



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

ESTUDIO EXPERIMENTAL

INDUCCIÓN ELECTIVA AMBULATORIA DEL TRABAJO DE PARTO CON MISOPROSTOL EN PACIENTES DE BAJO RIESGO: ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO

ELECTIVE AMBULATORY LABOR INDUCTION WITH MISOPROSTOL IN LOW RISK OBSTETRICAL PATIENTS: A CONTROLLED CLINICAL TRIAL

*Orlando Borré Arrieta, M.D.**, *Benjamín Rodríguez Yances, M.D.***, *William Angarita Peñaranda, M.D.****, *Antonio Chamat Barrios, M.D*****, *Édgar Gómez Rhenals, M.D.*****

Recibido: junio 18/2004 – Revisado: junio 22/2004 – Aceptado: junio 25/2004

RESUMEN

Introducción: la inducción electiva permite al obstetra intervenir en el embarazo a término de bajo riesgo, y tratar de disminuir potenciales efectos adversos y la ansiedad materna que puedan complicar el embarazo. El objetivo de esta investigación es determinar la seguridad y eficacia del misoprostol en la inducción electiva ambulatoria del trabajo de parto en pacientes con embarazo a término de bajo riesgo que acuden a la ESE, Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena, Colombia.

Metodología: se realizó un ensayo clínico con asignación aleatoria y controlado con placebo en pacientes embarazadas a término de bajo riesgo, que consultaron a la ESE en el período comprendido entre el 1 mayo de 2002 y el 1 de marzo de 2004; aquellas que cumplieron con los criterios de selección fueron distribuidas en tres grupos para recibir misoprostol hospitalario, ambulatorio y placebo. Los resultados se analizaron con ANOVA de dos

vías para las variables continuas y Chi cuadrado en variables cualitativas.

Resultados: ingresaron 20 pacientes en el grupo hospitalario, 20 en el grupo ambulatorio y seis en el grupo placebo. Hubo un menor tiempo en el inicio del trabajo de parto en el grupo de misoprostol ambulatorio. La incidencia de efectos adversos no fue relevante en los tres grupos.

Conclusión: el misoprostol utilizado en la inducción electiva ambulatoria del parto es seguro y eficaz.

Palabras clave: misoprostol, inducción, ambulatoria, electiva.

SUMMARY

Introduction: the elective induction of labor in low risk patients allows the obstetrician to potentially decrease adverse effects caused by maternal anxiety at the end of the pregnancy. The objective of this investigation is to determine the security and effectiveness of the misoprostol in the ambulatory elective induction of labor in low risk patients with term pregnancies attending the Clinical Maternity Rafael Calvo in Cartagena, Colombia.

Methodology: a randomized controlled trial with placebo was done in low risk term pregnant

* Ginecólogo Obstetra, Profesor Titular, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Cartagena, Bolívar, Colombia.

** Ginecólogo Obstetra, Profesor asociado.

*** Ginecólogo Obstetra, Candidato a Magister.

**** Residente III, Ginecología y Obstetricia.

patients that consulted to the Maternity from May 1st 2002 to the end of March of 2004. Patients were distributed in 3 groups: in patient misoprostol, ambulatory misoprostol, and placebo. Data was analyzed using two-way ANOVA and Chi square.

Results: 20 patients were assigned to the in-patient group, 20 to the out-patient group, and 6 patients in the placebo group. There was a shorter time interval to initiate labor in the group of ambulatory misoprostol. Adverse effects were no different in the three groups.

Conclusion: misoprostol used in ambulatory elective induction of labor is safe and effective.

Key words: misoprostol, induction, ambulatory, elective.

INTRODUCCIÓN

En el embarazo a término de bajo riesgo el obstetra puede enfrentar circunstancias que ameritan la inducción del trabajo de parto como lumbalgias marcadas, pubalgias, ansiedad, dificultad en la deambulación, insomnio, riesgos perinatales del embarazo en vía de prolongación, dificultad respiratoria, presión psicológica del núcleo familiar, que disminuyen la calidad de vida del paciente y afectan la interrelación con el médico, además de los motivos circunstanciales del obstetra por planificación de la actividad profesional. La inducción del parto muchas veces se dificulta por la presencia de cuello uterino desfavorable, lo cual pronostica que el nacimiento probablemente tardará varios días, y en una paciente hospitalizada después de 24 horas sin respuesta desencadenará preocupación para la misma y sus familiares.

