

MISOPROSTOL ORAL U OXITOCINA PARA LA EXPULSIÓN DEL FETO MUERTO INTRAUTERINO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE.

Eduardo Reyna-Villasmil, Mery Guerra-Velásquez, Marielys Torres-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla.

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Correspondencia a: Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 0416-2605233. E-mail: sippenbauch@medscape.com

Resumen.

El objetivo fue comparar la efectividad y los efectos adversos del misoprostol oral y la oxitocina para la expulsión del feto muerto intrauterino en el segundo trimestre. Se tomaron 171 embarazadas que fueron sometidas a interrupción del embarazo durante el segundo trimestre debido a muerte fetal intrauterina entre las 13 y 25 semanas de gestación, sin dilatación cervical y en ausencia de contracciones uterinas, 85 fueron manejados con misoprostol y 86 con oxitocina. Se evaluó el intervalo inicio inducción-expulsión, éxito de la inducción y aparición de efectos adversos. El intervalo inicio inducción-expulsión fue significativamente más corto en las pacientes tratadas con misoprostol comparado con aquellas tratadas con oxitocina ($p < 0,05$). Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratadas con misoprostol expulsó exitosa en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento comparado con el grupo de oxitocina ($p < 0,05$). Los efectos adversos fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento. Se concluye que el misoprostol por vía oral es más eficaz que la oxitocina para la expulsión del feto durante el segundo trimestre.

Palabras Claves: Misoprostol, oxitocina, muerte fetal intrauterina, inducción del parto.

Abstract.

Oral misoprostol or oxytocin for the expulsion of the intrauterine dead foetus, in the second trimester.

The objective was to compare the effectiveness and adverse effects of oral misoprostol and oxytocin for pregnancy interruption by intrauterine fetal death in second trimester. One hundred seventy one pregnant women required pregnancy interruption during second trimester for intrauterine fetal death, between 13 and 25 weeks of gestation, without cervical dilatation and uterine contractions, were studied, 85 were managed with misoprostol and 86 with oxytocin. Induction-to-delivery interval, successful induction and adverse effects were evaluated. Induction-to-delivery interval was significantly shorter in patients treated with misoprostol compared with those treated with oxytocin ($p < 0,05$). A significant higher percentage of patients treated with misoprostol successfully delivered within 24 hours to initial treatment compared with oxytocin group ($p < 0,05$). Adverse effects were similar between both treatment groups. It is concluded that orally misoprostol is more effective than oxytocin for fetal expulsion during second trimester.

Key Words: Misoprostol, oxytocin, intrauterine fetal death, labor induction.

INTRODUCCIÓN.

La muerte fetal intrauterina es un problema común en la práctica obstétrica. Esta condición puede estar complicada por problemas psicógenos, infección y coagulopatía de consumo (Jiménez et al. 1968; Chittacharoen et al. 2003). Para los médicos que afrontan la muerte fetal intrauterina el manejo de esta condición presenta múltiples dilemas. Aunque un número significativo de estas pacientes comenzará de manera espontánea el parto en las siguientes semanas, muchas no lo hacen. Más aún, las consecuencias médicas del retraso del parto pueden ser significativas.

Numerosas investigaciones han demostrado que el misoprostol es también una alternativa efectiva para la maduración cervical y la inducción del parto a término (Wing et al. 1995, Ramsey et al. 1996, 2000, Sánchez-Ramos et al. 1997). Una creciente cantidad de artículos ha revelado un papel adicional del misoprostol para la expulsión del feto muerto en

el segundo trimestre del embarazo (Álvarez et al. 1993, Jain et al. 1994, 1996, Herabutya et al. 1998, Scheepers et al. 1999, Dickinson et al. 2000).

Los intervalos administración-expulsión reportados varían substancialmente entre los estudios de 11,3 a 35 horas (Marian-Neto et al. 1986, Álvarez et al. 1993, Jain et al. 1994, 1996, Bugalho et al. 1994, Yapar et al. 1996, Herabutya et al. 1998, Scheepers et al. 1999, Owen et al. 1999, Dickinson et al. 2000, Ramsey et al. 2000). Estos resultados dispares resultan del uso de diferentes esquemas de dosificación y las rutas de administración de misoprostol. Los esquemas reportados de misoprostol varían de 100 mcg cada 12 horas a 400 mcg cada 3 horas. Los esquemas con altas dosis de misoprostol (400 mcg cada 3 horas) producen una disminución en la duración del parto y aumentan el éxito de inducción al compararlos con esquemas de bajas dosis 100 mcg cada 12 horas (Herabutya et al. 1998). Además del esquema de dosificación, la vía

