

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBEN DARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**Tesis monográfica para optar al título de especialista en
Ginecología y Obstetricia**

**Efectividad del misoprostol en forma de gel versus misoprostol en tableta por vía vaginal
para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto en mujeres con embarazos
entre 37 a 41 semanas ingresadas al servicio de alto riesgo obstétrico en el hospital Alemán
Nicaragüense Agosto a Octubre del 2018.**

Autor:

Dr. José Benito Flores Jarquín

Tutor:

Dra. Nubia María Fuentes Sarria

Especialista en Gineco-Obstetricia

Salud Sexual y Reproductiva

8 de marzo de 2019

Dedicatoria

A Dios, a El encomendé mi camino, en El confié y El hizo.

A mi familia, quienes por ellos soy quien soy.

A mi madre, por su amor incondicional y dedicación sin igual.

A mi padre, digno ejemplo a seguir.

Contenido

Resumen.....	2
Introducción	3
Antecedentes	5
Justificación	7
Objetivos	9
Hipótesis	10
Marco teórico	11
Objetivos de la inducción	12
Indicaciones de la inducción	13
Contraindicaciones para la inducción	13
Riesgos de la inducción.....	14
Misoprostol.....	16
Historia	16
Aplicación clínica	18
Efectos del Misoprostol	21
Dosis del Misoprostol	22
Reacciones adversas y complicaciones	24
Diseño metodológico	28
Operacionalización de las variables.....	38
Resultados	44
Análisis de resultados	47
Conclusiones	56
Recomendaciones	57
Referencias Bibliográfica	58
Anexos.....	60

Resumen

En el período de agosto a octubre del 2018, se realizó un estudio tipo ensayo clínico, en el servicio de Obstetricia del hospital Alemán Nicaragüense, para evaluar el grado de efectividad que tiene la tableta de Misoprostol de 200 microgramos que es para uso oral para madurar el cérvix e inducir el trabajo de parto cuando se administra vía vaginal en forma de gel elaborado de forma artesanal. Para el análisis de los resultados la muestra que fue un total de 90 pacientes, se dividió en dos grupos, el primer grupo o de estudio se conformó por 45 pacientes que recibieron Misoprostol en forma de gel y el segundo grupo o de control también fue conformada por 45 pacientes y recibieron el Misoprostol vía vaginal de la forma convencional que se realiza a nivel hospitalario. Entre los principales hallazgos del estudio se observó que no hubo diferencia en cuanto a la edad, número de gestas, edad gestacional y los grupos de estudio, aunque las adolescentes primigestas fue el grupo que más predominó en las pacientes del estudio, siendo la enfermedad hipertensiva y el embarazo mayor de 40 semanas las principales indicaciones para inducir el trabajo de parto. La mayoría de las pacientes respondieron a la inducción en las primeras 12 horas logrando el parto vaginal en las primeras 24 horas, observando que un mayor porcentaje con una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de pacientes que recibieron la tableta en forma de gel. La dosis requerida en la mayoría de las pacientes fue de una a dos dosis con un porcentaje mayor en el grupo de estudio. Las pacientes que fueron inducidas con Misoprostol en forma de gel tuvieron menor riesgo de presentar eventos adversos como hiperdinamia uterina asociada a pérdida del bienestar fetal, así también menor riesgo de rotura uterina, menor uso de oxitocina durante el trabajo de parto.

Introducción

Cuando se comparan fármacos utilizados para la finalización de embarazos de término sea con feto vivo o muerto al igual que las diferentes vías de administración, el misoprostol administrado por vía vaginal resulta ser la forma más efectiva para lograr el parto vaginal antes de las 24 horas. A pesar de ello, se ha demostrado en muchos estudios que el misoprostol vaginal tiene el mayor riesgo de producir hiperestimulación uterina con o sin alteración de la frecuencia cardíaca fetal, mayor frecuencia de meconio y mayor índice de cesárea cuando se compara con la vía oral o sublingual. (Hofmeyr, 2004), (Muzoncini, 2007)

Han transcurrido seis años desde que se incorporó el uso de misoprostol para la inducción del trabajo de parto por el Ministerio Nacional de Salud, sin embargo se debe considerar el hecho que únicamente se dispone de presentaciones comerciales de misoprostol para la vía oral de 200 microgramos. (MINSA, 2018). Tener que dividir estas tabletas en partes iguales, para la obtención de dosis de 25 o 50 microgramos, puede representar además de una dificultad práctica, un riesgo mayor de presentar eventos adversos como la hiperestimulación uterina, pérdida del bienestar fetal cuando las dosis administradas son mayores que las esperadas o también un mayor número de embarazos que requieran de oxitocina o inducciones fallidas cuando las dosis administradas son menores que las requeridas. Estos eventos adversos que se presentan con una mayor frecuencia con la administración por vía vaginal también incrementan de una u otra forma el índice de cesárea. (FLASOG, 2013), (Aragón, 2017)

En el hospital Alemán Nicaragüense la cuarta parte de los embarazos de término tienen indicación y criterios clínicos para inducción del parto con misoprostol por presentar un score de Bishop desfavorable y una cuarta parte de ellas terminan en cesárea.

La finalidad de éste estudio es buscar alternativas que sean de utilidad para mejorar los resultados maternos y perinatales al administrar por vía vaginal las tabletas de Misoprostol de 200 microgramos que fueron elaboradas para uso oral, ya que si bien es cierto numerosos metaanálisis han demostrado que el Misoprostol por vía vaginal resulta ser la forma más efectiva para lograr un parto vaginal en el lapso de 24 horas de inducción estos mismos estudios también han demostrado una mayor frecuencia de complicaciones como son la hiperestimulación uterina con o sin alteración de la frecuencia cardíaca fetal así también un mayor número de cesáreas al compararla con otras prostaglandinas u con otras vías de administración.

Para tratar de dar salida a esta problemática se elaboró una mejor forma de administrar de la tableta de Misoprostol a nivel vaginal como es en forma de gel conteniendo el principio activo con la misma dosis de 25 a 50 microgramos pero con una mayor seguridad de estar colocando en el fondo de saco vaginal la dosis adecuada lo que no sucede con la forma convencional de administración.

Por lo antes expuesto el planteamiento del problema es el siguiente:

¿Cuál es la efectividad del misoprostol en forma de gel versus tabletas administrado por vía vaginal para la maduración cervical e inducción del parto en mujeres con embarazos entre 37 a 41 semanas de gestación ingresadas en sala de alto riesgo obstétrico del hospital Alemán Nicaragüense en el período comprendido de Agosto a Octubre 2018?

Antecedentes

Carlan y Bouldin (1997) estudiaron un total de 467 pacientes divididas en dos grupos induciendo una parte con misoprostol en tableta y otra con misoprostol en gel. El gel fue elaborado en la sala de anteparto inmediatamente antes de usarlo disolviendo la tableta en un mililitro de solución salina y mezclándolo con cuatro mililitros de gel de hidroxietilcelulosa. La incidencia de taquisistolia e hiperestimulación uterina (15.8% versus 7.7%) fue mayor en el grupo de uso de tableta que en el grupo del gel. Los resultados neonatales y la incidencia de cesárea fueron similares para ambos grupos.

En el hospital Universitario Chian Mai, Tailandia (1998), se realizó un ensayo aleatorizado controlado para comparar la efectividad de 25 µg de misoprostol versus 50 µg ambos en forma de gel y preparados con tabletas de misoprostol de 200 µg, en 100 mujeres con embarazos de término con criterios para inducción del trabajo de parto, con la administración cada 6 horas hasta la aparición de contracciones uterinas adecuadas y dilatación cervical mayor de 3 cm. Similar estudio se publicó en el año 2001 en el Hospital El Salaam, Egipto, no encontrando diferencia estadísticamente significativa en la aparición de polisistolia uterina, alteración de la frecuencia cardíaca fetal, uso de oxitocina y realización de cesárea.

Nadine y Ghada (2012) estudian un total de cien primigestas entre las edades gestacionales de 40 a 42 semanas para inducir el trabajo de parto comparando la tableta de misoprostol por vía vaginal con el misoprostol en gel de igual forma por vía vaginal, el gel fue elaborado disolviendo un cuarto de tableta en un mililitro de solución salina y mezclándolo con

cuatro mililitros de gel soluble en agua el cual fue aplicado en fondo de saco. El intervalo de horas para que se iniciaran las contracciones fue menor en el grupo que se aplicó el gel (5.8 ± 1.94 vs. 6.27 ± 1.93 , $p = 0.235$). La incidencia de taquisistolia (12% vs. 8%), hipertonía (10% vs. 4%), hiperestimulación (16% vs. 8%), y sufrimiento fetal (22% vs. 20%) no fue significativamente más alto en el grupo que se aplicó la tableta vía vaginal. Los resultados neonatales fueron similares en ambos grupos.

Justificación

El uso del misoprostol en el Hospital Alemán Nicaragüense al igual que en otros hospitales del país ha pasado a ser una opción terapéutica clave para acelerar los eventos del trabajo de parto en pacientes en quienes continuar con la gestación representa un riesgo para la madre o el feto. Una de las mayores preocupaciones siempre que se usa el misoprostol es cómo lograr un parto vía vaginal en las primeras 12 a 24 horas de iniciada la inducción sin administrar a la paciente sobredosis del medicamento y de esta manera reducir la posibilidad de aparición de hiperestimulación uterina.

A pesar que han sido muy pocos los estudios realizados para comparar la efectividad del misoprostol en gel versus tabletas administrados por vía vaginal, estos han demostrado que el misoprostol en forma de gel presenta menos probabilidad de desarrollar hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal cuando se compara con la administración del fármaco en forma de tableta diluida, lo que permite menor número de cesáreas por dicha causa.

Se debe considerar el hecho que únicamente se dispone de presentaciones comerciales de misoprostol para la vía oral de 200 µg Tener que dividir estas tabletas en partes iguales, para la obtención de dosis de 25 o 50 µg puede representar además de una dificultad práctica, el riesgo de usar dosis superiores o inferiores. Con este estudio se pretende demostrar la efectividad del Misoprostol en forma de gel elaborado de forma artesanal lo que permitirá una mejor dosificación así también una absorción más adecuada reduciendo así efectos adversos como es la hiperestimulación uterina, pérdida del bienestar fetal, trabajo que beneficia tanto a la población femenina que acude demandando atención durante su embarazo, parto y puerperio como al

hospital ya que también se considera un aporte de importancia para mejorar los resultados maternos perinatales y las tasas de cesárea utilizando el Misoprostol de una manera más segura.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la efectividad del misoprostol en forma de gel versus tableta administrada por vía vaginal para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto en mujeres con embarazos entre 37 a 41 semanas ingresadas en la sala de alto riesgo obstétricos del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo de Agosto a Octubre del 2018.

Objetivos específicos

1. Describir algunas características obstétricas de las embarazadas participantes en el estudio.
2. Determinar las características relacionadas con la inducción y finalización del embarazo
3. Analizar el grado de asociación entre la dosis, forma de administración del Misoprostol y resultados adversos maternos y perinatales
4. Identificar otros factores maternos y obstétricos que se asociaron a la inducción y resultados maternos y perinatales

Hipótesis

El Misoprostol en forma de gel vaginal para maduración cervical e inducción del parto posee una efectividad mayor o igual para lograr el parto en las primeras 24 horas con un menor número de complicaciones como hiperestimulación uterina acompañada o no de alteración de la frecuencia cardíaca fetal, o pérdida del bienestar fetal y menor uso de oxitocina durante el trabajo de parto.

Marco teórico

La inducción del parto es aquel conjunto de procedimientos dirigido a provocar contracciones uterinas con la intención de desencadenar el parto en el momento más adecuado para la madre y feto. En la primera fase del parto el cuello uterino sufre unas modificaciones estructurales que van a propiciar un ablandamiento y acortamiento del mismo. Se sabe que a mayor grado de madurez cervical las probabilidades de lograr una inducción sin complicaciones aumentan. La inducción del parto pretende simular el proceso del parto espontáneo y contempla la estimulación secuencial o simultánea de dos etapas: dilatación y borramiento del cuello uterino y la otra etapa contracciones uterinas. (Aragón, 2017)

La escuela mexicana de obstetricia (Aragón, 2017), considera que la inducción del trabajo de parto implica dos fases:

- Inducción, incluida la maduración del cérvix y
- Conducción del parto (estimular las contracciones uterinas)

Esta escuela también señala que en algunos casos es necesario inducir la maduración cervical y luego continuar con la conducción, pero en otros bastará con la conducción. La maduración cervical es el procedimiento dirigido a facilitar el proceso de ablandamiento, borramiento y dilatación del cuello uterino. (Medicina Fetal. sf)

La encuesta mundial en Salud Materna y Perinatal de la OMS, realizada entre 2004 y 2008, y cuyos resultados fueron publicados en 2013, mostró que la prevalencia promedio de inducción del trabajo de parto es de 10.5%, aunque existe un amplio margen en distintas partes del mundo, con límites mínimo y máximo en Nigeria y Sri-Lanka, con 1.5 y 32%,

respectivamente. Los datos en instituciones de tercer nivel en México muestran que 14% de los embarazos terminan mediante este procedimiento. (Aragón, 2017)

En los últimos 15 años se ha generalizado la prescripción de análogos de prostaglandinas (misoprostol) como el protocolo más común en todo el mundo y que tiene la capacidad de cubrir la fase de inducción y conducción. La mayor parte de los procedimientos mecánicos para dilatar el cuello uterino, como la laminaria y los catéteres inflables, han caído en desuso; sin embargo, algunos grupos de consenso, como el American College of Obstetricians and Gynecologists, recomiendan el uso del catéter de Foley como una opción factible en pacientes con cesárea previa. (FLASOG, 2013)

Muchos autores concuerdan que el Misoprostol es particularmente útil cuando el cuello del útero está inmaduro, con “Score de Bishop” menor que 6. El estado de maduración cervical según la tabla de Bishop, va a determinar la rapidez de la respuesta, y si habría necesidad o no de múltiples dosis en la inducción. (FLASOG, 2013) (Amparo, 2010)

Objetivos de la inducción

La Organización Mundial de la Salud (2015) en sus recomendaciones para conducir el trabajo de parto, señala que el objetivo principal de la inducción es el de estimular las contracciones uterinas antes de su inicio espontáneo para tener como resultado un parto vaginal. Se debe diferenciar de la conducción del parto que se define como el proceso por el cual se estimula el útero para aumentar la frecuencia, duración e intensidad de las contracciones después del inicio del trabajo de parto espontáneo. Entre los otros objetivos que recomienda la OMS son:

- Terminar la gestación cuando los beneficios para la madre y el feto superan los de continuar el embarazo.

