



Avances en Biomedicina
ISSN: 2477-9369
ISSN: 2244-7881
avanbiomed.idic@gmail.com
Universidad de los Andes
Venezuela

Misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto Marta Rondón Tapía, Eduardo Reyna Villasmil, Álvaro Pérez-Rumbo, Jorly Mejia Montilla, Nadia Reyna Villasmil, Duly Torres Cepeda

Rondón-Tapia, Marta; Reyna-Villasmil, Eduardo; Pérez-Rumbo, Álvaro; Mejia-Montilla, Jorly; Reyna-Villasmil, Nadia

Misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto Marta Rondón Tapía, Eduardo Reyna Villasmil, Álvaro Pérez-Rumbo, Jorly Mejia Montilla, Nadia Reyna Villasmil, Duly Torres Cepeda

Avances en Biomedicina, vol. 6, núm. 3, 2017

Universidad de los Andes, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331355421002>

Misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto

Marta Rondón Tapía, Eduardo Reyna Villasmil, Álvaro Pérez-Rumbo, Jorly Mejia Montilla, Nadia Reyna Villasmil, Duly Torres Cepeda

(Sublingual misoprostol or intramuscular oxytocin in the management of third stage of labor)

Marta Rondón-Tapia

Hospital Central "Dr. Urquinaona", Venezuela

Eduardo Reyna-Villasmil sippenbauch@gmail.com

Hospital Central "Dr. Urquinaona", Venezuela

Álvaro Pérez-Rumbo

Hospital Central "Dr. Urquinaona", Venezuela

Jorly Mejia-Montilla

"Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela

Nadia Reyna- Villasmil

Hospital Central "Dr. Urquinaona", Venezuela

Avances en Biomedicina, vol. 6, núm. 3, 2017

Universidad de los Andes, Venezuela

Recepción: 16 Junio 2017

Aprobación: 16 Octubre 2017

Publicación: 30 Noviembre 2017

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331355421002>

Resumen: El objetivo de la investigación fue comparar la efectividad del misoprostol sublingual con oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto. Se seleccionaron y asignaron al azar pacientes para ser tratadas con misoprostol sublingual (grupo A) u oxitocina intramuscular (grupo B) que asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Las características generales, cambio de los valores de hemoglobina y hematocrito, pérdida hemática post-parto y efectos adversos fueron evaluadas. Se obtuvo los datos completos de 392 pacientes (195 del grupo A y 197 del grupo B) las cuales fueron incluidas en el análisis final. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las características generales ($p = ns$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los valores promedio de hemoglobina y hematocrito pre y post-parto ($p = ns$). Se observó disminución significativa en la pérdida sanguínea estimada en las pacientes del grupo A fue significativamente menor ($p < 0,05$), sin diferencias en la duración de la tercera etapa del parto comparado con las pacientes del grupo B ($p = ns$). Las pacientes del grupo A presentaron una mayor frecuencia de escalofríos, náuseas, fiebre y vómitos comparado con las pacientes del grupo B ($p < 0,05$). Se concluye que el misoprostol sublingual disminuye la pérdida sanguínea durante la tercera etapa del parto cuando se usa como agente farmacológico para el manejo activo del alumbramiento comparado con la oxitocina intramuscular. Sin embargo, los efectos adversos fueron mas frecuentes que la oxitocina.

Palabras clave: *Misoprostol intramuscular , Oxitocina , Tercera etapa del parto .*

Abstract: The objective of research was to compare the effectiveness of sublingual misoprostol with intramuscular oxytocin in the active management of the third stage of labor. Patients to be treated with sublingual misoprostol (group A) or intramuscular

oxytocin (group B) were selected and randomized to attend delivery at the Central Hospital "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. The general characteristics, changes in hemoglobin and hematocrit values, postpartum blood loss and adverse effects were evaluated. Complete data were obtained from 392 patients (195 from group A and 197 from group B) who were included in the final analysis. No significant differences were found between the groups with respect to the general characteristics ($p = ns$). There were not found significant differences in the mean values of pre and postpartum hemoglobin and hematocrit ($p = ns$). The estimated blood loss in patients in group A was significantly lower ($p < 0.05$), without differences in the duration of the third stage of labor compared with patients of group B ($p = ns$). Patients in group A presented a higher frequency of shivering, nausea, fever and vomiting compared to patients in group B ($p < 0.05$). It is concluded that sublingual misoprostol diminished blood loss during third stage of labor when is used as pharmacological agent for active management of delivery compared with intramuscular oxytocin. However, adverse effects were more frequent than oxytocin.

