron al azar para recibir 50 μg ($n = 48$) o 100 μg ($n = 47$) de misoprostol. Las mediciones principales de este estudio fueron: Tasa de cesárea, tiempo desde la inducción hasta el parto, tasa de hiperestimulación y taquisistolia uterina, porcentaje de sufrimiento fetal y puntuación de Apgar de los neonatos. El intervalo desde la primera dosis de prostaglandina hasta el parto fue significativamente más corto en el grupo de 100 μg ($p < 0,05$). El uso de dosis progresivas de oxitocina fue significativamente mayor en el grupo de 50 μg (64,6% vs 31,9%). Se presentaron 9 casos (18,8%) de taquisistolia en el grupo de 50 μg y 12 casos (25,5%) en el grupo de 100 μg (p N.S.). La tasa de cesárea fue el doble en el grupo de 100 μg y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). No se reportó ningún caso de ruptura uterina. Se concluye que 50 μg de misoprostol aplicado en el fondo de saco vaginal cada 4 horas constituye una dosis efectiva para la inducción del parto y tiene menor cantidad de efectos adversos y complicaciones que la dosis de 100 μg .

Comparative study of intravaginal misoprostol effect at 50 and 100 μg in cervical ripening and labor induction.

Invest Clín 2005; 46(2): 179 - 186

Key word: Misoprostol, cervical ripening, labor induction.

Abstract. The objective of this work was to compare the efficacy of 50 and 100 μg of misoprostol administered intravaginally for cervical ripening and labor induction. Ninety-five patients were randomly assigned to receive 50 μg ($n = 48$) or 100 μg ($n = 47$) of misoprostol. The primary measures in this study were cesarean section rate, time from induction to delivery, need for oxytocin use, rate of uterine hyperstimulation and tachysystoles, proportion of fetal distress and neonatal Apgar score. The interval from first dose of prostaglandin to delivery was significantly shorter in the 100 μg -group ($p < 0.05$). The use of oxytocin augmentation was significantly higher in the 50 μg -group (64.6% vs. 31.9%). There were 9 cases (18.8%) of tachysystole in the 50- μg group and 12 cases (25.5%) in the 100 μg -group (p NS). The cesarean section rate was double in the 100 μg -group and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). There was no report of uterine rupture. It can be concluded that 50 μg of misoprostol applied in the posterior vaginal fornix every 4 hours is an effective dosage for labor induction and has less adverse effects and complications than the 100 μg dose.

Recibido: 28-04-2004 Aceptado: 04-11-2004.

INTRODUCCIÓN

La inducción del parto en una paciente con cuello uterino desfavorable, está asociada con un incremento de las posibilidades de inducción fallida y de cesárea (1). No se ha establecido el esquema óptimo para maduración cervical y la inducción del parto. Los métodos para la maduración cervical y la inducción del parto incluyen oxitocina, varias prostaglandinas para maduración cervical y agentes mecánicos de dilatación cervical (2, 3). Se usan prostaglandinas para aumentar las posibilidades de inducción exitosa del parto (2, 4). Las prostaglandinas producen un efecto local sobre el cuello y causan borramiento y dilatación, y también pueden estimular las contracciones miométricas (5).

Uno de los agentes aprobados para maduración cervical es el análogo de la prostaglandina E2 (dinoprostona). Sin embargo, ésta es cara y difícil de preservar debido a que necesita refrigeración continua. Otros agentes que también han sido aprobados incluyen la relaxina y la mifepristona (5). El misoprostol, es un análogo de la prostaglandina E1, que está aceptado en la actualidad como una alternativa a la dinoprostona para la maduración cervical (5-8) Aunque no está aprobado para la inducción y/o culminación del parto, el misoprostol es ampliamente usado para esto en todos los trimestres (4, 5, 9).

La eficacia del misoprostol ha sido confirmada por varios estudios (5, 9); sin embargo, la seguridad de la droga y la dosis óptima todavía no han sido determinadas.