- Disminuir la morbimortalidad materno-fetal.
- Lograr actividad uterina para producir dilatación y descenso fetal, sin llegar a la hiperestimulación uterina y/o pérdida del bienestar fetal.
- Finalizar el embarazo con un parto vía vaginal

Indicaciones de la inducción

Cualquier indicación de inducción del trabajo de parto debe evaluarla el médico especialista y, de preferencia, contar con una segunda opinión coincidente. Existen casos en que la inducción del trabajo de parto es poco controvertida, por ejemplo, en pacientes con finalización del embarazo postérmino, de más de 41 semanas de gestación, que representa la indicación más frecuente del procedimiento en México y otros países. En estos casos, la inducción del trabajo de parto disminuye el riesgo de muerte perinatal, la tasa de cesáreas y el síndrome de aspiración de meconio. En lo que a ruptura prematura de membranas respecta, debe considerarse la evaluación del bienestar fetal y la edad gestacional para la toma de decisiones.

Las indicaciones que señala la OMS se dividen en:

- Maternas: preeclampsia, diabetes, hipertensión crónica, hipertensión gestacional, enfermedad renal, enfermedad pulmonar crónica, síndrome antifosfolipídico
- Fetales: óbito fetal, malformación incompatible con la vida, embarazo prolongado, ruptura de membranas, corioamnionítis.

Contraindicaciones para la inducción

FLASOG (2013) señala como la principal contraindicación del uso de misoprostol para inducción del parto, es el antecedente de cesárea(s) o de otra cicatriz uterina, debido a un riesgo

mayor de roturas uterinas. El riesgo de rotura de cicatriz de cesárea según refieren estos autores es 4 a 5 veces mayor durante la inducción con misoprostol que con oxitocina. Otras contraindicaciones son:

- Situación transversa
- Prolapso de cordón
- Placenta previa central total
- Embarazo gemelar
- Mala salud general: historia de enfermedades cerebrovascular o cardiovascular, hepatopatías, neuropatías, diabetes mellitus e hipertensión arterial descompensadas
- Alergia a las prostaglandinas o antecedentes de hipersensibilidad al medicamento
- Disfunciones hepáticas severas
- Coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes

Riesgos de la inducción

La Sociedad de Medicina Fetal de Barcelona (2016) señala como principales riesgos de la inducción el aumento del índice de cesáreas, hiperdinamia, hipertonía uterina, con o sin alteración de la frecuencia cardíaca fetal, aspiración de meconio, rotura uterina, intoxicación hídrica, prolapso de cordón posterior a amniorrexis.

Aragón y cols, (2017) señalan que la primera consideración de cualquier maniobra para inducción del trabajo de parto es la posibilidad, aún con el control de la mayor parte de los factores, de un procedimiento fallido y que resulte en cesárea o parto instrumentado. Por esta razón es relevante considerar los criterios de inclusión de la paciente y tener en mente esta

complicación potencial. Además estos autores señalan algunos factores que pueden influir en la inducción con la aparición de resultados adversos o complicaciones, entre estos factores señalan el índice masa corporal mayor de 40, edad materna superior a 35 años, peso fetal estimado mayor de 4 kg o comorbilidades maternas (diabetes mellitus, etc.). Otras complicaciones maternas asociadas con inducción del trabajo de parto incluyen: hiperestimulación, hiponatremia, hipotensión, síntomas gastrointestinales, arritmias y reacción anafiláctica.

La indicación de prostaglandinas o sus análogos para inducir el parto se asocia con taquisistolia, sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal (categorías I y II) o con cambios (categoría III). Cuando la taquisistolia no genera efectos en la frecuencia cardíaca fetal el procedimiento se aborda de forma rutinaria. En caso de modificación de la frecuencia cardíaca fetal debe considerarse el síndrome de hiperestimulación y actuar de emergencia. Las anomalías en la frecuencia cardíaca fetal a considerar incluyen el ritmo sinusoidal o la variabilidad mínima o ausente de la frecuencia cardíaca, con desaceleraciones recurrentes tardías, desaceleraciones prolongadas o bradicardia. Ante estos eventos es necesario iniciar maniobras que estimulen el flujo sanguíneo a la unidad fetoplacentaria, discontinuar la prescripción de uterotónicos y administrar tocolíticos. Es importante, también, aliviar cualquier compresión del cordón umbilical, por ejemplo: cambiar de posición a la madre y evaluar la coexistencia de prolapso, que en tal caso debe efectuarse cesárea inmediata. (Aragón, 2017)

Score de Bishop (OMS, 2015)

Puntuación	0	1	2	3
Posición del cérvix	Posterior	Media	Centrado	-
Consistencia	Dura	Media	Blanda	-
Borramiento	<30%	40 – 50%	60 – 70%	>70%
Dilatación	0 cm	1 – 2 cm	3 – 4 cm	>4 cm
Plano de Hodge	Libre	I – II	III	IV

Misoprostol

Historia

Las prostaglandinas se comenzaron a usar en ginecología y obstetricia desde 1968, la primera prostaglandina clínicamente usada ha sido la F2 α (actualmente en desuso), en la década de los setenta se incorporó el uso de la PgE2. A mediados de los ochenta el Misoprostol (un metilánalo de la PgE1) se comenzó a usar en ginecología y obstetricia luego de ser aprobado por la FDA para el tratamiento de la dispepsia. (Hofmeyr GJ, 2010)

El primer estudio publicado sobre misoprostol como agente de maduración e inductor del trabajo de parto en gestantes con feto vivo fue en 1991, en Argentina. En 1993 se publicó igualmente el primer reporte acerca del uso del Misoprostol en el manejo del aborto incompleto y en 1998 se publicó acerca de la administración rectal del fármaco para el tratamiento de la hemorragia postparto que no responde a los oxitócicos convencionales. (Bertram, 2009)

En 1964, Bishop fue el primero en sugerir un sistema de puntuación pélvica cuantitativo, observando que las mujeres con una puntuación de seis o más no tenían fracasos en la conducción y sí un trabajo de parto breve, y mujeres con cérvix inmaduro (puntuación menor de seis) tienen indicación de inducción.

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1, aprobado su uso por la Food Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, para la prevención y tratamiento de gastritis por antiinflamatorios no esteroideos; es también una droga importante en la práctica gineco-obstétrica por sus acciones uterotónicas y de maduración cervical. Numerosos estudios han demostrado que el misoprostol intravaginal es efectivo para la maduración cervical y la inducción del parto, obteniéndose mejores resultados que con la oxitocina endovenosa. (Hofmeyr GJ, 2010) (FLASOG, 2013), (Reyna. 2005)

Sánchez Ramos, (1997), publicó un meta análisis de 8 estudios de misoprostol intravaginal para maduración cervical e inducción, en el que se lo comparaba con oxitocina y gel de prostaglandina E (PgE), observando datos muy alentadores. Con misoprostol hubo menos tasas de cesárea, abreviación en 4,6 horas desde la inducción hasta el parto y mayor tasa de parto vaginal en 24 horas, pero con mayor incidencia de taquisistolia, sin resultados neonatales adversos. De esto se desprende la importancia del tema como avance en las condiciones de la inducción del parto, así como la disminución de complicaciones que conllevan al fallo de la inducción con el uso de oxitocina. (Montoya, 2011) (Montoya, 2011)

Aplicación clínica

La OMS y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia FIGO (2013), recomiendan incluir el Misoprostol como parte de los medicamentos esenciales de uso obstétrico, considerando su enorme aporte para el mejoramiento de la calidad de atención en salud de las mujeres en el mundo.

La mayor biodisponibilidad del misoprostol por la vía vaginal puede ser la explicación del por qué esta vía es más eficaz que la oral. Por eso, los resultados con dosis mayores de misoprostol por vía oral son similares a los resultados con dosis menores por vía vaginal. (FLASOG, 2013)

En la revisión realizada por FLASOG, (2013) señalan que la inducción fallida de una gestante con cuello no favorable es más factible que ocurra y consecuentemente se asocia a un índice mayor de operaciones cesáreas. El uso del misoprostol contribuye de manera contundente a disminuir las tasas de fallas de las inducciones obstétricas y las tasas de cesáreas. Sin embargo, el misoprostol apenas para el año 2003 se aceptó por la Food and Drug Administration.

Vía oral: Con una absorción del 88%, los alimentos y antiácidos la disminuyen, la concentración plasmática llega al máximo entre los 12,5 y 60 minutos después de la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos. El tono uterino se eleva los 8 minutos y alcanza su máximo a los 26 minutos. Consecuentemente, el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 8 minutos y alcanza su máximo cerca de los 26 minutos. Un estudio encontró

contractilidad uterina solamente en cerca del 40% de las mujeres, durante un período de observación de cuatro horas.

Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos de la droga, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 ó 3 horas, cuando se administra por la vía oral. La droga es sometida a un extenso metabolismo durante la primera circulación, para formar su principal y activo metabolito, el ácido misoprostólico, posteriormente metabolizado en los tejidos corporales. La inhibición de la secreción ácida gástrica ocurre aproximadamente 30 minutos después de una única dosis oral, logrando un efecto máximo entre los 60 y 90 minutos. La duración e intensidad de la inhibición del ácido gástrico es dosis dependiente, con un probable efecto techo a 400 µg. La vida media de eliminación del ácido misoprostólico es de 20 a 40 minutos, pero puede llegar hasta los 80 minutos en personas con disfunción renal. La excreción se hace principalmente a través de sus metabolitos. Aproximadamente 15% de la dosis es excretada por las heces, y el otro 74% eliminado por la orina, en un lapso de 7 días. Para lograr un mayor efecto y aceptación, se ha utilizado la disolución del misoprostol en soluciones acuosas. (FLASOG, 2013)

Vía vaginal: Los ensayos clínicos sobre las vías de administración de Misoprostol han demostrado la biodisponibilidad del fármaco con la vía vaginal, siendo tres veces mayor que por vía oral. Después de la administración vaginal la concentración plasmática alcanza el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, y declina lentamente hasta un 61% del nivel máximo, 240 minutos después de la administración. Los niveles plasmáticos permanecen estables, hasta seis horas después de su administración. Cuando se añade agua a la tableta de misoprostol administrado por la vía vaginal, los niveles séricos permanecen más elevados, hasta más de seis

horas después de la administración, lo que sugiere que la absorción aumenta en esta situación, pero no está aún claro si esto tiene alguna implicación clínica significativa. (FLASOG, 2013) (Hofmeyr GJ, 2010)

Un estudio del uso de misoprostol vaginal mostró que después de la administración vaginal el tono uterino se modifica muy precozmente, iniciando su elevación a los 21 minutos y alcanzando su máximo cerca de los 46 minutos. Todas las embarazadas desarrollaron contracciones uterinas que aumentaron de intensidad progresivamente, durante el período de observación de cuatro horas. Cuando el misoprostol es administrado por vía vaginal se produce un mecanismo adicional de acción, mediante la liberación local de óxido nítrico. Dicho efecto se describe solamente en los casos de mujeres embarazadas.

Los dos mecanismos de activación de la remodelación cervical originada en las prostaglandinas y en el óxido nítrico, se potencian. Este mecanismo secundario, y el efecto local sobre el cuello, pueden explicar parcialmente una mayor efectividad clínica del misoprostol administrado por vía vaginal; además que los niveles plasmáticos son más sostenidos y hay mayor biodisponibilidad que cuando es administrado por vía oral.

Vía sublingual: El incremento del tono uterino se da a los 10 minutos de la administración.¹² La vía sublingual es apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados, y en corto período de tiempo. Este es el caso de la prevención o del tratamiento de la hemorragia puerperal, en la inducción del aborto, aborto incompleto o preparación cervical para instrumentación intrauterina. Para la inducción del parto, la vía sublingual debería ser empleada con precaución, dado que origina mayor cantidad de casos de

taquisistolia, debido a una mayor concentración plasmática que se alcanza muy rápidamente por esta vía.

Vía rectal: Los niveles séricos son similares a los que se conoce para la vía vaginal. El pico máximo de concentración se alcanza alrededor de los 40 minutos y declina lentamente, llegando como mínimo al doble de la concentración plasmática por la vía oral a los 240 minutos o 4 horas. Su uso no es habitual. ¹³

Vía bucal: La administración del misoprostol en la mucosa bucal, entre la encía y la mejilla, muestra un área bajo la curva menor que cuando administrado por la vía sublingual, pero más prolongada que por la vía oral. En un estudio con 152 mujeres, donde se comparaba con misoprostol bucal y vía vaginal, la vía de administración bucal se asoció con un número ligeramente menor de cesáreas (18/73 vs. 28/79; [RR]: 0.70, [IC] del 95%: 0.42–1.15), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Efectos del Misoprostol

En el músculo uterino: Posterior a la administración de misoprostol por vía oral, en una dosis produce aumento del tono uterino, pero para lograr la actividad contráctil regular, se necesita un nivel sérico constante lo que hace necesario el empleo repetido de más dosis. El efecto por vía vaginal inicialmente es parecido al observado con la vía oral, con aumento del tono uterino, pero después de 1 a 2 horas se va a observar la presencia de contracciones uterinas regulares, que durarán al menos 4 horas. (FLASOG, 2013)

Efectos en el cuello uterino: FLASOG (2013) en su revisión señalan los efectos del misoprostol en la maduración del cérvix durante la gestación. El misoprostol está ampliamente

utilizado gracias a que produce el efecto reblandecedor del cuello uterino previo a la inducción del trabajo de parto y a la evacuación quirúrgica del contenido uterino. Muchos estudios demostraron la menor necesidad de forzar el cérvix durante la dilatación mecánica cuando se empleaba misoprostol previo al procedimiento. El efecto de reblandecer el cérvix se debe probablemente al efecto directo del misoprostol sobre el cuello uterino y no secundario a las contracciones uterinas inducidas por el medicamento. El cuello uterino se constituye de tejido conectivo y músculo liso, donde las células de músculo liso componen el 8% de la porción distal del cérvix, pero se desconoce el mecanismo exacto del misoprostol que genera la maduración fisiológica del cuello. Entre los fenómenos bioquímicos implicados en la maduración cervical están descritos: la disminución del contenido de colágeno total, el incremento en la solubilidad de las fibras de colágeno, y un aumento en la acción colagenolítica local. De manera similar a lo observado en una respuesta inflamatoria, han sido descritos los cambios en los componentes extracelulares de la matriz durante el fenómeno de la maduración cervical uterina, por ello, cuando se sucede la maduración del cuello uterino se presenta confluencia de células inflamatorias al interior del estroma cervical, incrementando las enzimas metaloproteinaseas de la matriz y con ello se desarrolla la degradación de las fibras de colágeno y la subsecuente maduración cervical.