de administración también puede ser una variable importante. Mientras que la administración vaginal parece ser más eficaz que el misoprostol administrado por vía oral en la inducción del parto a término, no está claro cuál es la vía de administración ideal para la expulsión del feto durante el segundo trimestre. La administración oral de misoprostol ofrece disolución rápida de la tableta, absorción eficiente de la droga y alcanza niveles picos entre 12,5 y 60 minutos después de la administración (Zieman et al 1997). En contraste, el misoprostol administrado por vía vaginal alcanza concentraciones pico en forma más lenta, entre 60 y 120 minutos (Owen et al. 1999).

El propósito de este estudio es comparar la efectividad y los efectos adversos del misoprostol oral y la oxitocina para la expulsión del feto muerto intrauterino en el segundo trimestre.

METODOLOGÍA.

El estudio se realizó entre junio 2001 y enero 2005 en el Servicio de Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Se seleccionó una muestra no probabilística de 171 embarazadas que fueron sometidas a interrupción del embarazo durante el segundo trimestre debido a muerte fetal intrauterina, entre las 13 y 25 semanas de gestación, sin dilatación cervical y en ausencia de contracciones uterinas, de las cuales 85 fueron manejados con misoprostol y 86 con oxitocina. La muerte fetal se confirmó por ecografía. Se excluyeron aquellas pacientes con antecedentes de intervenciones uterinas previas e historia materna de hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos usados. El primer grupo de pacientes recibió 400 mcg de misoprostol por vía oral cada 4 horas. Las pacientes que no expulsaron en las siguientes 24 horas se consideraron como inducción fallida y se cambiaron al esquema de oxitocina (Owen et al 1992). Para la comparación se seleccionó a un grupo de pacientes que fueron tratadas con un esquema de oxitocina. Ese segundo grupo de pacientes recibió un esquema de oxitocina que consistió en una infusión inicial de 20 unidades de oxitocina en 500 ml de solución glucosada en 3 horas, seguido por 500 ml de solución glucosada sin oxitocina por 1 hora. La oxitocina en la infusión se aumentaba progresivamente en 15 unidades de oxitocina por solución hasta un máximo de 100 unidades (Marian-Neto et al. 1987, Jain et al. 1994, 1996, Bugalho et al. 1994, Yapar et al. 1996). Las mujeres que no expulsaron en las siguientes 24 horas se consideraron como inducción fallida y fueron tratadas con misoprostol o tratadas nuevamente con un esquema de altas dosis de oxitocina. La progresión del parto fue evaluada por exámenes

cervicales antes de la aplicación del tratamiento con intervalos de 4 horas hasta el parto.

Las pacientes recibieron tratamiento para los efectos adversos sobre la base de sus necesidades. El intervalo inicio inducción-expulsión se definió como el tiempo entre el inicio del tratamiento activo con oxitocina o misoprostol hasta la expulsión del feto. El éxito de la inducción se definió como la expulsión del feto en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento activo. Se definió la fiebre como temperatura corporal de 38 °C o más, después del inicio de la inducción. La hemorragia post parto se definió como pérdida de sangre mayor de 500 ml después de la expulsión del producto de la concepción y se determinó por la recolección de la mayor cantidad posible de sangre, que fue posteriormente cuantificada.

El análisis estadístico se realizó empleando la prueba de Ji cuadrado, *t* de Student y exacta de Fisher. La significancia estadística se consideró como $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de las pacientes. Ambos grupos eran similares en relación con la edad materna, paridad, edad gestacional y dilatación cervical inicial.

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes.

| | Grupo misoprostol (n = 85) | Grupo oxitocina (n = 86) |
|----------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Edad materna, años | 27,1 +/- 6,1 | 26,5 +/- 5,9 |
| Peso, kg | 74,68 +/- 8,53 | 75,72 +/- 5,39 |
| Talla, cm | 164,27 +/- 6,25 | 165,18 +/- 8,45 |
| Paridad | 1,1 +/- 1,2 | 1,4 +/- 1,1 |
| Edad gestacional, semanas | 17,3 +/- 2,6 | 18,1 +/- 3,4 |
| Dilatación cervical, centímetros | 1,18 +/- 0,93 | 1,05 +/- 0,46 |

El tiempo entre el inicio del tratamiento y la expulsión (promedio +/- desviación estándar) fue significativamente más corto en las pacientes tratadas con misoprostol (15,2 +/- 6,7 horas) comparado con aquellas tratadas con oxitocina (21,7 +/- 11,0 horas, $p < 0,05$). Además, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratadas con misoprostol expulsó exitosamente en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento comparado con el grupo de oxitocina (88,2% comparado con 61,6%; $p < 0,05$).