Puede ser administrado por vía oral, intravaginal, intraamniótica, extraamniótica o intracervical para madurar el cuello y para inducir el parto (10, 11). Existe un continuo debate sobre la mejor ruta y la dosis óptima de misoprostol para la inducción del parto.

En este estudio, el objetivo de la investigación fue comparar la eficacia de 50 y 100 μg de misoprostol administrados por vía vaginal para la maduración cervical y la inducción del parto.

MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se realizó entre junio 2002 y noviembre 2003 en el Servicio de Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona" en Maracaibo, Venezuela. Durante el periodo de estudio se atendieron un total de 1290 partos, el número de partos elegibles fue de 915 y el número de partos inducidos fue 149 pacientes (16,3%). Para la selección de las pacientes se realizó un muestreo no probabilístico.

Un total de 95 pacientes se asignaron al azar para recibir 50 μg ($n = 48$) o 100 μg ($n = 47$) de misoprostol. Los criterios de elegibilidad fueron: embarazo simple > 37 semanas, índice de Bishop < 4, presentación cefálica de vértice, peso fetal estimado por ultrasonido < 4.000 gramos y cuatro o menos contracciones en una hora. Los criterios de exclusión fueron: cirugía uterina o cesárea previa, contraindicación para la aplicación de prostaglandinas (asma, glaucoma o enfermedad cardíaca), baja puntuación de bienestar fetal, infección genital activa por virus del herpes simple, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, vasa previa o sangrado vaginal sin causa conocida. Antes de la aplicación de la droga, las pacientes se sometieron a control fetal y uterino por 30 minutos en posición supina.

Las tabletas de misoprostol de 50 y 100 μg se prepararon con características de tamaño y forma similares, a partir de la tableta de misoprostol comercial de 200 μg , a petición de los autores por personal farmacéutico capacitado. Se separaron en dos grupos (A y B). Ambas presentaciones fueron entregadas para fines de investigación sin que los autores conocieran las concentraciones del componente activo en cada grupo de tabletas. Posterior al examen vaginal, las tabletas de misoprostol se colocaron en el fondo de saco vaginal. Después de la aplicación de la droga, las pacientes se controlaron por una hora y, posteriormente, se les permitió deambular. El control fetal se realizó en forma clínica e intermitente, hasta la administración de la siguiente dosis, a menos que se iniciara el parto. Se definió la taquisistolia como seis o más contracciones en 10 minutos por períodos consecutivos de 10 minutos. La hipersistolia se definió como una contracción única que duraba más de 2 minutos. Se consideró hiperestimulación uterina si se observaba taquisistolia o hipersistolia asociada a taquicardia fetal. El manejo de la hiperestimulación fue con reposo en decúbito lateral izquierdo.

Se administró un máximo de seis dosis cada 4 horas, hasta que se lograra un patrón adecuado de contracciones (tres o más contracciones en 10 minutos), maduración cervical (índice de Bishop de 7 o dilatación de 3 cm) o ruptura espontánea de las membranas. La ruptura artificial de las membranas se realizó cuando ésta era clínicamente segura, cuando el cérvix tenía 60% de borramiento y 3 cm de dilatación, o cuando la dilatación era > 4 cm sin importar el borramiento. La infusión con oxitocina se empleó cuando la paciente no iniciaba el trabajo de parto 4 horas después de la tercera dosis de misoprostol, si se producía ruptura espontánea de membranas sin lograr un pa-

trón adecuado de contractilidad uterina o cesaba la dilatación (sin cambios en la dilatación cervical por 2 horas). La oxitocina se empleó de acuerdo al protocolo institucional, y la dosificación se inició en 5 mU/min y se incremento 1 mU/min cada 60 minutos hasta una dosis máxima de 16 mU/min, si las contracciones no eran adecuadas. Una vez que la paciente iniciaba el parto, el manejo del trabajo de parto y el parto era determinado por el médico responsable. Si el índice de Bishop no cambiaba o se observaba un patrón de contractilidad uterina inadecuado después de las tres dosis, se diagnosticaba inducción fallida del parto y se realizaba la cesárea. Los neonatos se evaluaron con la puntuación de Apgar.