Keywords: Sublingual misoprostol , Oxytocin , Third stage of labor .

Introducción

La hemorragia postparto (HPP) es una causa importante de morbi-mortalidad materna. Para evitarla, se recomienda el manejo activo de la tercera etapa del parto en todas las embarazadas, ya que previene el desarrollo de esta complicación. El uso rutinario de agentes oxitócicos durante la tercera etapa del parto, como parte del manejo activo, ha contribuido a la reducción en más del 40% en la frecuencia de hemorragias postparto (1).

Varios fármacos disminuyen la frecuencia de la HPP al aumentar la contractilidad uterina. La oxitocina, una hormona que estimula la contractilidad uterina y limita la pérdida hemática después del parto, es el tratamiento estándar en la mayoría de los centros para la prevención del desarrollo de HPP. Su uso, sin embargo, ha estado históricamente limitado por varios factores, incluyendo problemas de almacenamiento y administración parenteral con elementos estériles y entrenamiento para su uso seguro (2).

Varias prostaglandinas son utilizadas como agentes de segunda o tercera línea en el manejo activo de la tercera etapa del parto. Tienen la ventaja que son económicas y algunas son estables a temperatura ambiente. El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, es un potente estimulador de la contractilidad miometrial y ha sido utilizado en varias etapas del embarazo y del parto (3). Existen varios estudios que han determinado su utilidad durante la tercera etapa del parto (3, 4, 5, 6).

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios que han utilizado misoprostol en la tercera etapa del parto han utilizado la vía oral o rectal, a pesar de que estudios de farmacocinética han demostrado que la vía sublingual permite alcanzar concentraciones pico más elevadas con mejor biodisponibilidad (7). Debido a la escasa literatura nacional sobre la eficacia del misoprostol sublingual en el manejo de la tercera etapa del parto y para la prevención de la HPP, se planteó realizar un estudio cuyo objetivo fue comparar la efectividad del misoprostol sublingual con oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto.

Materiales y métodos.

Selección de pacientes y estimación del tamaño de la muestra . Se seleccionaron y asignaron al azar pacientes embarazadas para ser tratadas con misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular atendidas entre marzo de 2014 y febrero de 2017 en el servicio de Obstetricia del Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo autorización por escrito de todas las pacientes.

Para estimar el tamaño de la muestra se utilizó el software de cálculo del tamaño de la potencia y de la muestra, con el fin de obtener una diferencia entre las variables del 30% en el período posterior al parto, con un error α de 0,05 y un error β de 0,20. El tamaño calculado de la muestra fue de 85, pero se decidió la inclusión de 500 pacientes fue deliberada, para eliminar cualquier sesgo de confusión. Los números para la asignación a cada grupo de tratamiento fueron generados con una tabla de números al azar. Se usó un sistema de sobres sellados que contenían la ubicación de cada paciente a los grupos de tratamiento. Los sobres fueron abiertos al momento del inicio de cada uno de los tratamientos.

Se incluyeron pacientes con embarazos simples con edad gestacional igual o mayor a 37 semanas que presentaron partos vaginales eutócicos. Se excluyeron pacientes sometidas a cesárea, pacientes con 5 partos o más, embarazos múltiples, antecedentes de cesárea previa, parto precipitado (menos de 3 horas), valores de hemoglobina al ingreso menor de 6 g/dL, corioamnionitis, antecedentes de HPP, polihidramnios, muerte fetal, hemorragia severa antes del parto, antecedentes de asma bronquial y reacciones de hipersensibilidad a los fármacos en estudio, antecedentes de hemorragia de la segunda mitad del embarazo, desórdenes de la coagulación, enfermedades renales, hepatopatías o epilepsia, hipertensión crónica o inducida por el embarazo, eclampsia, alteraciones de las pruebas de funcionalismo renal, hepático o de coagulación e hipersensibilidad reconocida a las prostaglandinas. También se excluyeron a aquellas pacientes que no deseaban participar en la investigación.

Selección de los grupos de estudio . Una vez que se obtuvo el consentimiento por escrito de cada una de las pacientes seleccionadas se asignaron al azar para recibir misoprostol sublingual (grupo A) u oxitocina intramuscular (grupo B). En todas las pacientes se recolectaron los datos sobre edad, edad gestacional al momento del parto, paridad y peso del recién nacido.