Un estudio previo con dosis ascendentes de misoprostol (25 - 100 μ g) demostró seguridad y eficacia en la inducción del parto, sin implicaciones perinatales adversas en pacientes de alto riesgo obstétrico con APGAR \geq 7 en todos los recién nacidos.¹ Otros trabajos han mostrado al misoprostol intravaginal como un método seguro y eficaz para la inducción del parto en pacientes hospitalizadas, con disminución en la tasa de cesáreas al compararlo con la inducción oxitócica.

La inducción ambulatoria del trabajo de parto con misoprostol en pacientes de bajo riesgo obstétrico se presenta como un método alternativo, ya que hasta el momento localmente no hay estudios publicados sobre el tema. Esta intervención podría disminuir la tensión psicoafectiva de la paciente, familiares y del médico tratante, e inclusive reducir los costos hospitalarios, el índice de cesáreas y los riesgos potenciales de la prolongación del embarazo.

El objetivo de este trabajo es determinar la seguridad y eficacia del misoprostol en la inducción electiva ambulatoria del trabajo de parto (desde el inicio de la inducción hasta el comienzo de la fase activa), en pacientes con embarazo a término de bajo riesgo que acuden a la ESE, Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado, aprobado por el Centro de Investigaciones de la Universidad de Cartagena y el Comité de Ética de la Universidad de Cartagena y de la ESE Clínica Maternidad Rafael Calvo. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado, previa lectura y explicación del procedimiento para realizar, cumpliendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki.

Población y lugar

Las pacientes del estudio se tomaron de la población que consultó a la ESE Clínica Maternidad Rafael Calvo, una institución de referencia de 2° nivel que atiende población pobre perteneciente al régimen subsidiado y población no asegurada, que cumplieron los criterios de selección en el período comprendido entre el 1 de mayo de 2002 y el 1 de marzo de 2004.

Criterios de inclusión

1. Embarazo a término comprobado por ecografía, fecha de última regla confiable y altura uterina.
2. Ausencia de patología médica u obstétrica.

3. Bienestar fetal comprobado por ecografía y monitoreo electrónico fetal.
4. Aprobación por parte de la paciente para ingresar al estudio.
5. Paciente de fácil seguimiento.

Criterios de exclusión

1. Antecedentes de cirugía uterina.
2. Antecedentes de asma.
3. Examen vaginal con lubricante previo al inicio de la inducción de parto.
4. Contracciones uterinas regulares y espontáneas, igual o mayor de dos en diez minutos.
5. Grandes múltiparas (cuatro o más partos).

Procedimiento

Las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron invitadas a participar. Se les dio el consentimiento informado para su lectura y se les aclaró cualquier duda. Una vez firmado, se distribuyeron en tres grupos por medio de un programa de asignación aleatoria por computador: grupo A (misoprostol ambulatorio), grupo B (misoprostol en hospitalizadas) o grupo C (placebo ambulatorio).

A las pacientes asignadas al grupo de misoprostol se les colocó bajo visión directa del cérvix, $\frac{1}{8}$ de tableta (aproximadamente 25 μg) en el canal endocervical y $\frac{1}{4}$ de tableta (aproximadamente 50 μg) intravaginales profundas cada cuatro horas por dos dosis, aplicadas en las ambulatorias por la misma paciente y en las hospitalizadas por el médico hasta obtener contracciones uterinas regulares de tres en diez minutos. Si luego de doce horas de iniciada la inducción con misoprostol no se lograba trabajo de parto activo se suspendía el intento y se reiniciaba al día siguiente con igual esquema hasta completar tres días, cuando se consideraba inducción fallida. Al grupo placebo se le aplicó en la vagina una dosis de aspartame por el médico y dos dosis sucesivas cada cuatro horas aplicadas en la vagina por la paciente y se revaloró cada 24 horas por dos días y posteriormente si no iniciaba trabajo de parto, se empezaba la inducción del mismo.

Las pacientes recibieron instrucciones sobre la colocación del medicamento, el inicio de las

contracciones del trabajo de parto y su control; además, información sobre situaciones que ameritan consulta de urgencia al hospital como salida de líquido amniótico, sangrado, contracciones uterinas ≥ 3 en diez minutos. Este mismo asesoramiento se hace con las pacientes normales en su último control prenatal.

Las pacientes fueron controladas por residentes de obstetricia y ginecología y docentes del grupo investigativo hasta el inicio de la fase activa del trabajo de parto, posteriormente fueron controladas por el grupo médico de turno.