Dosis del Misoprostol

En búsqueda de la dosis más efectiva e inocua, se han utilizado múltiples esquemas para la inducción del trabajo de parto, encontrándose que, administrar 25 µg de misoprostol por vía vaginal es efectivo, y tiene menos riesgos de complicaciones que usando dosis mayores. La OMS y la FIGO (2013), recomiendan mantener una dosis de 25 a 50 microgramos vía vaginal, a

intervalos entre 4 a 6 hora, considerando que de acuerdo a la farmacodinamia del misoprostol, mantiene niveles elevados en sangre hasta 4 horas después de su administración por vía vaginal por lo que su administración a intervalos menores de 4 horas puede resultar en concentraciones sanguíneas tan elevadas como si estuviera administrando una dosis mayor. (FLASOG, 2013)

FLASOG (2013), en su protocolo sobre el uso de Misoprostol considera, que las concentraciones sanguíneas con el misoprostol son más estables y no alcanzan picos tan elevados cuando se administra por la vía vaginal, como cuando se usa la vía oral o sublingual, se recomienda dar preferencia a la vía vaginal, hasta que existan evidencias más firmes sobre la seguridad en la administración oral y sublingual con esta indicación. En el caso específico de la rotura prematura de membranas, cuando es recomendable evitar la manipulación vaginal, puede optarse por la vía oral o sub-lingual. En el caso de la vía oral, la dosis inicial debe ser de 50 µg y 25 µg por la vía sublingual. En ambos caso el intervalo entre dosis debe ser de 3 a 4 horas. Los intervalos entre dosis pueden ser cada 4 horas, cuando se usa la vía oral o sub-lingual, porque los niveles sanguíneos caen más rápido cuando el misoprostol es administrado por esta vía. De la misma forma que cuando se usa la vía vaginal, se recomienda administrar el misoprostol durante las horas del día, descansando en la noche, si el parto no se hubiera iniciado. (FLASOG, 2013),

Limitarse a 3 dosis durante el día (por ejemplo, a las 7, 13 y 19 horas). Si la paciente no ha entrado en trabajo de parto, descansar durante la noche y reevaluar en la mañana siguiente. No hay motivos que impidan repetir la inducción con el mismo esquema durante un segundo día, si las condiciones clínicas y psicológicas de la paciente lo permiten. (MINSA, 2018)

Tiempo hasta conseguir el efecto: En las normas y protocolos del ministerio de salud de Bolivia (MINSA, 2009), se señala que con frecuencia después de la primera dosis se tiene un

trabajo de parto activo en un lapso promedio de 10 horas. El tiempo hasta la resolución del parto puede variar, con promedios entre 13 y 20 horas, tomando en cuenta las dosis. Además de depender de las dosis, las vías de administración, o el intervalo entre cada dosis, la rapidez en la resolución del parto depende de la paridad y las condiciones del cuello uterino, este tiempo es más prolongado en una mujer nulípara.

Reacciones adversas y complicaciones

Las reacciones adversas se presentan en menos de 2%, independientemente de la vía de administración que se elija, entre ellos están: náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y escalofríos.

(FLASOG, 2013)

En las Normas y Protocolos sobre uso de Misoprostol en Bolivia (MINSA, 2009), señalan como complicaciones más frecuentes:

- Taquisistolia, definida como la presencia de al menos seis contracciones en 10 minutos, en dos períodos sucesivos de 10 minutos.
- Hipertonía, definida como una contracción de dos o más minutos de duración.
- Síndrome de hiperestimulación, que es definido como taquisistolia con la presencia de alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal.
- Desprendimiento prematuro de placenta.
- Inminencia de rotura uterina.
- Rotura uterina, particularmente en casos con cicatriz previa.
- Sufrimiento fetal.

- Líquido amniótico meconial, esto se considera debido a un efecto directo del misoprostol en el tracto gastrointestinal del feto
- Embolia de líquido amniótico.

Neto en su publicación de 1988, describió la "taquisistolia uterina" con el uso de misoprostol al término de la gestación, que no parecía estar relacionada con la dosis, otros estudios con escaso número de casos han confirmado una mayor incidencia de taquisistolia uterina (mayores a 5 contracciones cada 10 minutos, durante al menos 20 minutos), hipersistolia/hipertonía uterina (una contracción de dos minutos o más) o el síndrome de hiperestimulación uterina (taquisistolia o hipersistolia uterina con cambios en la frecuencia cardíaca fetal como desaceleraciones persistentes, taquicardia o variabilidad a corto plazo reducida). En un meta análisis realizado por Cochrane (2010), confirmaron la seguridad del Misoprostol intravaginal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. Los datos revelaron una mayor incidencia de taquisistolia uterina (odds ratio: 2,70; IC 95%: 1,80 a 4,04), pero no se registró ningún aumento estadísticamente significativo de resultados fetales adversos (Sánchez- Ramos 1997). Wing y colaboradores (088 Wing 1995a; 044 Wing 1995b; 025 Wing 1996; 038 Wing 1997) sugirieron que la hiperestimulación uterina y la presencia de meconio pueden ser menos frecuentes si se utiliza una dosis de 25 microgramos de misoprostol por vía vaginal cada 6 horas. Señalaron también que dosis bajas de Misoprostol se asoció a una mayor necesidad de usar oxitocina.

En la revisión de Cochrane (Hofmeyr GJ, 2010), refieren que “a pesar que la rotura uterina es una complicación poco frecuente de la inducción del trabajo de parto con misoprostol, esta debe ser tomada en cuenta”. Los autores conocen un caso sin publicar de rotura uterina en una nulípara tras el uso de este agente (EM Smith, comunicación personal). Pasados 12 días del término del embarazo esta paciente recibió 100 µg de misoprostol por vía vaginal. Después de

seis horas, se registró una dilatación de 7 cm del cuello uterino, y alcanzó la dilatación completa en un período de 70 minutos adicionales. Se sospechó que hubiese sufrimiento fetal. La aplicación de ventosa no produjo el descenso, de manera que el nacimiento fue efectuado por cesárea. El neonato no mostraba ningún signo vital al nacer. Tras la reanimación, se mantuvo con vida sólo durante unas pocas horas. Se descubrió y se reparó un desgarró uterino posterior que comenzaba en el cuello y ascendía en espiral hacia la cara posterior del útero. Dado que estos desgarró son raros en nulíparas sin trabajo de parto prolongado ni uso de oxitocina se consideró que existe una asociación causal con el uso de Misoprostol, en la misma revisión de Cochrane mencionan otros casos de rotura uterina con Misoprostol vaginal en pacientes con y sin cesárea anterior. (Hofmeyr GJ, 2010)

Monitorización: Las FIGO (2013), recomienda tomar las debidas precauciones para evitar la hipercontratilidad uterina con consecuencias que pueden ser graves para la madre y el feto.

- La paciente deberá estar internada en el hospital desde el inicio de la inducción de parto.
- Monitorizar la frecuencia e intensidad de las contracciones y la frecuencia cardíaca fetal cada 30 minutos.
- Disponer de personal adecuado y de tocolíticos, para el tratamiento de taquisistolia o hipertónía uterina.
- Disponer de una sala de operaciones para efectuar una cesárea de urgencia, en caso que la paciente tenga alguna complicación y no responda al tratamiento médico.
- No administrar una nueva dosis de misoprostol, si hay actividad uterina igual o mayor a 2 contracciones en 10 minutos.

- Recordar que el misoprostol, no debe usarse para aceleración del parto. En ese caso debe usarse oxitocina.
- No administrar oxitocina antes de las 6 horas, después de administrada la última dosis de misoprostol.

En el informe de FLASOG (2013), recalcan “No es aceptable que con el propósito de tener un parto rápido se utilicen dosis excesivas, para esperar el parto en pocas horas, o que, sin considerar la evolución normal de la maduración y dilatación del cuello, o la farmacología de la droga, se repitan las dosis a intervalos cortos (< de 6 horas, usado por vía vaginal como se recomienda)”.

Diseño metodológico

Tipo de estudio: Ensayo clínico, aleatorio, controlado, simple ciego.

Área y período de estudio: Este ensayo se realizó en el servicio Alto Riesgo Obstétrico (ARO) del Hospital Alemán Nicaragüense, específicamente en la sala de alto riesgo obstétrico, en el período de agosto a octubre del 2018.

Enfoque de estudio: Este estudio tiene un enfoque cuantitativo ya que pretende evaluar la efectividad del misoprostol en forma de gel al compararlo con las tabletas para la maduración cervical e inducción del parto.

Unidad de análisis: Mujeres con embarazos entre las 37 a 41 semanas con criterios para finalizar el embarazo y para inducir el parto como conducta obstétrica.

Universo: Total de nacimientos de embarazos de término por vía vaginal en el período de agosto a octubre del 2018.

Muestra: Estuvo constituida por dos grupos de embarazadas ingresadas en la sala de alto riesgo obstétrico entre 37 a 41 semanas de gestación por fecha de última menstruación y/o confirmadas por ultrasonido durante su hospitalización, con score de Bishop desfavorable y con criterios clínicos y obstétricos para finalizar el embarazo por vía vaginal.

El primer grupo o grupo experimental lo conformaron mujeres que se les administró Misoprostol por vía vaginal para finalización de su embarazo por indicación médica y obstétrica en la forma de gel elaborada de forma artesanal. Para esta forma de presentación se utilizó la tableta convencional de 200 µg para uso oral, la que se pulverizó con un triturador, estos 50 µg de misoprostol se diluyeron en 1 ml de solución salina y finalmente fue mezclada con 4 ml de gel a base de hidroxietilcelulosa, utilizando una jeringa de 5 ml para ser administrada en el fondo de saco vaginal de forma manual.

El segundo grupo o grupo fue conformada por mujeres que se les administró Misoprostol a nivel vaginal en la forma convencional utilizada para inducir el parto que consiste en dividir la tableta de 200 microgramos de Misoprostol en cuatro partes colocando un cuarto de la tableta en el fondo de saco vaginal.

Tipo de muestreo: La selección de la muestra de cada grupo de estudio se realizó de forma aleatoria incluyendo mujeres con embarazo entre 37 a 41 6/7 semanas que ingresaron a sala de alto riesgo obstétrico para finalización de su embarazo durante el período del estudio. Ambos grupos de embarazadas se obtuvo de la misma población, con las mismas características obstétrica y tendrán la misma probabilidad de ser incluidas en cualquiera de los dos grupos.

Para la selección de las pacientes se utilizaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Mujeres con embarazo entre 37 a 41 6/7 confirmada por ecografía durante su hospitalización.
- Embarazadas con feto vivo.
- Embarazadas cuyo feto vivo se le haya confirmado el bienestar con monitoreo fetal u otras pruebas para dicho fin.
- Embarazadas con criterios para uso de misoprostol para finalización del embarazo como: embarazo prolongado, ruptura prematura de membranas, preeclampsia sin criterios de severidad, diabetes gestacional compensada, Rh negativo, restricción del crecimiento sin alteración del bienestar fetal.
- Embarazadas sin trabajo de parto o con score de Bishop menor o igual de 5.
- Embarazadas con pesos fetales menores de 3,800 gramos por ecografía y criterios obstétricos para parto vía vaginal.

Criterios de exclusión

- Embarazadas con indicación absoluta de cesárea o con historia de cesáreas previas.
- Fetos con pesos mayores de 3,800 gramos por ecografía
- Embarazadas con indicación obstétrica para uso de misoprostol que no se confirmara bienestar fetal por tocografía externa
- Embarazadas que a pesar de presentar bienestar fetal presenten alguna enfermedad médica descompensada.
- Embarazadas que no deseen participar en el estudio.

Información general del ensayo

Esta investigación con las características de un ensayo clínico controlado, aleatorizado se realizó en el servicio de maternidad del hospital alemán nicaragüense, específicamente en la sala de alto riesgo obstétrico, servicio que cuenta con 16 camas y un equipo de médicos especialistas (divididos en horario matutino, vespertino y nocturno, así también por un grupo de residentes y personal de enfermería. Entre las enfermedades y complicaciones médicas y obstétricas con indicación para finalizar el embarazo y que requirieron inducción fueron preeclampsia, rotura prematura de membranas, embarazo prolongado, restricción del crecimiento intrauterino, diabetes gestacional.

- Para llevar a cabo el ensayo clínico primeramente se envió una carta a las autoridades del hospital solicitando su autorización con la explicación de la forma de realizar la investigación, los objetivos, justificación, importancia y aplicación clínica.
- Para la realización del ensayo primeramente se realizó una prueba piloto que consistió en la aplicación de 50 microgramos de misoprostol en forma de gel elaborado de la misma forma que se utilizó en el ensayo clínico. .
- A cada participante se le leyó un consentimiento informado donde se incluyeron las razones del estudio, sus beneficios y el tipo de fármaco utilizado para la inducción del parto y que los riesgos esperados con el misoprostol en forma de gel no son mayores que los esperados con las tabletas fragmentadas.

Intervención o tratamiento

- Para la selección aleatoria el primer día del ensayo, el investigador lanzó una moneda al aire para decidir a qué grupo asigna a las embarazadas que reunieron los criterios de inclusión, es decir la primera embarazada es la que asignó a que grupo pertenecer en base al resultado de moneda tirada al aire. La siguiente paciente se incluyó en el grupo A o B de forma alterna. Si la paciente fue A la siguiente se asignó al grupo B y así sucesivamente hasta completar las pacientes del estudio.
- Posterior a seleccionar en que grupo pertenecería la paciente, se procedió a administrar el Misoprostol en fondo de saco vaginal. En el caso de las pacientes que recibieron tabletas primeramente se partió la tableta de 200 µg en cuatro pedazos para tratar de obtener una dosis de dosis de 50 µg, luego de esto se le colocó un cuarto de tableta de forma manual, siendo esta la forma convencional utilizada a nivel hospitalario.. En el caso de las pacientes del grupo experimental primeramente se elaboró el gel a base de Misoprostol y se colocó en la vagina utilizando una jeringa de 5 ml.
- A cada participante independientemente del grupo de estudio se le realizó un ultrasonido obstétrico y una prueba de NST antes de realizar el procedimiento previamente descrito y de esta manera confirmar la edad gestacional, peso del feto y su bienestar fetal.
- Todas las embarazadas participantes a partir de la primera dosis de inducción tuvieron el mismo seguimiento y monitorización de los parámetros relacionados con la actividad uterina, bienestar fetal y hemodinamia de la madre. La administración del Misoprostol se realizó cada 6 horas hasta alcanzar actividad uterina útil (3 contracciones en 10 minutos de 30 a 40 segundos de duración o una dilatación cervical de 3 cm).
- Las pacientes que presentaron signos de hiperdinamia uterina como polisistolia (más de 5 contracciones en 10 minutos de más de 50 segundos de duración o hipertensión uterina 1 a más

contracciones de 2 a más minutos de duración sin obtener relajación) o síndrome de hiperestimulación uterina (polisistolia con alteración de la frecuencia cardíaca fetal), se indicó cesárea de emergencia.