Posterior a la asignación a cada grupo de tratamiento y a la obtención del recién nacido, a las pacientes del grupo A se les administró 600 mcg (3 tabletas) de misoprostol sublingual. En forma similar, en el grupo B a las pacientes seleccionadas se les administró 20 UI de oxitocina intramuscular. Si se utilizaba una infusión de oxitocina durante el trabajo de parto, se detuvo su uso al final de la segunda etapa del parto. El manejo activo de la tercera etapa del parto se realizó de forma activa. Todos los casos fueron atendidos por médicos independientes a la investigación y siguiendo las normas habituales de la atención de las pacientes obstétricas.

Ninguno de los investigadores participó en la atención de las pacientes. Luego del parto se procedió al clampeo del cordón un minuto después del nacimiento, masaje suave del útero y extracción de la placenta por tracción controlada del cordón. Si la placenta no se desprendía luego de 30 minutos, se procedió a removerla manualmente.

La cantidad de la pérdida de sangre se estimó por la recolección de esta en un envase plástico calibrado después de la administración del fármaco, desde la onfalotripsia y se continuó hasta completar el alumbramiento. Todas las gasas utilizadas se recolectaron y pesaron al finalizar la episiorrafia, agregándose el valor a la estimación considerando que 100 gramos de peso equivalían a 100 mL de sangre (gravedad específica de 1g/mL, por lo cual el peso en gramos es igual al volumen en mililitros). También se midió la duración del alumbramiento. Las mediciones de hemoglobina se realizaron al momento del ingreso de la paciente a la institución y luego de 12 horas del parto.

Se definió HPP como la pérdida de sangre mayor de 500 mL o más, mientras que la HPP severa se definió como la pérdida de sangre medida de 1.000 mL o más. Si se observaba cualquier signo de HPP, el médico tratante, que desconocía a que grupo pertenecía la paciente, decidía si se utilizaba en forma inmediata con 0,2 mg de metilergometrina intramuscular para asegurar el cese de la hemorragia.

La temperatura fue medida y se reportó en el cuestionario de investigación si supera 38,5°. Se analizaron en cada grupo otros efectos adversos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre o escalofríos que fueron evaluados por un miembro del grupo que desconocía que tratamiento había recibido la paciente.

Análisis estadísticos. Los datos se presentan como medidas absolutas y relativas. Los resultados se muestran en tablas. Las concentraciones de hemoglobina y hematocrito pre y postparto, duración de la tercera etapa del parto, pérdida hemática estimada, pérdida sanguínea mayor de 500 mL y 1000 mL, necesidad de usos de uterotónicos, uso de transfusiones y efectos adversos se analizaron con la prueba t de Student para muestras no relacionadas en aquellas variables cuantitativas y la prueba chi cuadrado para aquellas variables cualitativas. Se utilizó la prueba exacta de Fischer para calcular el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para cada una de las variables cualitativas de las resultantes estudiadas. Se fijó la significancia estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Se seleccionaron un total de 500 embarazadas las cuales se asignaron al azar para recibir misoprostol sublingual (grupo A) u oxitocina intramuscular (grupoB) durante el periodo de estudio. Los datos clínicos y de laboratorio completos se obtuvieron de 392 pacientes (195 en el grupo A y 197 en el grupo B) las cuales fueron incluidas para el análisis final (figura 1). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a edad de las pacientes, edad gestacional al

momento del parto, paridad, peso del recién nacido al nacer, frecuencia de laceraciones y episiotomía ($p = ns$; tabla 1).

Tabla 1.
Características generales

	Grupo A Misoprostol sublingual (n = 195)	Grupo B Oxitocina intramuscular (n = 197)	p
Edad, años	28,7 $\pm$ 7,5	29,5 $\pm$ 6,0	0,244
Edad gestacional al momento del parto, semanas	39,0 $\pm$ 1,2	38,9 $\pm$ 1,1	0,390
Paridad	1,5 $\pm$ 0,9	1,4 $\pm$ 0,9	0,272
Peso del recién nacidos, gramos	3301 $\pm$ 229	3312 $\pm$ 343	0,709
Laceraciones, n (%)	17 (8,7)	10 (5,1)	0,167
Episiotomía, n (%)	149 (76,4)	158 (80,2)	0,392

En la tabla 2 se muestran las características de la tercera etapa del parto en cada uno de los grupos de estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes con relación a los cambios de los valores promedio de hemoglobina pre y postparto ni con los valores promedio de hematocrito en ambos periodos ($p = ns$). La disminución promedio de las concentraciones de hemoglobina fueron de 2,7 $\pm$ 1,8 g/dL en el grupo A y 2,5 $\pm$ 1,7 g/dL en el grupo B ($p = 0,258$). Tampoco se observaron diferencias significativas en las variaciones de los valores promedio de hematocrito entre ambos grupos de pacientes (grupo A 7,2 $\pm$ 5,0% comparado con el grupo B 7,5 $\pm$ 4,4%; $p = 0,528$).