Las mediciones principales de este estudio fueron: tasa de cesárea, tiempo desde la inducción hasta el parto, tasa de hiperestimulación y taquisistolia uterina y porcentaje de sufrimiento fetal. La puntuación de

Apgar de los neonatos también se comparó. Las puntuaciones de Bishop y Apgar se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney y las diferencias estadísticas de las otras variables se determinaron con la prueba del Chi cuadrado. Las pruebas con $p < 0,05$ se consideraron significativas.

RESULTADOS

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con relación a la edad materna, edad de gestación, puntuación de Bishop preinducción o paridad (Tabla I). Las indicaciones para inducción fueron similares para ambos grupos (Tabla II).

El intervalo desde la primera dosis de prostaglandina hasta el parto fue de $16,52 \pm 8,57$ horas en los pacientes con $50 \mu\text{g}$ y $11,7 \pm 7,21$ horas en las pacientes con $100 \mu\text{g}$ ($p < 0,05$). El 53,3% (27 pa-

TABLA I
DATOS DEMOGRÁFICOS PREINDUCCIÓN DEL PARTO CON MISOPROSTOL

	50 μg de misoprostol (n = 48)	100 μg de misoprostol (n = 47)
Edad materna, años	22,3 \pm 6,1	23,5 \pm 6,5
Edad gestacional, semanas	38,7 \pm 2,4	39,1 \pm 2,6
Puntuación de Bishop preinducción	2,1 \pm 1,6	2,0 \pm 1,4
Nulíparas	26 (54,2%)	29 (61,7%)

TABLA II
INDICACIONES PRINCIPALES PARA LA INDUCCIÓN DEL PARTO CON MISOPROSTOL

	50 μg de misoprostol (n = 48)	100 μg de misoprostol (n = 47)
Oligohidramnios	8 (16,6%)	8 (17,0%)
Rotura prematura de membranas	8 (16,6%)	8 (17,0%)
Embarazo post-término	8 (16,6%)	9 (19,1%)
Hipertensión crónica	12 (25,0%)	13 (27,7%)
Preeclampsia	9 (18,8%)	8 (17,0%)
Otras enfermedades maternas	3 (6,3%)	1 (2,1%)

cientes) que recibió 50 μg de misoprostol y el 62,1% (29 pacientes) de las que recibieron 100 μg parieron en las 24 horas siguientes. El uso de dosis progresivas de oxitocina fue significativamente mayor en el grupo de 50 μg (64,6% vs 31,9%; $p < 0,05$) (Tabla III).

Se presentaron 9 casos (18,8%) de taquisistolia en el grupo de 50 μg y 12 casos (25,5%) en el grupo de 100 μg ($p = \text{NS}$). La tasa de hipersistolia fue mayor en el grupo de 100 μg , pero la diferencia entre los dos grupos no fue significativa (Tabla IV). Los patrones de frecuencia cardíaca fetal anormal se observaron en 12,5% del grupo de 50 μg y en 27,7% en el grupo de 100 μg ($p < 0,05$; Tabla IV). En el grupo de 50 μg de misoprostol 79,1% de las embarazadas logró el parto vaginal (Tabla V), mientras que en el grupo de 100 μg fue de 61,7% ($p < 0,05$). Las indicaciones de cesárea entre los grupos sólo mostraron diferencias en

los patrones de frecuencia cardíaca fetal anormal ($p < 0,05$; Tabla V).

La aspiración de meconio se encontró en 2 recién nacidos en el grupo de 50 μg y en 3 del grupo de 100 μg . El número de neonatos con puntuación de Apgar bajo (< 7) al minuto fue significativamente mayor en el grupo de 100 μg de misoprostol ($p < 0,05$), pero a los 5 minutos no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla VI).