Desenlaces a medir

Las variables incluidas en el estudio fueron: edad materna, gravidez, edad gestacional, índice de Bishop, tiempo desde el inicio de la inducción hasta el comienzo del trabajo de parto activo (en minutos), efectos colaterales (taquisistolia, hiperestimulación), número de dosis del medicamento utilizado, frecuencia cardíaca fetal por monitorización electrónica previa al inicio de la inducción y clínica al comienzo del trabajo de parto activo, confiabilidad en la autoevaluación materna para la valoración de las contracciones uterinas reconfirmadas por el obstetra, y la aceptación de la paciente en la vía de aplicación del medicamento.

La taquisistolia se define como seis o más contracciones en diez minutos durante dos períodos consecutivos de diez minutos y la hiperestimulación como la presencia de taquisistolia acompañada de alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, como bradicardia y desaceleraciones variables severas.^{2, 3}

Para las monitorizaciones se utilizó un monitor electrónico Nicolet con traductor Doppler de 1.5MHz y Doppler fetal Corometrics Medical Systems modelos 145 y 147 respectivamente. Para las ecografías se empleó un ecógrafo Medison Digital Sonanc 5500.

Recolección de los datos y análisis estadístico

Para la recolección de los datos se tomó un formulario diseñado y validado para tal fin, el cual fue

diligenciado por el personal médico encargado de la atención de la paciente.

El cálculo de la muestra se hizo teniendo en cuenta una Eta cuadrada (η^2) de 0,20; un α de 0,05 y un poder del 80%.

Para el análisis estadístico se utilizó Anova de 2 vías para las variables continuas y Chi cuadrado en variables cualitativas. El software utilizado para este fin fue EPI INFO 2002. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Los datos obtenidos se analizaron con la asesoría de la sección de Bioestadística del Departamento de Medicina Social de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

RESULTADOS

El estudio lo integraron 47 pacientes seleccionadas en forma consecutiva por conveniencia, a las que se les practicó inducción electiva durante el período del estudio; una de ellas, perteneciente al grupo placebo, no regresó a los controles por lo cual fue excluida de la muestra y se conformaron grupos de 20 pacientes para manejo ambulatorio y hospitalizado, y seis para grupo placebo.

El grupo de investigadores decidió suspender la asignación de pacientes al grupo placebo por considerar que la diferencia de inicio del trabajo de parto fue excesivamente prolongada, generando ansiedad e incomodidad en las pacientes.

Las características demográficas fueron similares en los tres grupos (**tabla 1**). El índice de Bishop no presentó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (**gráfica 1**).

Se comparó el tiempo de inicio de las contracciones uterinas de cada grupo (**tabla 2**) y se encontró diferencia significativa: ambulatorio: $366,5 \pm 275,8$ min vs hospitalario: $460,0 \pm 380,4$ min vs placebo: $4,320 \pm 780$ min ($p < 0,001$).

Todas las pacientes manejadas ambulatoriamente fueron instruidas y educadas sobre la autoevaluación de las contracciones uterinas y características del trabajo de parto activo; una vez consultaron para la evaluación médica se encontró que los hallazgos clínicos correspondían con los descritos por la paciente (**tabla 2**).

La incidencia de taquisistolia fue menor en el grupo de misoprostol ambulatorio comparado con el hospitalario (5 vs 15%), sin diferencias estadísticas significativas (**gráfica 2**).

DISCUSIÓN

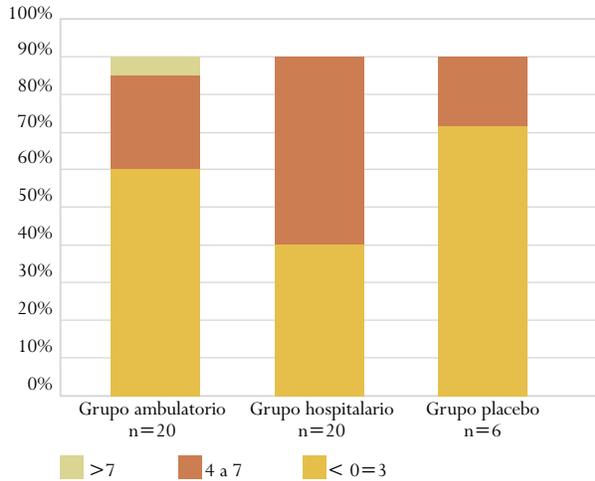
Múltiples trabajos han evaluado la eficacia del misoprostol en la inducción del parto incluyendo pacientes con cuello uterino desfavorable con resultados perinatales satisfactorios.⁴⁻⁸ Edwards y cols.⁹ en un estudio con 29 pacientes, asignaron quince para recibir 200 μg de misoprostol y catorce placebo de manera pareada. El grupo con misoprostol