Tabla 2.
Características de la tercera etapa del trabajo de parto en cada grupo.

	Grupo A Misoprostol rectal (n = 195)	Grupo B Oxitocina intramuscular (n = 197)	Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)	p
Hemoglobina preparto, g/dL	10,1 $\pm$ 2,5	10,4 $\pm$ 2,4	---	0,226
Hemoglobina postparto, g/dL	7,8 $\pm$ 1,4	8,0 $\pm$ 1,1	---	0,116
Cambio de hemoglobina	2,7 $\pm$ 1,8	2,5 $\pm$ 1,7	---	0,258
Hematocrito preparto, %	29,7 $\pm$ 5,7	28,8 $\pm$ 5,2	---	0,103
Hematocrito postparto, %	24,9 $\pm$ 3,0	25,3 $\pm$ 2,5	---	0,152
Cambio de hematocrito	7,2 $\pm$ 5,0	7,5 $\pm$ 4,4	---	0,528
Duración de la tercera etapa del parto, minutos	7,2 $\pm$ 2,9	7,3 $\pm$ 3,2	---	0,746
Pérdida sanguínea estimada, mL	245,4 $\pm$ 81,5	288,1 $\pm$ 173,2	---	0,002
Pérdida sanguínea mayor de 500 mL, n (%)	2 (1,0)	6 (3,0)	0,49 (0,14 - 1,65)	0,284
Pérdida sanguínea mayor de 1.000 mL, n (%)	0	3 (1,5)	0 (0 - 1,02)	0,126
Uso de uterotónicos adicionales, n (%)	14 (7,2)	22 (11,2)	0,76 (0,50 - 1,16)	0,220
Transfusiones sanguíneas, n (%)	2 (1,0)	3 (1,5)	0,67 (0,13 - 3,36)	0,495

De igual forma, no se observó disminución significativa de la duración de la tercera etapa del parto en las pacientes del grupo A (7,2 $\pm$ 2,9 minutos).

2,9 minutos) comparado con las pacientes del grupo B (7,3 +/- 3,2 minutos; $p = 0,746$). Se pudo establecer una menor cantidad de pérdida sanguínea estimada en las pacientes tratadas con misoprostol sublingual al compararlas con las pacientes tratadas con oxitocina intramuscular (grupo A, 245,4 +/- 81,5 mL comparado con grupo B, 288,1 +/- 173,2 mL; $p = 0,002$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en la pérdida sanguínea mayor de 500 mL, pérdida sanguínea mayor de 1.000 mL, uso de uterotónicos adicionales y necesidad de transfusión de hemoderivados ($p = ns$).

Durante el estudio no se reportó ninguna muerte materna debida a HPP en ambos los grupos. Tampoco se reportaron casos de pacientes que necesitaran algún otro tipo de intervención obstétrica adicional como remoción manual de la placenta, legrado uterino, laparotomía o histerectomía.

Tabla 3.
Características generales.

n (%)	Grupo A Misoprostol rectal (n = 195)	Grupo B Oxitocina intramuscular (n = 197)	Riesgo relativo (Intervalo de confianza 95%)	p
Escalofríos	58 (29,7)	2 (1,0)	2,34 (2,04 - 2,68)	0,0001
Náuseas	53 (27,2)	11 (5,6)	1,91 (1,61 - 2,26)	0,0001
Cefalea	23 (11,8)	26 (13,2)	0,93 (0,68 - 1,28)	0,760
Fiebre	16 (8,2)	7 (3,6)	1,44 (1,08 - 1,93)	0,049
Vómitos	13 (6,7)	5 (2,5)	1,48 (1,09 - 2,01)	0,048
Diarrea	5 (2,6)	1 (0,5)	1,69 (1,16 - 2,45)	0,120

Las pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron una incidencia de cefalea y diarrea similar ($p = ns$; tabla 3). Las pacientes tratadas con misoprostol sublingual presentaron una mayor frecuencia de escalofríos (29,7% en el grupo A comparado con 13,2% en el grupo B; riesgo relativo 2,34; IC 95%, 2,04 – 2,68), náuseas (27,2% para el grupo A comparado con 5,6% para el grupo B, riesgo relativo 1,91; IC 95%, 1,61 – 2,26), fiebre (8,2% en el grupo A comparado con 3,6% en el grupo B; riesgo relativo 1,44; IC 95%, 1,08 – 1,93) y vómitos (6,7% en el grupo A comparado con 2,5% en el grupo B; riesgo relativo 1,48; IC 95%, 1,09 – 2,01) que las pacientes del grupo tratadas con oxitocina intramuscular.