En base a los hallazgos durante la inducción se consideró como una inducción efectiva:

- Cuando la paciente logró un parto vía vaginal antes de las 24 horas de iniciada la conducción.
- Cuando no se presentaron eventos obstétricos maternos desfavorables como son taquisistolia, hipertoniá con o sin alteración de la frecuencia cardíaca fetal, rotura uterina.
- Cuando no se presentaron resultados perinatales adversos como son asfixia moderada o severa, síndrome de aspiración meconial, muerte perinatal.

Cálculo de la muestra

Para el cálculo de la muestra se utilizó la fórmula descrita por Fiterra:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

n: Número de embarazadas necesarias en cada una de las muestras

Z_α: Valor Z correspondiente a la seguridad alfa del estudio se trabajó con el 90%

Z_β: Valor Z correspondiente a la potencia del estudio que fue del 80%

P₁: Valor de la proporción en el grupo control: que en base a la literatura oscila en un 20 a 24%

P₂: Valor de la proporción en el grupo de tratamiento: Se pretende alcanzar un valor de 15%

El tamaño de la muestra fue de 90 pacientes 45 para el grupo de estudio y 45 para el grupo control de referencia.

Técnica de recolección de la información

Se diseñó un instrumento para la recolección de la información para incluir todas las variables de estudio y dar respuesta a los objetivos planteados.

A cada embarazada participante se le llenó una ficha de recolección dividida en cinco partes que se completó durante el período que duró el proceso de evaluación.

La primera parte que se llenó al momento del ingreso, la segunda la administración de misoprostol vía vaginal, la tercera parte consistió en el seguimiento de la paciente, la cuarta fue la de finalización del embarazo y la quinta eventos obstétricos.

Enumeración de variables

La variable dependiente son los resultados maternos como polisistolia, índice de cesárea, uso de oxitocina, parto vaginal cesárea, tiempo en horas transcurridas durante la inducción del trabajo de parto. Presencia de asfixia neonatal.

Las variables independientes son todos los factores que influyen en los resultados maternos y fetales como la inducción del trabajo de parto con Misoprostol en la forma de gel y tableta fraccionada, dosis del Misoprostol, factores maternos como la edad, gestas, enfermedades médicas y obstétricas, Score de Bishop, condición de las membranas ovulares.

Análisis estadístico

La información obtenida a través de las fichas de recolección de cada participante, se introdujo en una base de datos utilizando el programa SPSS versión 22. Posteriormente se analizaron de forma estadística según el tipo de variable utilizada.

- Para valorar la magnitud de la efectividad del misoprostol en gel al compararlo con la tableta se utilizó el riesgo relativo (RR) requiriendo la tabla de 2x2, con la presencia o ausencia del evento a medir en el grupo experimental y el grupo control en variables cualitativas o binarias. Si el resultado fue mayor de 1 el evento obstétrico tiene asociación con la variable estudiada, si el valor fue de 1, no existe asociación entre ambas variables y si el resultado fue menor de 1, existe un efecto beneficioso de la variable estudiada. Se calculó el número de pacientes necesario a tratar (NNT) en base al beneficio que ofrece esta forma de presentación para reducir los eventos adversos del misoprostol.
- En el caso de variables cuantitativas se utilizó diferencia de medias y medianas.
- Para valorar la precisión de los resultados se utilizó el intervalo de confianza con un grado de seguridad del 95% y un nivel de confianza de 0.05%.

Sesgos

Para el control de sesgos y lograr un equilibrio entre la validez interna y externa del estudio, el ensayo fue de tipo aleatorizado, controlado y simple ciego lo que garantiza que todas las

embarazadas participantes tuvieran la misma probabilidad de recibir cualquiera de las dos formas de presentación del misoprostol. Ambos grupos de mujeres tuvieron tener los mismos criterios de inclusión y de exclusión y pertenecieron a la misma población del estudio. El seguimiento de ambos grupos fue de forma paralela y simultánea. Este tipo de diseño permite obtener resultados que puedan ser representativos y aplicables en la práctica clínica diaria (validez externa).

Consideraciones éticas

Para la realización del ensayo todas las pacientes fueron informadas sobre el propósito de la investigación, los posibles riesgos, los resultados beneficiosos y adversos que pueden esperarse con el tratamiento. Así también tendrán la libertad para elegir su participación.²³ Por tal razón se cumplirán los principios éticos fundamentales considerados en el “Bemont Report” como son:

1. El respeto a las personas: Cada paciente tendrá la plena libertad de decidir si desean participar o no en el estudio. A cada participante se les dará a conocer el consentimiento informado
2. La búsqueda del bien: Con este estudio se pretende lograr el máximo beneficio para la población femenina, con el mínimo de riesgos y sin causar daño.
3. El principio a la justicia; todas las participantes recibirán el mismo tipo de fármaco sin el uso del placebo obteniendo el mismo beneficio para su salud.

Plan de análisis

- Edad
- Gestas

- Edad gestacional
- Enfermedades médicas y obstétricas asociadas
- Indicación para la inducción
- Score de Bishop y dosis administrada
- Horas requeridas para la inducción
- Intervalo de tiempo entre el inicio de la inducción y el parto
- Grupos de estudio y el momento del parto
- Condición de las membranas
- Vía del parto
- Indicación de para realización de la cesárea
- Curva de partograma en pacientes con inducción del trabajo de parto
- Uso de oxitocina en pacientes con inducción del trabajo de parto
- Presencia de meconio y grupo de estudio
- Resultados adversos y grupos de estudio

Operacionalización de las variables

Objetivo 1: Características obstétricas de las pacientes del estudio

Variable	Concepto	Escala de valores
Edad materna	Tiempo de vida en años referida por la embarazada	Expresada en números enteros
Paridad	Número de partos previos, referidos por la embarazada participante,	Expresada en números enteros
Edad gestacional	Tiempo transcurrido desde la fecha de última menstruación, hasta el momento que se calcula la edad del feto.	37 a 38 semanas 39 a 40 semanas 41 semanas
Enfermedades médicas asociadas	Alguna morbilidad que presenta la embarazada.	Hipertensión arterial crónica Diabetes Obesidad Anemia Otras
Indicación de inducción	Indicación obstétrica o médica bajo la cual el especialista determina el uso de misoprostol.	Hipertensión gestacional Preeclampsia Diabetes Rh negativo Embarazo prolongado RPM

		RCIU Otras
Score de Bishop previo a la maduración cervical	Método cuantificable que se utiliza como predictor del éxito de la inducción.	0 a 2 puntos 2 a 4 puntos

Objetivo 2: Características relacionadas con la inducción del parto y finalización del embarazo

Variable	Concepto	Escala de valores
Forma del fármaco administrada	Diferentes formas en que la tableta de Misoprostol puede administrarse en este caso la tableta fragmentada o en forma de gel preparada de forma artesanal para ser administrada a nivel vaginal.	Gel artesanal Tabletas fragmentadas
Número de dosis administradas	Cantidad de dosis del fármaco administradas con la cual se alcanzó el efecto deseado.	1 – 6 dosis
Tiempo de duración de la inducción	Tiempo transcurrido desde la aplicación vaginal de la primera dosis hasta el inicio del trabajo de parto.	< 4 horas 5 a 12 horas 13 a 24 horas 24 a 48 horas

		48 a 72 horas Mayor de 72 horas
Tiempo de duración desde el inicio de la inducción hasta el parto	Tiempo de inicio desde el inicio de la fase activa del trabajo de parto hasta el nacimiento.	Menos de 4 horas 4 a 12 horas 12 a 24 horas 25 a 48 horas 49 a 72 horas Mayor de 72 horas
Evolución de las membranas amnióticas	Forma en que evolucionara la integridad de las membranas amnióticas durante el transcurso de la inducción y trabajo de parto.	Integras Rotas Ruptura artificial Ruptura espontánea
Curva de dilatación del partograma	Evolución de la paciente en base a la curva de dilatación del partograma.	Dentro de la curva de alerta Desviación a la izquierda Desviación a la derecha
Uso asociado de oxitocina en infusión	Uso de oxitocina en infusión durante la fase latente del trabajo de parto.	Si No

Vía del parto	Vía de nacimiento como conducta obstétrica a consecuencia de complicaciones de la inducción	Vaginal Cesárea
Inducción fallida	Falta de respuesta a la inducción después de 6 a más dosis	Si No

Objetivo 3: Efectividad en base a resultados maternos perinatales

Variable	Concepto	Escala de valores
Reacciones adversas al fármaco	Efecto desfavorable no deseado que se presenta a dosis terapéuticas de misoprostol y depende de la susceptibilidad individual de la paciente.	Diarrea Dolor abdominal Vómitos Cefalea
Complicaciones	Agravamiento de un proceso patológico durante una intervención o procedimiento terapéutico.	Taquisistolia Hipertonía uterina Rotura uterina Síndrome de hiperestimulación Parto precipitado Prolapso de cordón Hemorragia post parto Desgarros del canal del parto

Causa de la indicación de cesárea	Motivo por el cual se le indicó la cesárea posterior a iniciar la inducción con misoprostol vaginal.	Polisistolia o hipertonía Pérdida del bienestar fetal Inducción fallida Otra causa
Asfixia	Evaluación de la condición física de los recién nacidos, que permite clasificar el grado de asfixia neonatal.	Si No

Objetivo 4: Efectividad del misoprostol en forma de gel vaginal

Variable	Definición	Escala
Edad menor de 20 años y mayor de 35	Presencia de edades extremas considerada ser factor de riesgo que puede influir en la aparición de resultados maternos y perinatales.	Si No
Obesidad	Presencia de IMC mayor o igual de 30 y que puede estar asociado a los resultados maternos y perinatales.	Si No
Enfermedades médicas	Presencia Morbilidades médicas y obstétricas que pueden influir en los resultados maternos perinatales.	Si No

Uso de oxitocina asociada	Asociación de otro fármaco con el mismo efecto a nivel uterino con el objetivo de mejorarla dinamia uterina.	Si No
Presencia de meconio	Eliminación por parte del feto del tracto intestinal como efecto secundario del Misoprostol.	Si No
Score de Bishop	Escala de puntaje utilizada para predecir el éxito de la inducción en relación a las condiciones de cérvix uterino.	Menor de 4 4 a 5

Resultados

El total de pacientes en el ensayo fue de 90, 45 de ellas recibieron Misoprostol vaginal en forma de gel (grupo de estudio) y la otras 45 recibió un cuarto de tableta (grupo control) a intervalos de 6 horas cada dosis. El 43% eran adolescentes. (40% en el grupo de estudio y 47% en el grupo control), el 32 se encontraban en edades entre 20 a 29 años, (29% grupo de estudio y 35% grupo control), el 16% entre 30 a 35 años y el 9% mayores de 35 años. El 25% de la población de estudio estuvo concentrada en mujeres de 14 a 18 años, estando la mitad de las mujeres concentrada en edades de 14 a 20 años, siendo esta edad la Mediana de edad de las mujeres. El otro 50% tuvo una dispersión de 22 años y el último percentil su dispersión fue de 12 años a diferencia del primer percentil que fue de 6 años.

El 58% de las mujeres eran primigestas al momento del ensayo con el mismo porcentaje en ambos grupos de estudio, el 23% habían tenido uno a dos embarazos previos y el 19% eran multigestas. El grupo que recibió la forma de gel el 18% habían tenido uno a dos embarazos previos y el 24% tres a más, en el grupo que recibió la tableta de la forma convencional el 29% tenían historia de uno a dos embarazos y el 13% tres a más.

En relación a la edad gestacional al momento de iniciar la inducción, el 62% tenían más de 40 semanas llegando hasta 41 6/7 semanas, el 58% del grupo que recibió el gel tenían esa edad gestacional y el 67% del grupo control. El 35% de mujeres se encontraban entre las 38 a 39 semanas. Solo el 3% de las pacientes fueron inducidas antes de las 37 semanas.

La preeclampsia y la hipertensión gestacional (HTG), fue la complicación obstétrica que presentó el 21% de mujeres del estudio, el 18% de este grupo de mujeres eran obesas y el 7%

diabéticas, 2 pacientes presentaron insuficiencia venosa y una presentó hipotirodismo. La enfermedad hipertensiva en el embarazo que incluye la preeclampsia, hipertensión gestacional y crónica fueron la principal indicación para inducir el trabajo de parto (29%), el embarazo prolongado fue la principal indicación en el 28% de las pacientes y el 22% tenían una indicación para maduración cervical por presentar embarazos mayores de 40 semanas pero menores de 41. La rotura prematura de membranas (RPM), fue la indicación en el 15% de pacientes.

En cuanto al score de Bishop, el 9% del grupo que recibió la forma de gel y el 18% en tabletas, presentaron un score de cero al momento de tomar la conducta de maduración cervical o e inducción del parto, el 13% del primer grupo (gel) y el 16% del segundo grupo (tableta fraccionada) presentaron score de uno, el 9% del grupo gel y el 22% del grupo control el score fue de dos. El 13% del primer grupo y el 24% del segundo presentaron un puntaje de tres. El 27% del primer grupo y el primer y el 16% del segundo alcanzaron un score de cuatro, el 29% de las que recibieron gel y el 4% tabletas tenían un score de 5. Las dosis requeridas para iniciar la respuesta y lograr un parto vaginal fueron de una dosis en el 53% de las pacientes, presentando ambos grupos el mismo porcentaje, el 18% del primer grupo y el 12% del segundo grupo recibieron dos dosis, el 11% del primer grupo y el 23% del segundo requirieron más de tres dosis, al 4% de ambos grupos se les administró seis dosis.

En relación al período desde el inicio de la inducción hasta el parto, en el 50% de las mujeres que recibieron gel el total de horas fue de 14 a diferencia del grupo de que recibió la tableta de Misoprostol fragmentada que fue de 21 horas, aunque el 25% de mujeres requirieron de 5 a 6 horas para lograr el parto vaginal, solo con una diferencia de una hora en ambos grupos a diferencia del otro 25% que el número de horas requeridas fue mayor en el grupo control (10 horas), en el grupo que recibió gel solo fueron 3 horas más, por lo que la edad de las mujeres del

primer grupo tuvo una Mediana de 14 horas y la del segundo grupo de 21 horas. En ambos grupos el 75% de las mujeres alcanzó el parto a las 28 horas de iniciada la inducción. El 25% restante la dispersión de las horas fue casi similar en ambos grupos abarcado hasta 48 a 102 horas.

La curva del partograma se observó con una desviación a la izquierda en el 17% de las mujeres y en el 6% se observó una desviación a la derecha lo que expresa un parto precipitado y un trabajo de parto prolongado, el 31% de las pacientes requirieron de oxitocina, el porcentaje fue mayor en el grupo que recibió tableta fraccionada (47% vs 15%).

En relación a la condición de las membranas durante el proceso de inducción, el 60% de mujeres las tenían rotas ya sea por rotura artificial o espontánea con un porcentaje casi similar en ambos grupos, 58% en el grupo de estudio y 62% en el grupo control.