Tabla 1. Características demográficas

Característica	Grupo ambulatorio (n=20)	Grupo hospitalizado (n=20)	Grupo placebo (n=6)
Edad materna (años)	23,1 \pm 4,8	21,1 \pm 5,0	20,8 \pm 4,7
Gravidez	2,2 \pm 1,4	2,3 \pm 1,4	2,1 \pm 1,4
Edad gestacional (semanas)	40,2 \pm 0,9	40,2 \pm 1,3	39,5 \pm 1,7
Paridad	0,8 \pm 1,2	0,8 \pm 1,0	0,8 \pm 1,2
Cervicometría TV (mm)	29,4 \pm 8,9	30,4 \pm 5,9	34,2 \pm 9,2
Peso del RN (g)	3.190 \pm 264,3	3.180 \pm 373,9	3.183 \pm 479,2

Datos mostrados como media \pm desviación estándar.

TV: ecografía transvaginal.



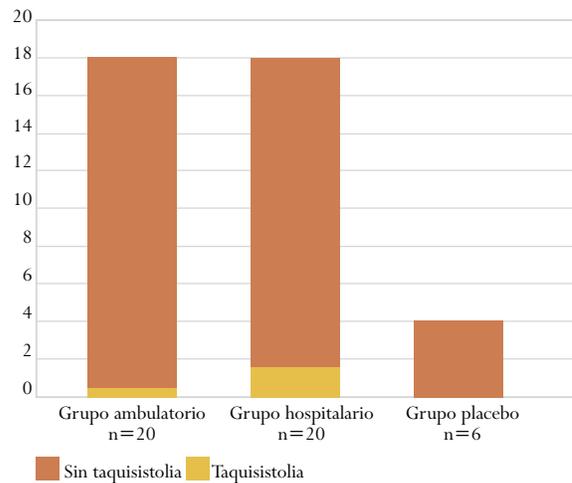
Gráfica 1. Índice de Bishop de las pacientes en el Estudio de Evaluación de la Eficacia y Seguridad del Misoprostol en La Clínica Rafael Calvo de Cartagena Colombia 2002 – 2004 Ensayo Clínico Controlado.

experimentó trabajo de parto con intervalos más breves hasta el final del mismo; sin embargo, la incidencia de taquisistolia e hiperestimulación fue mucho mayor en este grupo que en el de placebo. A diferencia de nuestro estudio, donde los efectos colaterales no fueron significativos, esto posiblemente fue debido al uso de una menor dosis del medicamento. Ascher-Walsh y cols.¹⁰ también valoraron el uso ambulatorio del misoprostol a una dosis de 100 y 200 μg en 30 pacientes con embarazos prolongados, encontrando que la dosis oral única de este fármaco disminuyó de manera exitosa y segura

el tiempo del parto. No es posible comparar estos datos con los nuestros debido a que las dosis y vías de administración fueron diferentes, dado que se trató de embarazos prolongados.

En este ensayo clínico en todas las pacientes se tuvo la certeza de que se trataba de embarazos a término de bajo riesgo, ya que las de alto riesgo no pueden ser manejadas en forma ambulatoria. Más aún, la literatura no reporta este tipo de inducción en bajo riesgo, de ahí lo novedoso de esta investigación.

Nuestros resultados mostraron que un 73% de los casos con misoprostol (ambulatorio y hospitalizados) iniciaron trabajo de parto en las primeras



Gráfica 2. Incidencia de taquisistolia.

Tabla 2. Características de la inducción del parto

Característica	Grupo ambulatorio (n=20)	Grupo hospitalizado (n=20)	Grupo placebo (n=6)	p
Tiempo de inicio de trabajo de parto (min)	366,7 \pm 275,1	460 \pm 380,4	4,320 \pm 780	0,001
Cesárea	3(15%)	6(30%)	0	NS
Concordancia contractilidad P/M	20(100%)	20(100%)	6(100%)	NS
Líquido amniótico meconiado	4(20%)	5(25%)	1(16%)	NS

Datos mostrados como media \pm desviación estándar
NS: no significativo

doce horas y el 65% lo hicieron en las primeras ocho; todas las pacientes del grupo placebo empezaron su trabajo de parto después de doce horas. Otros estudios muestran que el 37,6% de las pacientes con misoprostol comenzaron su trabajo de parto en las primeras doce horas y el 68,1% antes de las 24 horas.¹¹