Discusión

En el pasado se han utilizado varias estrategias y fármacos para reducir la pérdida de sangre postparto y la frecuencia de HPP con diferentes grados de éxito. El misoprostol se ha considerado que es ideal para disminuir la pérdida sanguínea postparto en establecimientos rurales o de primer nivel. Los resultados de esta investigación demuestran la utilidad del misoprostol sublingual para el manejo activo rutinario de la tercera etapa del parto, con disminuciones significativas en la pérdida hemática estimada de la tercera etapa del parto comparado con la

oxitocina intramuscular. No obstante, su uso se asocia con un incremento significativo de los efectos adversos.

Varios estudios clínicos que han utilizado misoprostol oral y/o rectal comparado con placebo y no han podido demostrar disminución significativa en el número de pacientes que experimentan HPP (6, 8, 9). La posible explicación para este hecho puede ser las variaciones farmacocinéticas de las tres rutas de administración (oral, vaginal y sublingual) (7). El uso del misoprostol oral en el manejo activo de la tercera etapa del parto tiene desventajas. Por una parte, es necesaria la ingesta de líquidos para la deglución y existe el riesgo de bronco-aspiración. Su acción es más lenta debido a los efectos del paso hepático. La vía rectal puede no ser la forma preferida de administración en la mayoría de las mujeres que puede recibir el mismo tratamiento con eficacia similar. La mucosa sublingual es ricamente irrigada lo cual permite la absorción directa del medicamento. Estudios de farmacocinética demuestran que la concentración sérica pico es más alta luego de la administración sublingual (7). Por lo tanto, existe la posibilidad que el misoprostol sublingual sea más efectivo que el oral.

Son pocos los estudios que utilizado misoprostol sublingual han obtenido una eficacia similar o mejor que la vía oral en la inducción del parto y que sea aceptado por las pacientes (10, 11). También se ha estudiado el uso de misoprostol sublingual durante el primer trimestre del embarazo y en el manejo de embarazos interrumpidos (12, 13). Un estudio previo demostró que el misoprostol sublingual a dosis similares a las utilizadas en esta investigación es tan efectivo como la metilergometrina inyectable y a dosis más altas (800 y 1000 mcg) son significativamente mejores para reducir la pérdida hemática y limitar la disminución de los valores de hemoglobina en la tercera etapa del parto (14). Los resultados de esta investigación apoyan el hecho que el uso del misoprostol sublingual tiene un efecto protector al disminuir la pérdida hemática durante la tercera etapa del parto comparado con las pacientes tratadas con oxitocina intramuscular. Por otra parte, la disminución de los valores de hemoglobina y hematocrito postparto fue similar en ambos grupos y aunque un menor número de pacientes necesitó uso de uterotónicos adicionales (metilergometrina intramuscular) en este grupo de pacientes, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