Los efectos adversos en la madre, incluyeron náuseas (4,2 y 6,4%), vómitos (4,2 y 4,3%) diarrea (2,1 y 4,3%) y fiebre (4,2 y 2,1%) en los grupos de 50 μg y 100 μg , respectivamente. No se reportó ningún caso de ruptura uterina.

DISCUSIÓN

Aunque la eficacia del misoprostol para la inducción del parto ha sido confir-

TABLA III
INTERVALO ENTRE INDUCCIÓN Y EL PARTO Y NECESIDAD DE USO DE OXITOCINA EN PACIENTES QUE RECIBIERON MISOPROSTOL

	50 μg de misoprostol (n = 38)	100 μg de misoprostol (n = 29)
Tiempo desde la primera dosis hasta el parto vaginal (horas)	16,52 \pm 8,57	11,72 \pm 7,21*
Parto vaginal < 24 horas	21 (56,3%)	18 (62,1%)
Necesidad de uso de oxitocina	31 (64,6%)	15 (31,9%)*

* $p < 0,05$.

TABLA IV
ANOMALÍAS DE LA CONTRACTILIDAD UTERINA DURANTE LA INDUCCIÓN DEL PARTO CON MISOPROSTOL

	50 μg de misoprostol (n = 48)	100 μg de misoprostol (n = 47)
Taquisistolia	9 (18,8%)	12 (25,5%)
Hipersistolia	3 (6,2%)	8 (17,0%)
Patrón anormal de frecuencia cardíaca fetal	6 (12,5%)	13 (27,7%)*

* $p < 0,05$.

TABLA V
VÍA DEL PARTO E INDICACIONES DE CESÁREA

	50 μg de misoprostol (n = 48)	100 μg de misoprostol (n = 47)
Parto vaginal	38 (79,1)+	29 (61,7)*
Cesárea	10 (20,8)	18 (38,3)*
Patrón anormal de frecuencia cardíaca	5 (10,4)	13 (27,7)*
Fallo de inducción del parto	3 (6,3)	3 (6,4)
Detención del parto	2 (4,2)	2 (4,3)

TABLA VI
VARIABLES NEONATALES

Puntuación de Apgar (< 7)	50 μg de misoprostol (n = 48)	100 μg de misoprostol (n = 47)
1 minuto	4 (8,3)+	13 (27,7)*
5 minutos	2 (4,2)	3 (6,4)

+ n (%). * p < 0,05.

mada por muchos estudios (4-9), la dosis óptima, esquema y ruta de administración, necesitan de una mayor investigación. Se acepta que las dosis bajas producen menos complicaciones (5, 9, 12). Los resultados del estudio indican que, comparado con la dosis de 100 μg , la administración vaginal de 50 μg de misoprostol tiene también un efecto favorable sobre la inducción del parto con menores tasas de cesárea. Los altos porcentajes de anomalías en la contractilidad uterina con la dosis de 100 μg reportadas por varios autores, pueden estar asociadas con una mayor frecuencia de cesárea (5, 13). La aparición de actividad uterina excesiva, como taquisistolia e hiperestimulación uterina, fue más frecuente en el grupo de 100 μg al compararlo con el grupo de 50 μg , pero la diferencia no fue significativa. Se ha aconsejado, independientemente de la dosis y especialmente al comienzo del procedimiento, la vigilancia de la frecuencia cardíaca fetal, y cuando se detecten cambios marcados en la frecuencia cardíaca, la administración del misoprostol debe ser suspen-

da, se debe administrar oxígeno y colocar a la paciente en decúbito lateral. Esta es una de las principales complicaciones del uso de misoprostol, ya que cuando es absorbido es imposible controlar sus efectos. Se puede usar un agente relajante uterino para reducir la actividad uterina. Pero si los cambios en la frecuencia cardíaca fetal persisten, se necesita extraer al producto (10).

De acuerdo con estudios previos, las dosis menores o menos frecuentes resultan en extensión de los intervalos inicio de inducción del parto al parto (5, 9, 12). En el presente estudio se encontró un incremento significativo en la necesidad de infusión de oxitocina y en el intervalo entre la inducción y el parto con la dosis de 50 μg .