En un metanálisis que incluye 44 estudios realizados desde 1992 se halló el doble de probabilidades de experimentar taquisistolia comparado con placebo, presentando un estrecho vínculo entre la incidencia de estos trastornos y las dosis administradas.¹¹ En nuestras pacientes este hallazgo no fue estadísticamente significativo y los pocos casos presentados no pueden atribuirse al número de dosis. En el presente estudio la incidencia de taquisistolia fue baja; esto tal vez se explica por las dosis bajas utilizadas en la primera aplicación endocervical, que provocaría maduración cervical y el inicio temprano de una fase latente de trabajo de parto. Las dosis siguientes reforzarían la actividad uterina preexistente en un cérvix más favorable.

Los resultados encontrados con relación a la vía del parto indican que en esta serie las pacientes hospitalizadas tendrían el doble de riesgo de ser sometidas a cesárea que las ambulatorias, el intervalo de confianza (0,14 - 1,72) establece que dichos resultados no son significativos. Esto podría sugerir una tendencia por parte del obstetra de tomar la decisión de hacer una cesárea innecesaria en las pacientes bajo control directo presionado por situaciones no médicas, lo cual pone en evidencia la necesidad de más ensayos clínicos. Esto concuerda con lo observado por otros investigadores.^{12,13}

Algunos autores reportaron que las alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal en pacientes inducidas con misoprostol fueron similares con el grupo placebo;^{12,13} esta es una de las causas por la cual fueron sometidas a cesárea. Nosotros no hallamos alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal durante el inicio del trabajo de parto.

Se corroboró la total concordancia de la autoevaluación materna de la actividad uterina con la encontrada por el médico, resultado de una adecuada

educación a la paciente. Esta circunstancia facilitaría el uso ambulatorio de este medicamento.

Al momento del diseño del proyecto había pocos trabajos sobre la inducción electiva ambulatoria con misoprostol;¹⁴ el presente estudio muestra que el uso de misoprostol para la inducción electiva ambulatoria de trabajo de parto es segura y eficaz, logra en un menor tiempo el inicio de la contractilidad uterina sin efectos adversos considerables. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos multicéntricos con un mayor número de pacientes para determinar la validación de los beneficios del uso ambulatorio del misoprostol en la inducción electiva ambulatoria del trabajo de parto.

REFERENCIAS

1. Borré O, Rodríguez B, Mendivil C, Angarita W, Borré J. Inducción del trabajo de parto con Misoprostol vs. Oxitocina. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2000;51:7-11.
2. Magann EF, Perry KG Jr, Dockery JR Jr, Bass JD, Chauhan SP, Morrison JC. Cervical ripening before medical induction of labor: a comparison of prostaglandin E₂, estradiol and oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1702-8.
3. Kramer RL, Gilson GJ, Morrison DS, Martin D, Gonzales JL, Qualls CR. A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy. *Obstet Gynecol* 1997;89:387-91.
4. Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Wears R, Delke I, Gaudier F. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997;89:633-42.
5. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1804-10.
6. Fletcher H, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Simeon D, Brown D. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. *Obstet Gynecol* 1994;83:244-7.
7. Lemancewicz A, Urban R, Skotnicki M, Karpiuk A, Urban J. Uterine and fetal Doppler flow changes after misoprostol and oxytocin therapy for induction of labor in post-term pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;67:139-45.

8. Thomas N, Longo S, Rumney P, Nageotte M, Asrat T. Intravaginal misoprostol in prelabor rupture of membrane. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:S136.
9. Edwards M, Adair D, Vice J, Weeks J, Poole C, Lewis D. Outpatient postdate pregnancy management with misoprostol. A randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:S94.
10. Ascher-Wash C, Burke B, Baxi L. Outpatient management of prolonged pregnancy with misoprostol; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:S20.
11. Sánchez-Ramos L, Kaunitz A. Misoprostol para la maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto: revisión sistemática de las publicaciones. En: Pitkin R, Scott J. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas*. Pensilvania: Mc Graw Hill interamericana; 2000. p. 489-500.
12. Keirse M. Prostaglandins in preinduction cervical ripening; meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993;38(Suppl 1):89-100.
13. Gilson GJ, Izquierdo LA, Chatterjee MS, Curet LB, Qualls CR. Prevention of cesarean section. Does intracervical dinoprostone work? *West J Med* 1993;159:149-52.
14. Stitely ML, Browning J, Fowler M, Gendron RT, Gherman RB. Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 2001;97:325-6.