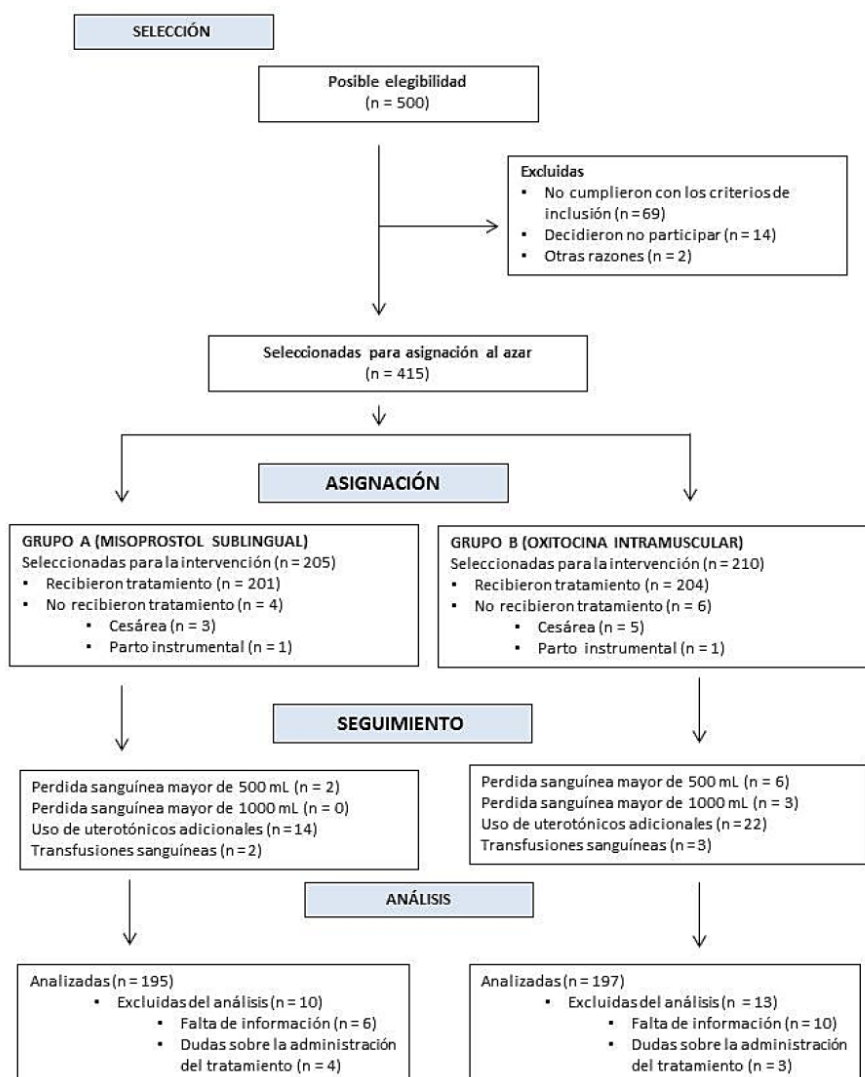


Figura 1.

Flujo de las participantes durante el estudio.

La evidencia previa relacionada al uso de 600 mcg de misoprostol sublingual ha sido limitada por la variabilidad de uterotónicos para comparar, dosis de los fármacos de estudio y heterogeneidad de las variables analizadas. De más de 70 estudios que incluyen alrededor de 53.000 mujeres, cerca de 2.000 de ellas tratadas con misoprostol sublingual y poco más de 1.000 tratadas con la dosis de 600 mcg (15). Una de estas investigaciones comparó el misoprostol sublingual a dosis de 600 mcg con 10 UI de oxitocina y encontraron una menor pérdida hemática en las pacientes tratadas con oxitocina (16). Otro estudio similar comparó dosis más bajas de misoprostol con oxitocina y no encontró diferencias significativas en la pérdida hemática una hora después del parto (17). Por otra parte, otra investigación que comparó el uso de 400 mcg de misoprostol sublingual con oxitocina encontró que el misoprostol era más efectivo en la prevención de HPP en las 2 horas siguientes al parto (18). Finalmente, otro estudio comparó 600 mcg de misoprostol sublingual con sintometrina en lugar de oxitocina y no encontraron diferencias en

la cantidad de pérdida hemática entre los grupos (19). Los resultados de la presente investigación demuestran que 600 mcg de misoprostol tiene las mismas ventajas que el uso de oxitocina intramuscular en la prevención de HPP, definida como pérdida hemática mayor de 500 mL en 24 horas. Una posible explicación para las diferencias de los resultados de esta investigación con las investigaciones previas, es la exclusión de pacientes con alto riesgo de desarrollar HPP, como aquellas pacientes con embarazos gemelares.

Al igual que en investigaciones previas, se observó que las pacientes tratadas con misoprostol sublingual mostraban aumento de la frecuencia de escalofríos, náuseas, fiebre y vómitos (8, 20, 21). La incidencia de efectos adversos en el grupo de pacientes tratadas con misoprostol fue cercana al 30% en esta investigación, lo cual es más alta comparado con otros estudios que han utilizado la misma dosis por vía oral (22). Se ha reportado que alrededor de 13% de las pacientes tratadas con 600 mcg de misoprostol oral presentan escalofríos en la hora siguiente a la administración y más del 11% tienen pirexia entre 2 y 6 horas después del parto (21). Otro estudio que investigó el uso de 600 mcg de misoprostol oral utilizado en la tercera etapa del parto reportó una incidencia de 22% de los escalofríos (9). Por otra parte, la incidencia de escalofríos y fiebre disminuye a 11% y 4%, respectivamente cuando se utiliza 400 mcg de misoprostol oral al momento del pinzamiento del cordón umbilical (3). Otro estudio en mujeres que recibieron 200 ó 400 mcg de misoprostol rectal en el periodo postparto presentó una incidencia de 7% de los escalofríos, pero no se describió cual dosis habían recibido las pacientes (4).