La inducción del parto con 50 μg de misoprostol no produjo efectos negativos sobre la puntuación de Apgar del recién nacido. Estos hallazgos apoyan los resultados de otros estudios, sugiriendo menores complicaciones fetales intra parto con 50 μg al compararse con el esquema de 100 μg (5, 13).

De acuerdo con los resultados, la aplicación vaginal de 50 μg de misoprostol es efectiva para la inducción del parto, con mayor tasa de éxito de parto vaginal al compararse con el esquema de 100 μg . Pero la seguridad de la inducción con misoprostol es debatible. Existen pocos informes de ruptura uterina en pacientes que han sido sometidas a cesárea previa y en las cuales se ha usado misoprostol para maduración cervical (14-17). Existen informes de una ruptura uterina en una paciente multípara sin antecedentes de cesárea (17) y asociadas a mortalidad materna (4). La causa de la ruptura uterina en este último informe no era claramente atribuible al uso de misoprostol. Sin embargo, se recomienda un plan cuidadoso para el uso de misoprostol, esta droga no debe ser usada en pacientes con antecedentes de cesárea o intervenciones uterinas (10, 11, 14, 15).

Uno de los beneficios principales del misoprostol es su costo; en la actualidad la droga es ampliamente usada de forma no académica, generalmente sin protocolos firmes, sin un plan de dosificación consistente y sin vigilancia de las complicaciones, por lo que se deben realizar más investigaciones en este campo.

En conclusión, los resultados muestran que 50 μg de misoprostol aplicados en la parte posterior del fondo de saco vaginal cada 4 horas son una forma efectiva de inducción del parto y que tiene menor riesgo de efectos adversos y complicaciones que una dosis de 100 μg .

REFERENCIAS

1. **Gregory K.** Monitoring, risk adjustment and strategies to decreased cesarean rates. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 481-486.
2. **Miquilena-Moreno E, Moreno-Guarache L.** Eficacia de la solución de cloruro de sodio al 20%, de la solución de sorbitol al 50% y de la prostaglandina $F_2 \alpha$ utilizadas por vía intraamniótica en la interrupción del embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1976; 36:55-80.
3. **Álvarez J, Segarra V, Araujo E.** Interrupción de embarazos menores de 22 semanas, comparación entre uso de laminaria, laminaria más misoprostol y misoprostol. *Gac Med Caracas* 1993; 101:136-141.
4. **Agüero O.** Uso de misoprostol en obstetricia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1996; 56:67-74.
5. **Harmann J, Kim A.** Current trends in cervical ripening and labor induction. *Am Fam Physician* 1999; 60:477-484.
6. **Wing D, Rahall A, Jones M, Goodwin T, Paul R.** Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1811-1816.
7. **Wing D, Jones M, Goodwin T, Paul R.** A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1804-1810.
8. **Wing D.** Labor induction with misoprostol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:339-345.
9. **Sánchez-Ramos L, Kaunitz A.** Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43:475-488.
10. **ACOG Committee on Obstetric Practice.** Committee Opinion No. 228: Induction of Labor with Misoprostol. November 1999.
11. **Golsdberg A, Grenberg M, Darney P.** Drug therapy: Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
12. **Wing D, Paul R.** A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:158-164.
13. **Hofmeyr G, Gülmenzoglú A, Alfirevic Z.** Misoprostol for induction of labour: A systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:798-803.
14. **Gherman R, Mc Brayer S, Browning J.** Uterine rupture associated with vaginal birth after cesarean section: a complication of intravaginal misoprostol? *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50:212-213.
15. **Wing D, Lowett K, Paul R.** Disrupture of prior uterine incision following misoprostol

- for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91:828-830.
16. **Sciscione A, Nguyen L, Manley J, Schlossman P, Colmorgen G.** Uterine rupture during preinduction cervical ripening with misoprostol in a patient with previous cesarean delivery. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998; 38:96-97.
17. **Bennett B.** Uterine rupture during induction of labor at term with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 832-833.