En relación a la vía del parto, el 75% lograron parto vaginal y el 25% cesárea, ambos grupos presentaron el mismo porcentaje (12.5%). Las principales indicaciones fueron la pérdida del bienestar fetal asociada o no a polisistolia en el 18% de pacientes que recibieron Misoprostol forma de tabletas, en el grupo que la recibió en forma de gel el porcentaje fue del 13%, en el 18% de las pacientes que recibieron Misoprostol en gel, la causa de la cesárea fue por indicación fallida, y otro 18% por distocia en el trabajo de parto.

El 12% de las pacientes presentaron resultados adversos como la hiperestimulación uterina principalmente taquisistolia, taquicardia o pérdida del bienestar fetal y asfixia neonatal, (13% en el grupo de gel vaginal y 16% en el grupo control). El 17% de pacientes presentaron meconio durante el proceso de trabajo de parto, este porcentaje fue menor en el grupo que recibió la forma de gel (11% vs 22%)

Análisis de resultados

Se analizó un total de 90 pacientes que se les administró Misoprostol para maduración cervical y/o inducción del trabajo de parto, 45 de ellas 50% recibieron Misoprostol en gel y el otro 50% en tabletas. A las primeras se le denominó grupo de estudio y las que recibieron tabletas grupo control.

Analizando la edad de las pacientes cerca de la mitad eran adolescentes grupo de mayor riesgo obstétrico y cuya frecuencia coincide con las estadísticas nacionales en la que señalan una incidencia de embarazos mayor del 25%. Al analizar su distribución en cuartiles se observa que la mitad de la población de estudio está concentrada en mujeres de 14 a 20 años, al igual el cuartil 25% solo fue conformada por mujeres menores de 18 años. La otra mitad de la población está más dispersa ya que abarca mujeres de 21 a 42 años, con una dispersión de 22 años a diferencia del percentil 50 que la dispersión solo fue de 6 años. El menor porcentaje lo conformaron mujeres mayores de 35 años. La edad de las pacientes tanto de las que se les indicó Misoprostol en tabletas como las que la recibieron en la presentación de gel se encontraron en rango de edad relativamente similares. Al analizar las mujeres que tienen mayor riesgo obstétrico como son las menores de 20 años y las mayores de 35, estas representaron un poco más del 50% en el grupo de estudio y el otro 50% las mujeres entre 20 a 35 años, esto habla de una representatividad de la población estudiada. En algunos estudios como el realizado por Aragón y cols. señalan la edad como un factor que influye en los resultados maternos y perinatales.

La mayoría de las pacientes del estudio eran primigestas (58%), tanto las que recibieron Misoprostol en tabletas como las que recibieron en forma de gel, esta mayor frecuencia de

primigestas se explica porque son las que también presentan mayor número de embarazos prolongados e hipertensión gestacional o preeclampsia. El otro porcentaje la conformaron mujeres con dos a más embarazos, las mujeres con cuatro o más embarazos fueron las que se presentaron con una menor frecuencia. Estudios sobre la inducción han asociado la paridad con la respuesta a la inducción ya que las multigestas son las que responde mejor a la inducción del parto. (Aragón, 2017)

La mayoría de las embarazadas del estudio cursaban con embarazos de 40 a 41 6/7 semanas (62%), siendo esta edad gestacional una de las principales indicaciones obstétricas para inducir el parto con Misoprostol. Es de esperarse que los embarazos menores de 37 semanas no sean indicación frecuente para inducir el parto por tal razón solo el 3% de pacientes cursaron con esa edad gestacional.

Entre las patologías obstétricas y no obstétricas asociadas a las pacientes del estudio, y en ocasiones la indicación principal para finalizar el embarazo, estuvieron la preeclampsia e hipertensión gestacional (HTG), la obesidad, diabetes, y otras patologías menos frecuentes como la insuficiencia venosa profunda, hipotiroidismo y la anemia. Pero las principales indicaciones para finalizar el embarazo fueron la enfermedad hipertensiva como la hipertensión gestacional, preeclampsia y la hipertensión gestacional y una frecuencia casi similar el embarazo prolongado (29% y 28% respectivamente), la rotura prematura de membranas y la diabetes fueron indicaciones que presentaron menor frecuencia. Una de las indicaciones que también tuvo un porcentaje relevante, fue la maduración cervical en los embarazos de 40 semanas.

En relación al score de Bishop, el puntaje fue variado en ambos grupos de pacientes, es de esperarse que todas ellas tenían un score desfavorable razón por lo que se indicó maduración cervical e inducción con Misoprostol vaginal, aunque las pacientes que recibieron Misoprostol

de la forma convencional el score inicial era aún más desfavorable (0 a 3 puntos) que las que recibieron la presentación de gel (80% y 44% respectivamente). A pesar de esto más de la mitad de las pacientes de ambos grupos (53%), respondieron con una sola dosis de Misoprostol y el cerca del 90% de las pacientes que recibieron la presentación de tableta fragmentada y un poco más del 80% de las que recibieron la presentación en gel lograron un parto vaginal con la tercera dosis de Misoprostol. Esto confirma la efectividad de ambas formas de presentación al ser administrada por vía vaginal como se ha demuestra la evidencia científica. (FLASOG, 2013), (Hofmeyr GJ, 2010). En el estudio no se observó diferencia significativa en el número de dosis utilizadas y la forma de presentación del Misoprostol. (RR: 0.87; p: 0.3; IC95%: 0.56-1.33), con un número necesario a tratar (NNT) de 10 pacientes.

Para determinar el éxito de una inducción no solo es importante la dosis de Misoprostol administrada sino también las horas requeridas para lograr el parto al igual que el nacimiento sin un mayor riesgo materno fetal. (Medicina fetal,sf), (Aragón, 2017), OMS, (2008)

Las horas de inducción con Misoprostol oscilaron desde 2 horas hasta 96 horas en las pacientes del estudio. Lo más relevante es que el 50% de las mujeres independiente de la forma de presentación ya habían respondido a la inducción en las primeras 12 a 13 horas, y el 25% restante su tiempo de inducción fue de 12 horas más. Un 25% (primer cuartil) ya habían respondido a la inducción en las primeras 2 a 7 horas. Esta variedad en cuanto a la respuesta a la inducción está relacionada con la inconsistencia en su absorción dado que la tableta de Misoprostol que es para uso oral lo que puede causar que la tableta no se disuelva por completo, la evidencia recomienda que la solubilidad de la tableta por vía vaginal debe ser mejor investigada. (FLASOG, 2013) a pesar de ello la utilidad del Misoprostol para inducción del trabajo de parto es evidente. (Hofmeyr GJ, 2010).

El hallazgo más relevante al comparar los dos grupos, es el mayor número de pacientes del grupo control que respondieron a la inducción en las primeras 2 a 4 horas lo que puede explicarse por la irregularidad en cuanto a la dosis administrada al partir la tableta en cuatro partes lo que pudo haberse administrado una dosis mayor. No sucediendo con las que recibieron la dosis en gel ya que cerca de la mitad de las pacientes respondieron en un lapso de 5 a 12 horas como es de esperarse al relacionarlo con la vida media y el efecto máximo del fármaco. (FLASOG 2013). Esta irregularidad de dosificación es la que conlleva a una mayor estimulación uterina con alteración en el bienestar fetal eventos que suceden con mayor frecuencia con el Misoprostol vaginal. (FLASOG, 2013), (Hofmeyr GJ, 2010).

El período de latencia desde la aplicación de la primera dosis de Misoprostol hasta el parto vaginal también tuvo un comportamiento similar al de la inducción como tal, observando que la mitad de las pacientes presentaron el evento del parto antes de las 18 horas. El primer cuartil o el 25% de las pacientes presentaron un lapso de tiempo para el parto de 5 a 10 horas. El número de horas para llegar al parto en el tercer cuartil fue mayor, sumándose 10 horas más y alcanzando las 24 horas, esto significa que el 75% de las pacientes lograron un parto vaginal en las primeras 24 horas. Solamente el 25% restante de la población la dispersión de las horas fue mucho mayor desde las 28 horas hasta más de 72 horas. Al comparar los dos grupos se observó que las pacientes que recibieron gel, el 50% de ellas tuvieron su parto vaginal en las primeras 14 horas y ya el 75% habían logrado el parto a las 24 horas de iniciada la inducción. A diferencia del grupo control que solo un poco más de la mitad de las pacientes (54%) lograron el parto vaginal en ese tiempo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (RR: 1.79, $p < 0.05$; IC95%: 1.13-2.82) el NNT fue de 5 pacientes. A pesar de los pocos ensayos realizados el resultado en cuanto al momento de lograr el parto vaginal ha sido menor en las pacientes que se

administra Misoprostol en forma de gel (Nadín, 2012), (Hofmeyr GJ, 2010) Posterior a este tiempo la tercera parte de las pacientes lograron el parto vaginal entre las 24 a 48 horas. Esto confirma que las tabletas de Misoprostol son efectivas al ser administrada por vía vaginal (FASOG, 2013).

En relación a la vía del parto posterior a la inducción con Misoprostol vaginal, el 25% de las pacientes, no lograron parto vaginal, no habiendo diferencia en cuanto al porcentaje en ambos grupos ya que éste fue similar. (22.5% en cada grupo). Se ha demostrado en algunas revisiones sistemáticas que el Misoprostol por vía vaginal no reduce el índice de cesáreas, siendo este mayor con la vía vaginal dado el mayor número de casos de hiperestimulación uterina, alteración en la frecuencia cardíaca fetal y riesgo de aspiración de meconio. (OMS, 2008), (Hofmeyr GJ, 2010). Los trabajos realizados por Nadine y Ghada (2012, Chian Mai (1998) y Nadine (1997) estos últimos incluidos en la Revisión Sistemática de Cochrane (2010) fueron similares.

La principal indicación o causa de cesárea en ambos grupos fue la pérdida de bienestar fetal en el 13% de las pacientes con Misoprostol en forma de gel y 18% en las que recibieron la forma de tableta, en la mitad de estas pacientes también se asoció a polisistolia lo que se le denomina síndrome de hiperestimulación que es más frecuente en las pacientes que reciben Misoprostol vaginal y en los estudios realizados por Carlan (1997), Chian Mai (1998) y Nadine (2012) se observó una menor frecuencia en pacientes que recibieron Misoprostol en presentación de gel. Un caso de polisistolia resultó con rotura uterina posterior a la administración de una dosis de Misoprostol en tabletas. Este evento trágico es una complicación rara pero las revisiones de metaanálisis la asocian principalmente en las inducciones con Misoprostol por vía vaginal y suele presentarse pero con menor frecuencia en pacientes sin cicatriz uterina debido a la hiperestimulación uterina. (Hofmeyr GJ, 2010), esta paciente fue una multigesta de 40 años cuya

indicación de la inducción fue la HTC y diabetes Mellitus, además de la insuficiencia venosa, esta paciente con una dosis de Misoprostol presentó la rotura uterina. La inducción fallida fue más frecuente y la distocia del trabajo de parto fueron las causas más frecuentes de cesárea en el grupo que recibió gel vaginal, estas fueron distocia, cervical, trabajo de parto detenido y expulsivo prolongado. El Misoprostol en gel presentó un menor riesgo de complicaciones como pérdida del bienestar fetal, polisistolia e hiperestimulación uterina, así también de rotura uterina pero con una moderada significancia estadística. (RR: 0.43, IC95%: 0.15-1.24), con un NNT de 3 pacientes.

En relación al uso de oxitocina, la tercera parte de las pacientes la requirieron durante el proceso de trabajo de parto observando que cerca de la mitad de pacientes que recibieron la dosis en forma de tableta fragmentada (48%), requirieron de dicho fármaco, a diferencia de las que recibieron gel que solo fue el 15%. La diferencia fue estadísticamente significativa al comparar los dos grupos de estudio. (RR: 3; p: 0.01; IC95%: 1.42-6.34). se ha demostrado en los estudios sobre Misoprostol, que cuando se administra bajas dosis por vía vaginal estas pacientes requerirán de oxitocina, debido a la dificultad para dividir de forma adecuada la tableta de 200 microgramos no permite administrar la dosis exacta de 25 a 50 microgramos, lo que conlleva a que en algunos casos la dosis administrada sea menor o incluso mayor que la recomendada y por tanto bajos niveles del fármaco por lo que durante el trabajo de parto se requiera de oxitócicos para mejorar la dinámica uterina. Chian Mai (1998), lo reporta como un hallazgo pero sin significancia estadística.

La presencia de meconio se ha asociado al uso de Misoprostol como un efecto propio del fármaco, aunque en la mayoría de las pacientes que presentaron dicho hallazgo (58%) se asoció a alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal y taquisistolia con un meconio de tipo espeso, a

estas pacientes se les indicó cesárea por pérdida del bienestar fetal. La mayoría de estas pacientes habían recibido el Misoprostol en la forma de tableta (46% y 27% respectivamente) la diferencia estadística fue moderadamente significativa (RR: 2; p: IC95% 0.84- 5.38) el número total a tratar fue de 9. Muchos estudios describen la presencia de meconio en las pacientes que reciben Misoprostol para inducción del parto principalmente en las que se les aplica por vía vaginal, se debe considerar como un riesgo para el bienestar del feto cuando se asocia también a alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal o de la dinámica uterina como se observó en las pacientes del estudio. (OMS, 2008), (Hofmeyr GJ, 2010).

Al analizar los resultados adversos relacionados con la pérdida del bienestar fetal asociada o no a hiperdinamia, uterina en el estudio estos eventos se presentaron en el 12% de las pacientes. Presentando una mayor frecuencia en el grupo control (16% vs 9%), sin bien es cierto el riesgo de presentar estos eventos fueron menos frecuentes en las pacientes que recibieron gel vaginal, los resultados no tuvieron significancia estadística. (RR: 0.57, p: 0.1, IC95%: 0.18-1.80) Solo dos pacientes (4.5%), presentaron asfixia, un caso en el grupo tabletas y un caso en el grupo gel, por lo dicho resultado adverso no se asoció a la forma de presentación. La mayoría de los estudios realizados sobre el Misoprostol, ya sea por vía vaginal o por otras formas de administración reportan escasos resultados adversos maternos y perinatales, igual hallazgo se reportó en las pacientes que utilizaron misoprostol elaborado en forma de gel al comparar los resultados con las que recibieron la tableta fraccionada (OMS, 2008), (Hofmeyr GJ, 2010) En estas revisiones sugieren que se necesitan nuevos estudios clínicos aleatorizados diseñados para establecer el régimen de dosis óptima con el menor riesgo posible.