Tabla 2. Complicaciones.

| n (%) | Grupo misoprostol (n = 85) | Grupo oxitocina (n = 86) |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------|
| Retención placentaria | 43 (50,6) | 45 (52,3) |
| Hemorragia post-parto | 12 (14,1) | 16 (18,6) |
| Efectos adversos | | |
| Diarrea | 21 (24,7) | 0 (0) |
| Nauseas | 18 (21,2) | 18 (21,6) |
| Vómitos | 16 (18,8) | 13 (15,1) |
| Fiebre | 16 (18,8) | 7 (8,1) |

Todas las pacientes de ambos grupos expulsaron en las 48 horas siguientes al inicio de la inducción. La retención de placenta y la pérdida de sangre no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos tratados con misoprostol y oxitocina, respectivamente (tabla 2). En forma similar, los efectos adversos fueron comparables entre ambos grupos de tratamiento.

DISCUSIÓN

El uso de prostaglandinas en obstetricia para la culminación del embarazo ha sufrido una rápida evolución (Miquilena et al. 1976, Zapata et al. 1985, Agüero 1996, Ramin et al. 2002). El misoprostol es un potente agente uterotónico el cual es altamente eficaz para la inducción del parto (Wing et al. 1995, Agüero 1996, Ramsey et al. 1996, 2000, Sánchez-Ramos et al. 1997). La utilidad de misoprostol para la expulsión del feto en el segundo trimestre del embarazo fue inicialmente descrito por Jain et al. en 1994. Ese estudio comparó la eficacia de 200 mcg de misoprostol administrado cada 12 horas por vía vaginal con un esquema con una PGE₂ (20 mg por vía vaginal cada 4 horas). Describieron intervalos de inducción expulsión y tasas de éxitos a las 24 horas similares entre el grupo tratado con misoprostol y el grupo tratado con PGE₂; sin embargo, los efectos adversos reportados (vómitos, diarrea, fiebre) fueron significativamente menores con misoprostol (Jain et al. 1994). Otros autores, sin embargo, han reportado resultados variables con este esquema de dosificación (Herabutya et al. 1998; Owen et al. 1999). Varias investigaciones recientes han sugerido que los esquemas con altas dosis de misoprostol pueden ser eficaces (Miquilena et al. 1976, Herabutya et al. 1998, Dickinson et al. 2000, Ramsey et al. 2000). Dickinson et al. (2000) realizaron un estudio clínico prospectivo al azar evaluando varios esquemas de dosificación con

misoprostol vaginal y demostraron que los esquemas de altas dosis (400 mcg cada 6 horas) resultan en una reducción significativa del promedio del intervalo inicio inducción-expulsión (13,95 horas), y un mayor porcentaje de pacientes que expulsaban en las siguientes 24 horas (92,5%) comparado con esquemas de dosificación menores (200 mcg cada 6 horas) (18,2 horas y 59%, respectivamente). Herabutya et al. (1998) en su estudio de 150 pacientes sometidas a interrupción del embarazo en el segundo trimestre, también describieron que un esquema de misoprostol vaginal de 600 mcg cada 12 horas era superior al esquema de dosificación menor (200 y 400 mcg cada 12 horas. Concomitantemente con el aumento de la eficacia esta el incremento de los efectos adversos reportados, principalmente vómitos (4-20%) y diarrea (0-22%).

El misoprostol oral ofrece la ventaja de la rápida disolución de la tableta, absorción eficiente de la droga y facilidad de administración. Los resultados de la investigación demuestran que el misoprostol administrado por vía oral es eficaz para la expulsión del feto muerto durante el segundo trimestre. Tanto el tiempo de expulsión como la tasa éxito de la inducción en las siguientes 24 horas apoyan los datos de investigaciones previas que usaron esquemas de dosificación similares administrados por vía vaginal (Scheepers et al. 1999, Ramin et al. 2002). Como el misoprostol administrado por vía oral alcanza concentraciones séricas mayores que las conseguidas con la administración vaginal, existe el riesgo potencial de incremento de los efectos adversos cuando el misoprostol se administra por vía oral (Zieman et al. 1997, Ramin et al. 2002). Aunque las nauseas, diarrea y fiebre se describen en algunas mujeres tratadas con misoprostol por vía oral, la incidencia de efectos adversos es similar a los reportados con el uso de misoprostol administrado por vía vaginal. Se especula que la administración oral de misoprostol tiene efectos sistémicos que estimulan la contracción generalizada del músculo liso, especialmente en el tracto gastrointestinal. La eficacia de la administración vaginal de misoprostol puede ser debida a su efecto local (Ramin et al. 2002).