La frecuencia de escalofríos y fiebre en esta investigación fue mucho más alta que en estudios previos. Sin embargo, estos efectos adversos fueron auto-limitados y no necesitaron tratamiento específico. Por lo tanto, las pacientes deben ser informadas que presentaran efectos adversos (en especial escalofríos y fiebre) después de la administración del fármaco durante el periodo post- parto.

Los cambios en la temperatura corporal, y los escalofríos resultantes, asociados al misoprostol son compatibles con los cambios que se producen desde el hipotálamo. Las prostaglandinas están involucradas en los mecanismos endógenos de la fiebre y la prostaglandina E2 es conocida como un inductor de fiebre a través de su interacción con el receptor EP3 (23, 24). Sin embargo, no existe evidencia que las prostaglandinas E1, de las cuales el misoprostol es un análogo, actúe en forma diferente a la prostaglandina E2 (23, 25). De hecho, se ha demostrado que la forma activa del misoprostol, el ácido misoprostólico, se une al receptor EP3 (26).

Una de las fortalezas de la investigación aunque no se contó con un grupo de pacientes tratadas con placebo, es la ausencia de diferencias estadísticamente significativas de las características generales de ambos grupos. Esta evidencia es importante para decidir que el uso de misoprostol sublingual a dosis de 600 mcg puede tener beneficios similares cuando no se puede utilizar la oxitocina intramuscular.

Esta investigación tiene la limitación que no pudo realizarse en forma de doble ciego debido a que no se puede ocultar a los médicos tratantes y a las pacientes el uso de cualquiera de los fármacos. La mayoría de los estudios con misoprostol cuando se comparan con otros fármacos parenterales tienen este mismo problema. Otra limitación del estudio es la estimación de la pérdida sanguínea, ya que se ha descrito que esta puede ser difícil e imprecisa. En varios estudios clínicos la estimación del sangrado por parte del personal que atiende el parto puede subestimar la cantidad de sangre perdida hasta en un 30% (27). También existe la posibilidad de sesgo entre los profesionales que realizaron el estudio, quienes podrían haber prestado mayor atención al grupo de pacientes tratadas con misoprostol, pero esta no parece ser la razón de las diferencias entre los dos grupos. Otros componentes del tratamiento activo (masaje uterino, tracción del cordón y pinzamiento temprano) fueron realizados de forma rutinaria en ambos grupos de estudio. Otro problema de la investigación es la incomodidad para las pacientes de tener 3 tabletas bajo la lengua hasta esperar su disolución.

Se concluye que los resultados de esta investigación demuestran que el misoprostol sublingual disminuye la pérdida sanguínea durante la tercera etapa del parto cuando se usa como agente farmacológico para el manejo activo del alumbramiento. Sin embargo, los efectos adversos que producen son más frecuentes comparados con la oxitocina.

Referencias

1. Quibel T, Ghout I, Goffinet F, Salomon LJ, Fort J, Javoise S, Bussieres L, Aegerter P, Rozenberg P; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Active Management of the Third Stage of Labor With a Combination of Oxytocin and Misoprostol to Prevent Postpartum Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016; 128: 805-11. [PubMed] [Google Scholar]
2. Prata N, Weidert K. Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: current knowledge and implications for health care planning. *Int J Womens Health.* 2016; 8: 341-9. [PubMed] [Google Scholar]
3. Calışkan E, Meydanlı MM, Dilbaz B, Aykan B, Sönmezer M, Haberal A. Is rectal misoprostol really effective in the treatment of third stage of labor? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1038-45. [PubMed] [Google Scholar].
4. Vaid A, Dadhwal V, Mittal S, Deka D, Misra R, Sharma JB, Vimla N. A randomized controlled trial of prophylactic sublingual misoprostol versus intramuscular methyl- ergometrine versus intramuscular 15- methyl PGF2alpha in active management of third stage of labor. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280: 893-7. [PubMed] [Google Scholar]
5. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD000494. [PubMed] [Google Scholar]

6. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, Gelbart BR. A randomised placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105: 971-5. [PubMed] [Google Scholar]
7. Tang OS, Schweer H, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod*. 2009; 24: 1862-9. [PubMed] [Google Scholar]
8. Kaiser J, Royer PA. Profound Hyperthermia After Postpartum Rectal Misoprostol Administration. *Obstet Gynecol*. 2016; 127: 1067-9. [PubMed] [Google Scholar]
9. Aziz S, Kazi S, Haq G, Soomro N. Oral misoprostol versus oxytocin in the management of third stage of labour. *J Pak Med Assoc*. 2014; 64: 428-32. [PubMed] [Google Scholar]
10. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 72-6. [PubMed] [Google Scholar]
11. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2002; 109: 645-50. [PubMed] [Google Scholar]
12. El Sokkary HH. Comparison Between Sublingual and Vaginal Administration of Misoprostol in Management of Missed Abortion. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66: 24-9. [PubMed] [Google Scholar]
13. Mcgee TM, Diplock H, Lucewicz A. Sublingual misoprostol for management of empty sac or missed miscarriage: The first two years' experience at a metropolitan Australian hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016; 56: 414-9. [PubMed] [Google Scholar]
14. Singh G, Radhakrishnan G, Guleria K. Comparison of sublingual misoprostol, intravenous oxytocin, and intravenous methylergometrine in active management of the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 107: 130-4. [PubMed] [Google Scholar]
15. Atukunda EC, Siedner MJ, Obua C, Mugenyi GR, Twagirumukiza M, Agaba AG. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in Uganda: a double-blind randomized non- inferiority trial. *PLoS Med*. 2014; 11: e1001752. [PubMed] [Google Scholar]
16. Tewatia R, Rani S, Srivastav U, Makhija B. Sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in prevention of post-partum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289: 739-42. [PubMed]
17. Chaudhuri P, Biswas J, Mandal A. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in low-risk women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 116: 138-42. [PubMed] [Google Scholar]
18. Bellad MB, Tara D, Ganachari MS, Mallapur MD, Goudar SS, Kodkany BS, Sloan NL, Derman R. Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocin: a double-blind randomised controlled trial. *BJOG*. 2012; 119: 975-82. [PubMed] [Google Scholar]
19. Lam H, Tang OS, Lee CP, Ho PC. A pilot- randomized comparison of sublingual misoprostol with syntometrine on the blood loss in third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83: 647-50. [PubMed] [Google Scholar]

20. Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, Abdel-Aleem H, Cheng L, Hofmeyr G, Lumbiganon P, Unger C, Prendiville W, Pinol A, Elbourne D, El-Refaey H, Schulz K; WHO Collaborative Group To Evaluate Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*. 2001; 358: 689-95. [PubMed] [Google Scholar]
21. Patted SS, Goudar SS, Naik VA, Bellad MB, Edlavitch SA, Kodkany BS, Patel A, Chakraborty H, Derman RJ, Geller SE. Side effects of oral misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: results of a community-based randomised controlled trial in rural India. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22: 24-8. [PubMed] [Google Scholar]
22. León W, Durocher J, Barrera G, Pinto E, Winikoff B. Dose and side effects of sublingual misoprostol for treatment of postpartum hemorrhage: what difference do they make? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12: 65. [PubMed] [Google Scholar]
23. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016; 20: 200. [PubMed] [Google Scholar]
24. Furuyashiki T, Narumiya S. Roles of prostaglandin E receptors in stress responses. *Curr Opin Pharmacol*. 2009; 9: 31-8. [PubMed] [Google Scholar]
25. Ootsuka Y, Blessing WW, Steiner AA, Romanovsky AA. Fever response to intravenous prostaglandin E2 is mediated by the brain but does not require afferent vagal signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 294: R1294-303. [PubMed] [Google Scholar]
26. Vidaeff AC, Ramin SM. Potential biochemical events associated with initiation of labor. *Curr Med Chem*. 2008; 15: 614-9. [PubMed] [Google Scholar]
27. Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 71: 69-70. [PubMed] [Google Scholar]

Notas

Conflictos de interés Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Información adicional

Como citar este artículo: Rondón - Tapia M, Reyna -Villasmil E, Pérez-Rumbo A, Mejia-Montilla J, Reyna- Villasmil N, Torres-Cepeda D. Misoprostol sublingual u oxitocina intramuscular en el manejo activo de la tercera etapa del parto. *Avan Biomed* 2017; 6: 188-96.