Algunos autores señalan que la inducción del trabajo de parto puede verse comprometida por factores maternos como la edad, paridad, obesidad, enfermedades maternas como diabetes,

peso fetal entre otros. (Aragón, 2017), (OMS, 2008). Entre otros factores que influyeron en la inducción y en los resultados maternos-perinatales se analizó la edad de riesgo como son las adolescentes y las mayores de 35 años observando que las pacientes de ese rango de edad presentaron la mayor frecuencia en relación al total de eventos (75%), con una diferencia moderadamente significativa (RR: 2.80; IC95%: 0.89-9.47), La rotura uterina se presentó en una paciente de 40 años.

Al analizar la edad gestacional como un factor asociado a los eventos adversos se observó que las mujeres con embarazos mayores de 40 semanas presentaron el mismo porcentaje de eventos al comparar los eventos adversos en mujeres con embarazos de 36 a 40 semanas, con un RR: 1.5; p: 0.2; IC95%: 0.41-5.78) y un NNT de 26 pacientes.

No se encontró asociación entre el número de gestas y la respuesta a la inducción al igual que al tiempo de duración del trabajo de parto ya que si bien es cierto que las multigestas lograron el parto en las primeras 24 horas en un porcentaje mayor que las primigestas (73% vs 58%), la diferencia no tuvo significancia estadística. (RR: 1.27. p: 0.1; IC95%: 0.90-1.79).

La obesidad se ha demostrado que es un factor de riesgo que influye de forma negativa en la dinámica uterina, en el estudio el 18% eran obesas, al analizar su asociación con los resultados de la inducción se observó que el 16% de las pacientes que lograron un parto vaginal en las primeras 24 horas eran obesas, a diferencia de las que presentaron el evento después de ese tiempo cuyo porcentaje fue del 33%, a pesar de este porcentaje mayor la diferencia no fue estadísticamente significativa. (RR: 1.35, p: 0.5; IC95%: 0.35-3.27).

La presencia de preeclampsia en la pacientes con inducción fue un factor asociado a los resultados adversos como es la pérdida de bienestar fetal y la hiperdinamia uterina, estos eventos

se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con esta complicación obstétrica, ya que cerca de la mitad (46%) de las pacientes que presentaron pérdida de bienestar fetal eran hipertensas (RR: 2.80; p: 0.15, IC95%: 0.85-3.80).

La inducción del trabajo de parto con un cuello favorable muchas veces se alcanza buenos resultados, pero no sucede lo mismo en los cuellos inmaduros como es en los casos de las pacientes que requieren el uso de fármacos que ayuden a madurar el cérvix. La OMS (2008) en su informe sobre el uso del Misoprostol señala a este fármaco como el medio más efectivo para madurar el cérvix e inducir el trabajo de parto cuando se les combina con una amniotomía oportuna. En este ensayo en el 75% de las pacientes se logró un parto vaginal y en la mayoría el evento se presentó en las primeras 24 horas. Al analizar si el puntaje calculado en base al score de Bishop fue un factor asociado a las horas que duró el la inducción hasta llegar al parto se observó que las que tenían el score más desfavorable (0 a 3 puntos) tuvieron un porcentaje menor de partos en las primeras 24 horas (39% y 67%) aunque sin significancia estadística y cercano a 1 (RR: 0.90, p: 0.3, IC95%: 0.61-1.29), este resultado refleja que no existe asociación entre ambas variables. El mismo resultado se obtuvo al relacionar el score de Bishop y el número de dosis requeridas no encontrado asociación entre el puntaje calculado en las pacientes el número de dosis administradas. (RR: 1.13, p: 0.4; IC05%: 0,57-2.26)

En relación a la integridad de las membranas, la mayoría de las pacientes (73%) durante el trabajo de parto ya presentaban membranas rotas ya sea por una rotura artificial o por una rotura espontánea. Al analizar el grado de asociación con la respuesta a la inducción se observó que es un factor que no influye en la duración de la inducción o del trabajo de parto. (RR: 0.90; p: 0.3; IC95%: 0.70-1.15)

Conclusiones

1. La mayoría de las pacientes con inducción eran adolescentes, con su primer embarazo, siendo la enfermedad hipertensiva y el embarazo de 41 semanas o más la indicación más frecuente para inducir el trabajo de parto, todas ellas con un score de Bishop desfavorable.
2. La mayoría de las pacientes respondieron a la inducción en las primeras 12 horas, logrando el parto vía vaginal en las primeras 24 horas y con un máximo de dos dosis, porcentaje que fue mayor y estadísticamente significativo en las pacientes que recibieron Misoprostol vaginal en la forma de gel.
3. El Misoprostol por vía vaginal administrado en forma de gel fue más efectiva para lograr el parto en las primeras 24 horas, reducir el uso de oxitocina durante el trabajo de parto y la frecuencia de meconio al compararlo con las pacientes que recibieron la forma convencional con una diferencia estadísticamente significativa.
4. El riesgo de presentar alteración de la frecuencia cardíaca fetal asociado o no a polisistolia fue menor en las pacientes que recibieron misoprostol vaginal en forma de gel con una moderada significancia estadística.
5. El Misoprostol en forma de gel no redujo la tasa de cesárea pero si los que son por causa de hiperestimulación uterina y por pérdida del bienestar fetal.
6. El riesgo de rotura uterina fue menor en las pacientes que recibieron Misoprostol en forma de gel.

Recomendaciones

1. Considerar el uso de Misoprostol en forma de gel para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto, ya que se obtiene una mejor dosificación logrando el parto vaginal en un menor tiempo con un menor número de eventos adversos maternos y perinatales
2. Se deben realizar más estudios clínicos de forma aleatoria sobre el Misoprostol por vía vaginal que den respuestas sobre la forma y la dosis más adecuada que garanticen una mejor utilidad del fármaco.

Referencias Bibliográficas

1. Carlan SJ1, Bouldin S, O'Brien WF. Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1997 Dec; 90(6):911-5.
2. Casagrandi, Casanova, Davide. Misoprostol para inducción de embarazo a término. Hospital Gineco Obstétrico Docente “Ramón González Coro”.
3. Amparo, D. L. (2010). Inducción del trabajo de parto. En U. N. Colombia, *Obstetricia Integral siglo XXI* (págs. 260-274). bogotá, Colombia: UNC.
4. Aragón, H. A. (2017). Protocolo clínico para inducción del trabajo de parto: propuesta de consenso. *Rev Ginecol yObstet, México*, 85(5): 314-324.
5. Barrientos, d. A. (2011). Sufrimiento Fetal Agudo, asociado al uso de Misoprostol u oxitocina en la inducción del parto en embarazos de término. Hospital de Maternidad: dr. Raúl Arguello. *Trabajo Monográfico para optar al Título de Especialista en ginecología y Obstetricia*. San Salvador.
6. CLACAI, F. (2010). *Regulación del uso obstétrico del Misoprostol en América Latina y Caribe*. Lima, Perú: CEDES.
7. Chávez R, Bacon L, González R. Comparación del uso de misoprostol intravaginal de 25 mcg vs 50 microgramos como inductor del trabajo de parto, en mujeres con embarazo a término en el servicio del alto riesgo obstétrico, Hospital Bertha Calderón Roque, del 1 de septiembre al 30 de noviembre del año 2005.

8. FLASOG. (2013). *Uso de Misoprostol en Obstetricia y Ginecologia*. Cali-Colombia: FLASOG.
9. Hofmeyr GJ, G. A. (6 de octubre de 2010). <https://www.cochrane.org/es/CD000941>. Obtenido de Vaginal Misoprostol for cervical ripening and induction of labor.
10. Mancini Roberto (2018), Normas éticas para la investigación clínica. Santiago, Universidad de Chile.
11. Medicina Fetal, B. (s.f.). Protocolo de Inducción del parto y maduración cervical. *Revista de Medicina Fetal*.
12. Ministerio de Salud, Republica de Nicaragua. Protocolo para el abordaje de las patologías más frecuentes del alto riesgo obstétrico. Segunda edición. Managua, Nicaragua, Febrero 2018.
13. Montoya. (2011). Uso del Misoprostol en la inducción del parto. *Rev méd de Costa Rica y CA*, 597, (2007-2011).
14. Muzonzini G. Hofmeyr GJ. Misoprostol Sublingual o en la cavidad bucal para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto. Base de Datos Cochrane de Revisión Sistemática 2007. No 4.
15. Nadine A. Sherif and Ghada A. Abdel Moety. Vaginal misoprostol tablets versus misoprostol gel for induction of labor in post-term primigravidas. *Evidence Based Women Health J* 3:5–8 & 2013 Evidence Based Women's Health Journal.

16. OMS. (2008). Misoprostol para la maduración cervical y la inducción del parto. Ginebra, Suiza: RHL.
17. OMS. (2015). Recomendaciones de la OMS para la conducción del trabajo de parto. Ginebra, Suiza: CLAP/SMR.
18. Pino García T, Sabina Ituralde A, Pérez Díaz G. Misoprostol para la maduración cervical, una alternativa terapéutica en la obstetricia moderna. *Revista Cubana* 2005.
19. REYNA Eduardo, G. M. (2005). Estudio comparativo del efecto del misoprostol vaginal a dosis de 50 y 100 microgr en la maduración cervical e inducción del parto. *Redalc.org*, 46(2): 179-86.
20. Távara O, Grossman D, Lara Diana, Blandón Martha María. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. Disponibilidad y uso obstétrico del misoprostol en los países de América Latina y Elaribe, 2008.
21. Winikoff B. Misoprostol use in the community to reduce maternal death. *Lancet* 2010; 376:954-955.

ANEXOS

Consentimiento informado

A) Hoja de información:

Le estamos pidiendo que participe de un estudio de investigación, este tipo de estudios se realiza para poder saber más sobre su condición y así poder encontrar mejores tratamientos. Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.

Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión. También le alentamos a consultarlo con su familiar.

Procedimiento o manejo

El medicamento en estudio es el misoprostol, el que ha sido aprobado por el Ministerio de Salud (MINSA) desde hace 11 años y que se utiliza en los hospitales nacionales de manera rutinaria en pacientes con diferentes condiciones que lo ameritan, como la suya. El tratamiento consiste en administrar misoprostol que es el medicamento utilizado para madurar el cuello de su matriz e inducir las contracciones del trabajo de parto y de esta manera lograr el nacimiento de su bebe por vía vaginal. Normalmente el misoprostol se administra en forma de tableta que es la presentación que se encuentra en las farmacias. La forma en que se va a aplicar en su vagina es en forma de gel, lo que se pretende con esta nueva forma farmacéutica es lograr una mejor absorción e inicio del trabajo de parto de forma más rápida. Uno de los inconvenientes con el misoprostol en forma de tableta es que puede causar contracciones más intensas que en ocasiones

puede alterar los latidos del corazón de su bebe en su vientre y esto puede conllevar a una cesárea de urgencia. Estudios realizados en otros países han demostrado que el gel disminuye este efecto adverso. La aplicación del misoprostol en forma de gel no va a producir efectos adversos mayores que los esperados con la presentación en tableta y ya existe este tipo de formulación en otros países.

Si Ud. acepta participar en el estudio, lo primero que debe hacer es firmar este Consentimiento Informado. Luego, se le harán exámenes para ver si presenta todas las condiciones necesarias para ser incluido:

- Preguntas sobre sus antecedentes médicos
- Un examen físico: se le tomará los signos vitales, se le pesará y tallará.
- Pruebas de sangre según su condición.
- Pruebas de bienestar fetal como ultrasonido y monitoreo fetal.

Si es incorporado al estudio, Ud. No deberá cumplir alguna indicación ajena a su manejo médico, toda la información será extraída de su expediente clínico.

Habitualmente, para ver los efectos del medicamento en estudio, se utilizan distintos tipos de comparadores. Para ello, este estudio incluye dos grupos de participantes:

Grupo 1: recibirá el medicamento en forma de gel.

Grupo 2: recibirá el medicamento en forma de tableta.

Se decidirá al azar (como tirando una moneda al aire) a qué grupo pertenecerá usted. Esto se hace para obtener datos confiables de los resultados del estudio.

Los datos que lo identifiquen serán tratados en forma confidencial como lo exige la Ley. Salvo para quienes estén autorizados a acceder a sus datos personales, Ud. no podrá ser identificado y para ello se le asignará un código compuesto por su número de expediente. En caso de que los resultados de este estudio sean publicados en revistas médicas o presentados en congresos médicos, su identidad no será revelada.

Como parte del estudio, el Investigador Principal y todo el equipo de investigación tendrán acceso a los resultados de sus estudios, como las pruebas de laboratorio y estudios de imágenes. También pueden ser revisados por el Ministerio Nacional de Salud.

B) Consentimiento Informado (Hoja de firmas):

He recibido una explicación satisfactoria sobre el procedimiento del estudio, su finalidad, riesgos, beneficios y alternativas.

He quedado satisfecho/a con la información recibida, la he comprendido, se me han respondido todas mis dudas y comprendo que mi participación es voluntaria.

Presto mi consentimiento para el procedimiento propuesto y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al médico responsable del estudio.

Firma, aclaración, número de expediente y fecha.