CONCLUSIONES.

El misoprostol ofrece un tratamiento alternativo en el manejo de la muerte fetal intrauterina, en vez que esperar el parto en forma espontánea. Es fácil de usar y puede ser almacenado a temperatura ambiente, a diferencia de otras prostaglandinas. Los resultados de la investigación sugieren que el misoprostol por vía oral es más eficaz que la oxitocina para la expulsión del feto durante el segundo trimestre relacionado con una disminución

del intervalo inicio inducción-expulsión y al mayor porcentaje de pacientes que expulsan en las siguientes 24 horas. Mientras que los efectos adversos parecen ser más comunes con el misoprostol que con la oxitocina.

REFERENCIAS.

Agüero O. 1996. Uso de misoprostol en obstetricia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 56: 67-74.

Álvarez J, Segarra V, Araujo E. 1993. Interrupción de embarazos menores de 22 semanas, comparación entre uso de laminaria, laminaria mas misoprostol y misoprostol. *Gac Med Caracas.* 101: 136-141.

Bugvalho A, Bique C, Machungo F et al. 1994. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 171: 538B541.

Chittachoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. 2003. A randomised trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in case of fetal death. *Obstet Gynecol.* 101: 70-73.

Dickinson J, Evans S. 2000. The optimization of intravaginal misoprostol dosing in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol.* 182: S36.

Herabutya Y, Prasertsawat P. 1998. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. *Int J Gynecol Obstet.* 60: 161-165.

Jain J, Mishell D. 1994. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E₂ for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med.* 331: 290-293.

Jain J, Mishell D. 1996. A comparison of misoprostol with and without laminaria tents for induction of second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 175: 173-177.

Jimenez J, Pritchard J. 1968. Pathogenesis and treatment of coagulation defects resulting from fetal death. *Obstet Gynecol.* 32: 449-453.

Marian-Neto C, Leao E, Barreto M, Kenj G, Aquino M, Tuffi V. 1987. Use of misoprostol for induction of intrauterine fetal death. *Rev Paul Med.* 105: 325-328.

Miquilena de Moreno E, Moreno Guarache L. 1976. Eficacia de la solución de cloruro de sodio al 20%, de la solución de sorbitol al 50% y de la prostaglandina F₂ alfa utilizadas por vía intraamniótica en la interrupción del embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 36: 55-80.

Owen J, Hauth J, Winkler C et al. 1992. Midtrimester pregnancy termination: A randomized trial of prostaglandin E₂ versus concentrated oxytocin. *Am J Obstet Gynecol.* 167: 1112-1116.

Owen J, Hauth J. 1999. Vaginal misoprostol vs. concentrated oxytocin plus low-dose prostaglandin E₂ for second trimester pregnancy termination. *J Matern Fetal Med.* 8: 48-50.

Ramin K, Ogburn P, Danilenko D et al. 2002. High-Dose Oral Misoprostol for Mid-Trimester Pregnancy Interruption. *Gynecol Obstet Invest.* 54: 176-179.

Ramsey P, Ramin K. 1996. Misoprostol, a prostaglandin E₁ analog, for prelabour ripening of the unfavourable uterine cervix. *Fetal Matern Med Rev.* 8: 217-227.

Ramsey P, Ramin K, Ramin S. 2000. Labor induction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 12: 463-473.

Ramsey P, Owen J. 2000. Midtrimester cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol.* 43: 495-512.

Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Wears R et al. 1997. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 89: 633-642.

Scheepers H, Van Erp E, Van de Bergh A. 1999. Use of misoprostol in first and second trimester abortion: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 54: 592-600.

Wing D, Rahall A, Jones M et al. 1995. Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 172: 1811-1816.

Yapar E, Senoz S, Urkurtur M et al. 1996. Second trimester pregnancy termination including fetal death: Comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol.* 69: 97-102.

Zapata L, Zinghelboim I, Saulny de Jorges J et al. 1985. Experiencia preeliminar con prostaglandinas intramuscular. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 45: 28-31.

Zieman M, Fong S, Benowitz N et al. 1997. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 90: 88-92.

MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.

**Apartado 870.
Mérida.
Venezuela.**