Firma, aclaración, número de documento del representante legal y fecha.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Caso _____

Expediente _____

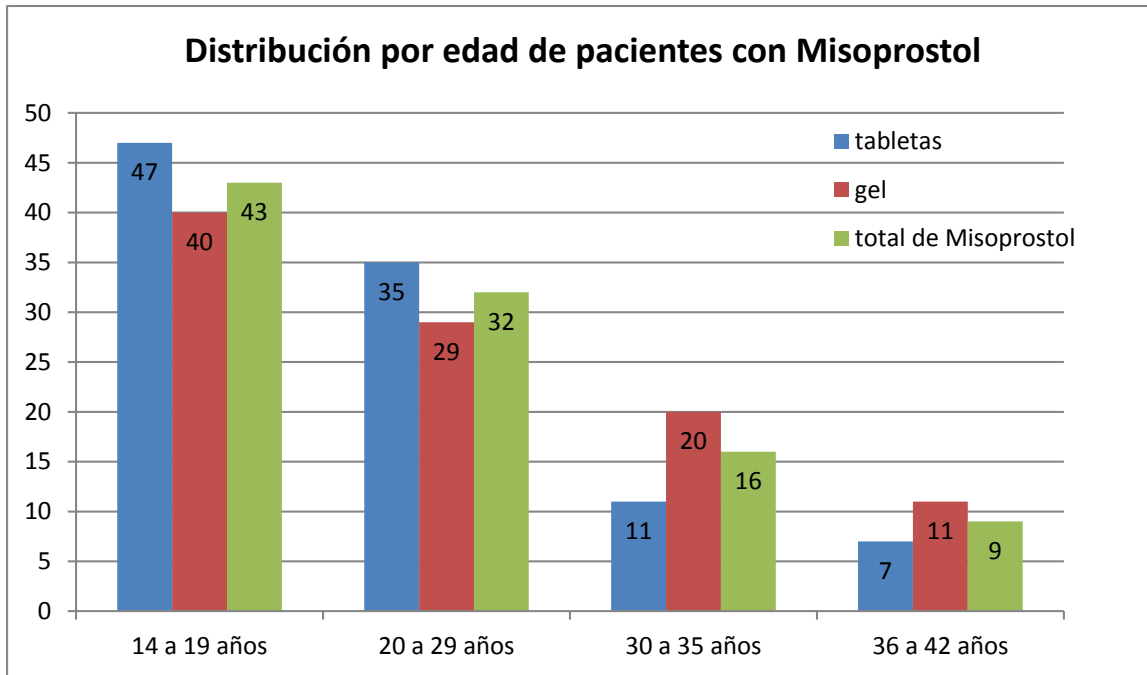
Edad materna	
Paridad	
Edad gestacional	<input type="checkbox"/> 37- 38 semanas <input type="checkbox"/> 39 – 40 semanas <input type="checkbox"/> 41 semanas
Patologías asociadas	<input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> HTAC <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> Otra _____
Indicación de inducción	<input type="checkbox"/> Prolongado <input type="checkbox"/> RPM <input type="checkbox"/> Preeclampsia <input type="checkbox"/> HTG <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Óbito fetal <input type="checkbox"/> Otro _____

Score de Bishop previo	<input type="checkbox"/> 0 a 2 puntos <input type="checkbox"/> 3 a 4 puntos <input type="checkbox"/> 5 a 6 puntos
Forma de presentación administrada	<input type="checkbox"/> Gel <input type="checkbox"/> Tableta
Numero de dosis administradas	
Tiempo de acción del fármaco (primera dosis hasta el inicio de fase activa)	<input type="checkbox"/> <12 horas <input type="checkbox"/> 12 – 24 horas <input type="checkbox"/> 24 – 48 horas <input type="checkbox"/> > 48 horas
Duración del trabajo de parto (a partir de la primera dosis hasta el nacimiento)	<input type="checkbox"/> < 4 horas <input type="checkbox"/> 4 a < 8 horas <input type="checkbox"/> 8 a 12 horas <input type="checkbox"/> 12 a <24 horas <input type="checkbox"/> 24 a 48 horas
Características de membranas ovulares	<input type="checkbox"/> Rotas <input type="checkbox"/> Íntegras <input type="checkbox"/> RAM <input type="checkbox"/> REM
Uso asociado con oxitocina	<input type="checkbox"/> Si

	<input type="checkbox"/> No
Partograma	<input type="checkbox"/> Dentro de la curva <input type="checkbox"/> A la izquierda <input type="checkbox"/> A la derecha
Inducción fallida	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Reacciones adversas del fármaco	<input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Vómitos <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Fiebre
Complicaciones maternas	<input type="checkbox"/> Taquisistolia <input type="checkbox"/> Hipertonía uterina <input type="checkbox"/> Rotura uterina <input type="checkbox"/> Síndrome de hiperestimulación
Resultados perinatales	<input type="checkbox"/> Taquicardia fetal <input type="checkbox"/> Desaleraciones tardías <input type="checkbox"/> Muerte fetal <input type="checkbox"/> Asfixia <input type="checkbox"/> Otros

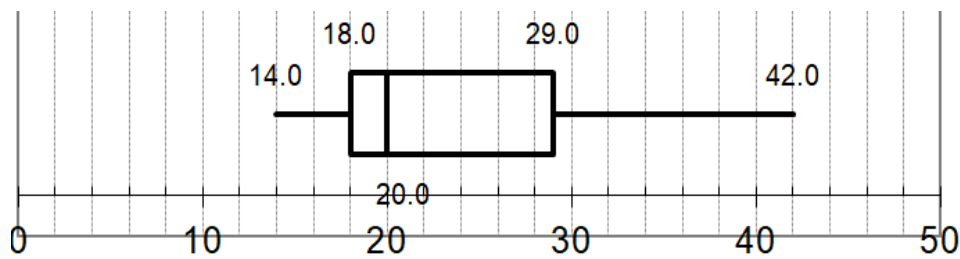
Vía de finalización del embarazo	<input type="checkbox"/> Vaginal <input type="checkbox"/> Cesárea
Características de líquido amniótico	<input type="checkbox"/> Claro <input type="checkbox"/> Meconial
Causa de la cesárea	<input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/> Pérdida del bienestar fetal <input type="checkbox"/> Polisistolia, hiperdinamia <input type="checkbox"/> Inducción fallida <input type="checkbox"/> Otras _____
APGAR del neonato	

Cuadro 1: Grupos de edad en pacientes que recibieron Misoprostol vía vaginal.



Fuente; expedientes clínicos. HAN.

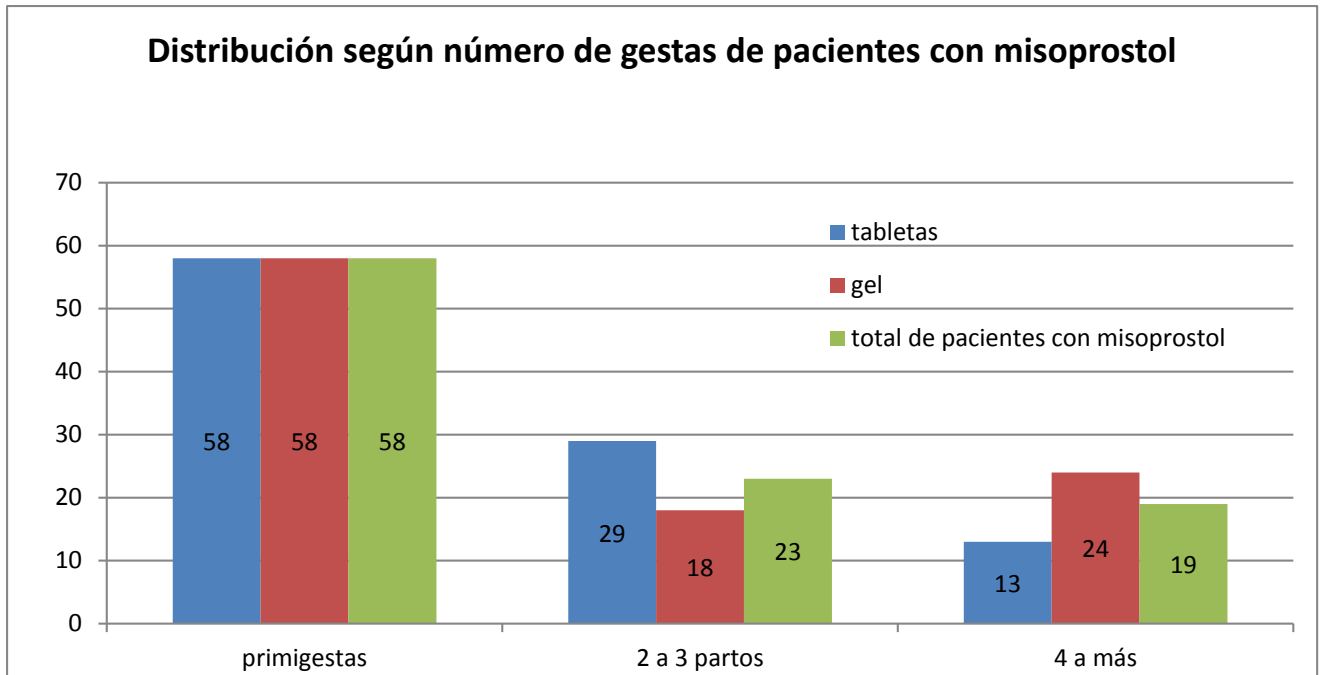
Cuadro 2: Distribución de la edad por cuartiles.



Fuente; expedientes clínicos. HAN.

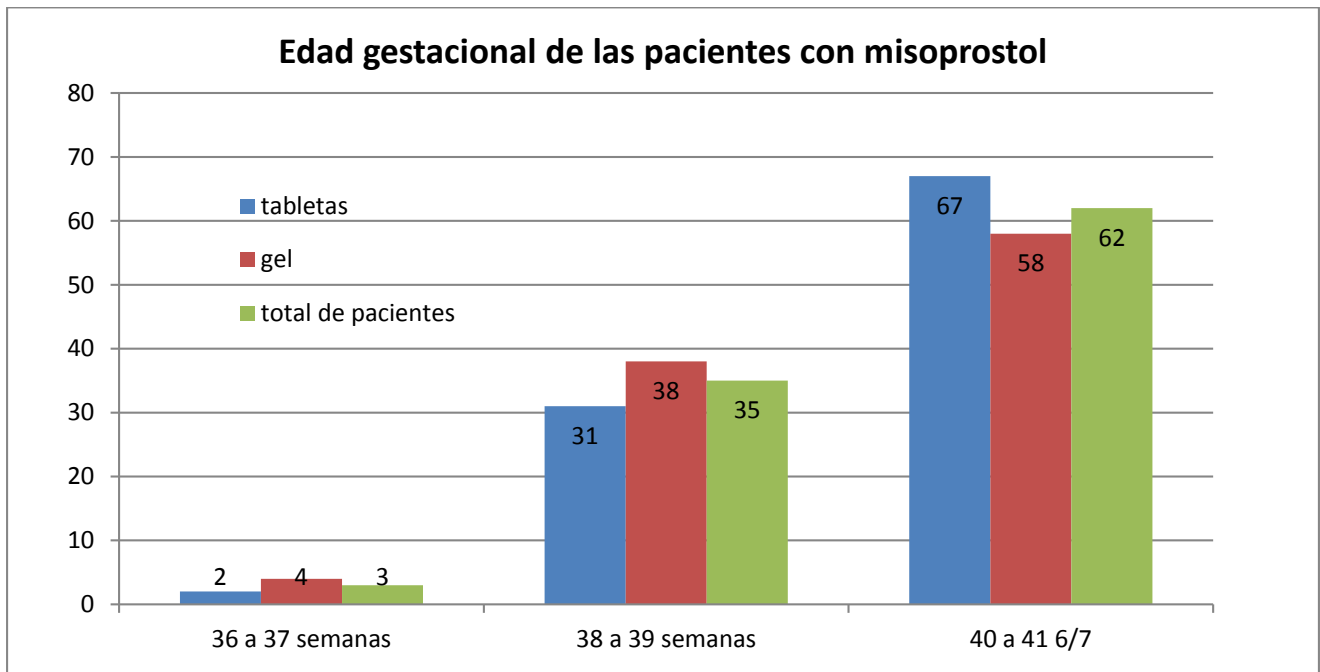
Cuartil 25: 18, Cuartil 50: 20 años, Cuartil 75: 29.

Cuadro 3: Número de gestas por grupo de estudio en pacientes con inducción del parto.



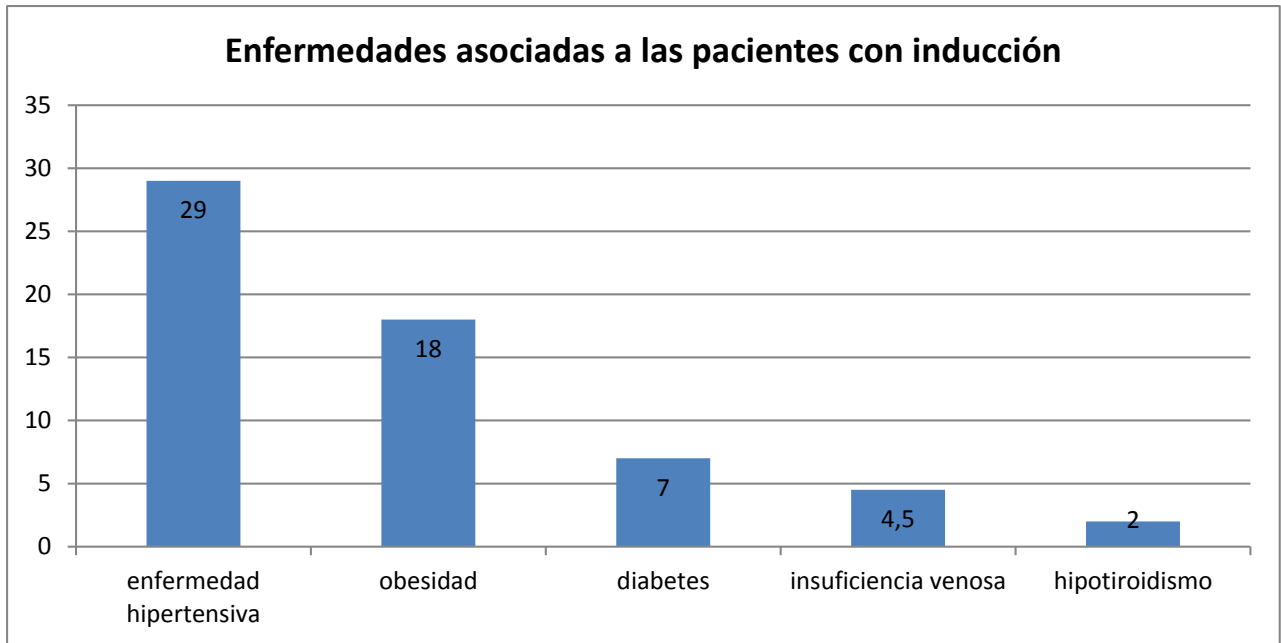
Fuente: expedientes clínicos. HAN.

Cuadro 4: Edad gestacional y grupo de estudio en pacientes con inducción del parto.



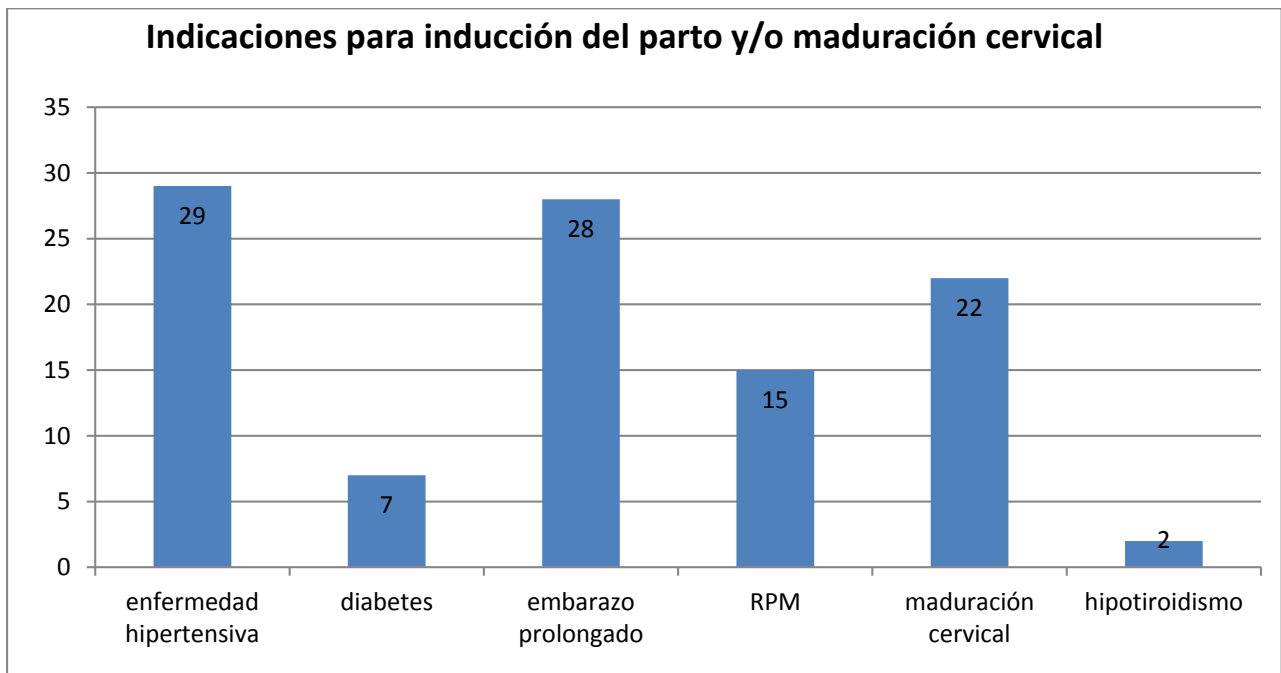
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 5: Enfermedades médicas y obstétricas en pacientes con inducción del parto.



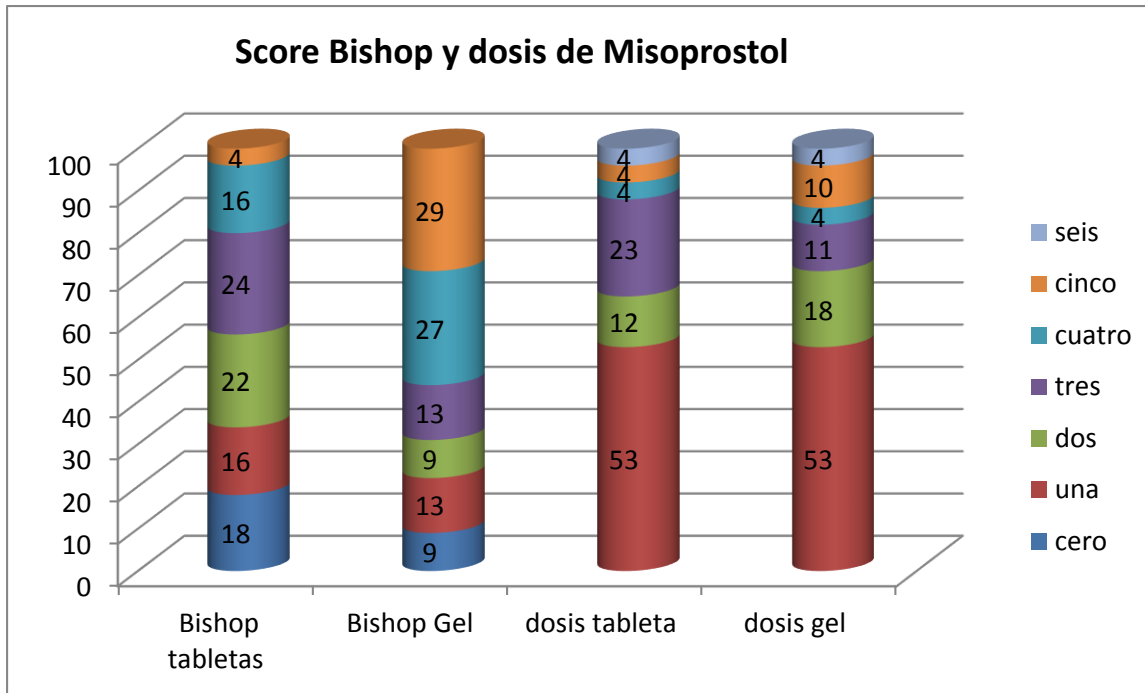
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 6: Indicaciones para inducción del trabajo de parto con Misoprostol vaginal.



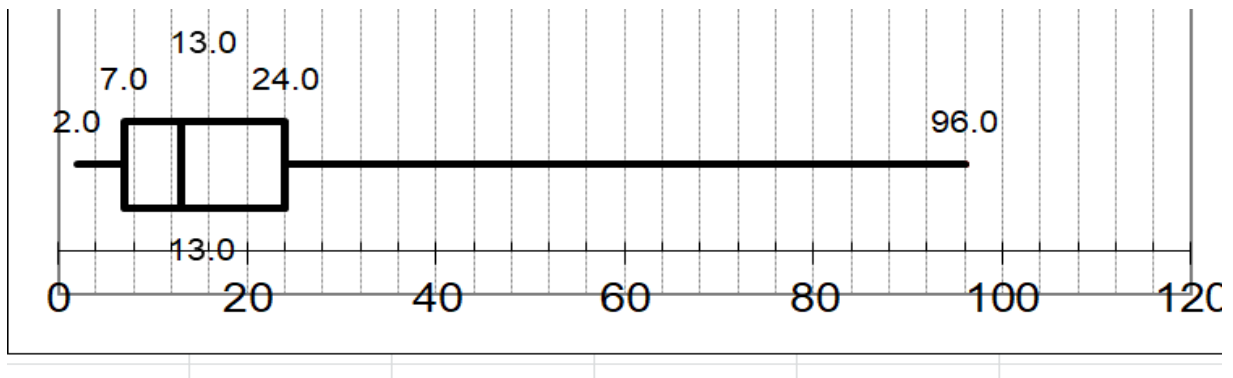
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 7: Score de Bishop y dosis de Misoprostol para inducción del trabajo de parto



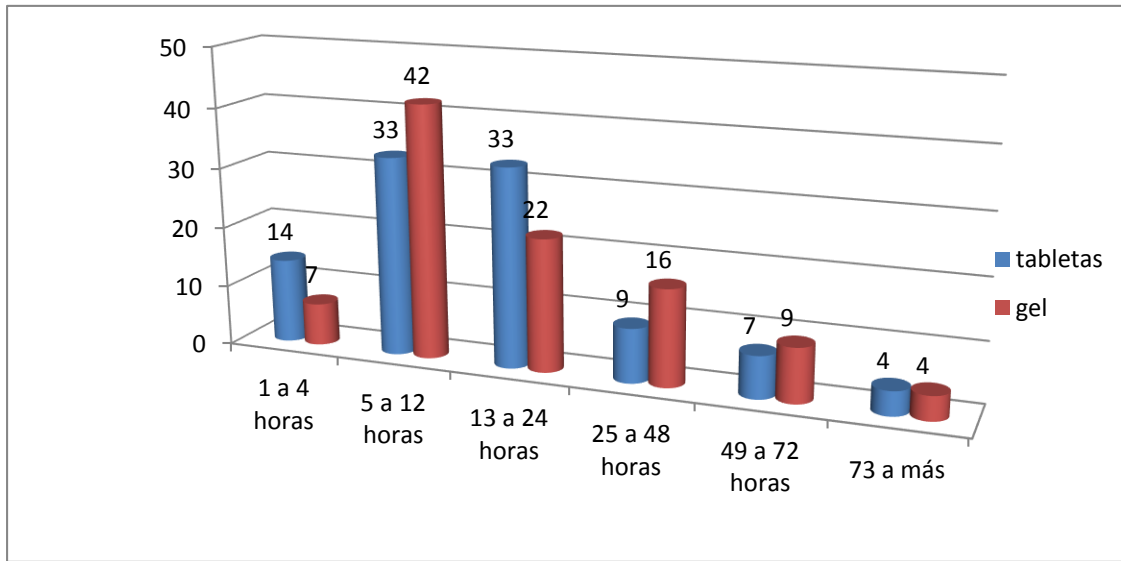
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 8: Horas requeridas para la inducción del trabajo de parto con Misoprostol vaginal



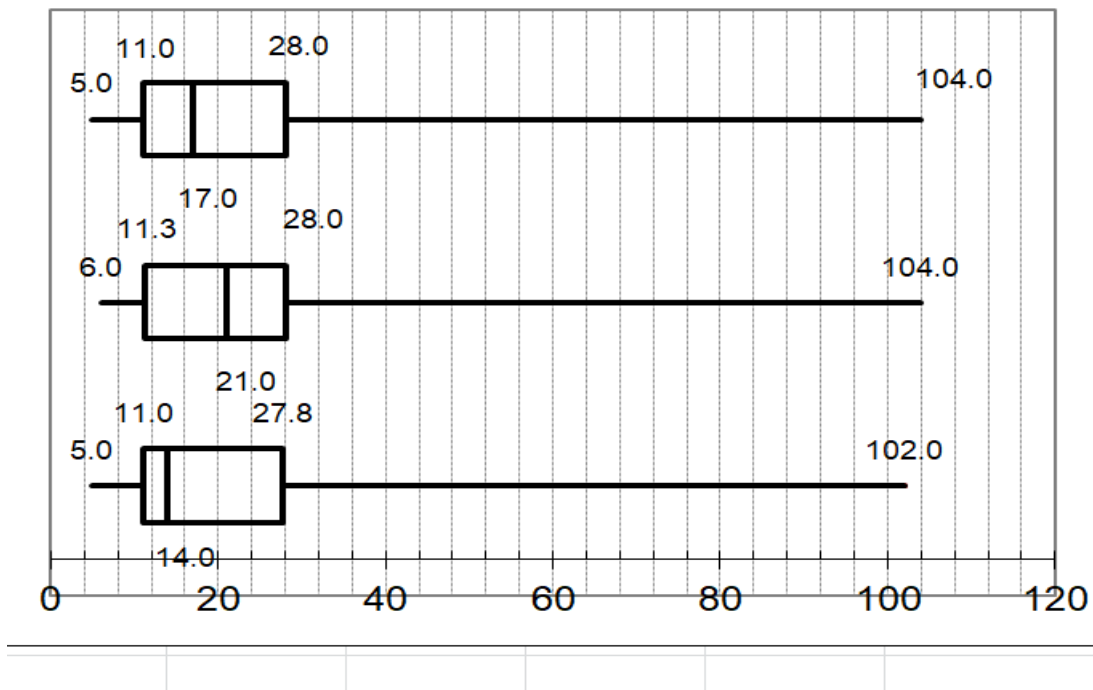
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 9: Intervalo en horas para inducción del trabajo de parto con Misoprostol vaginal



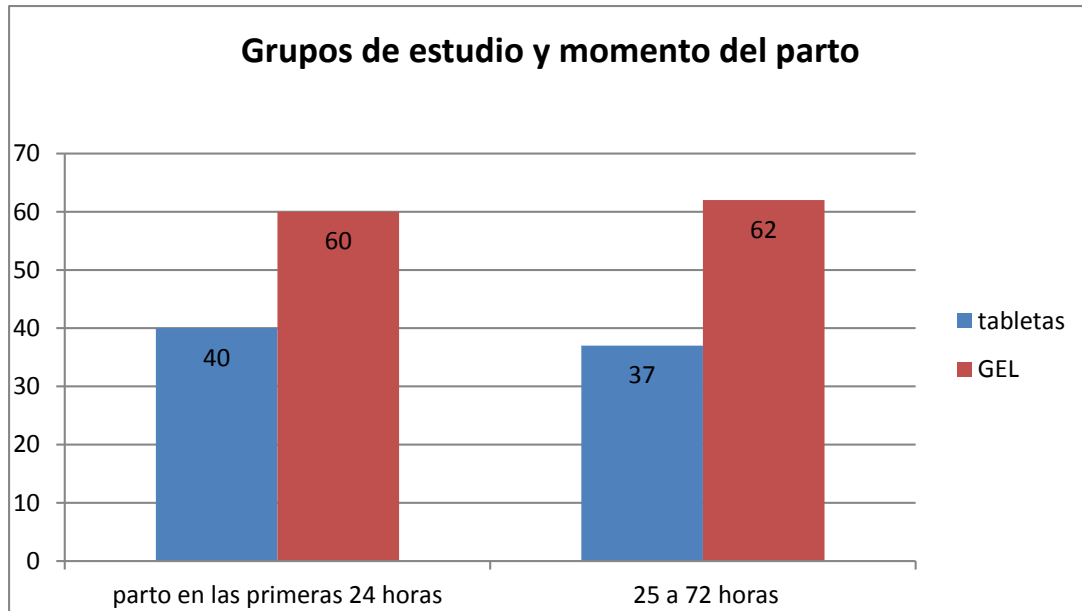
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 10: Tiempo desde la inducción hasta el parto



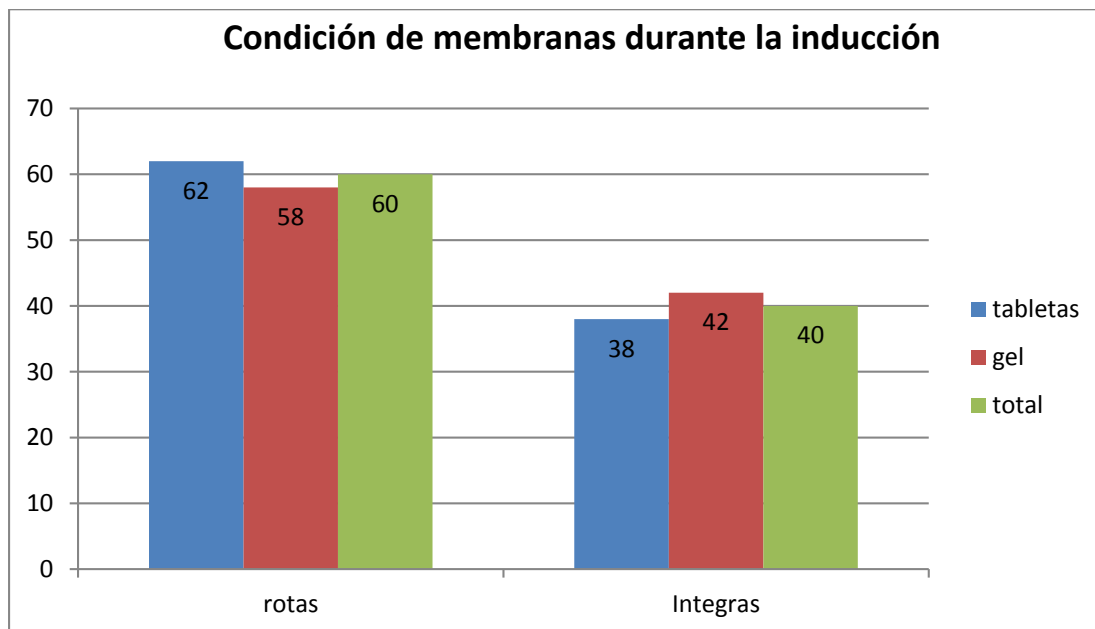
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 11: Relación entre la forma de administración del Misoprostol y el momento del parto.



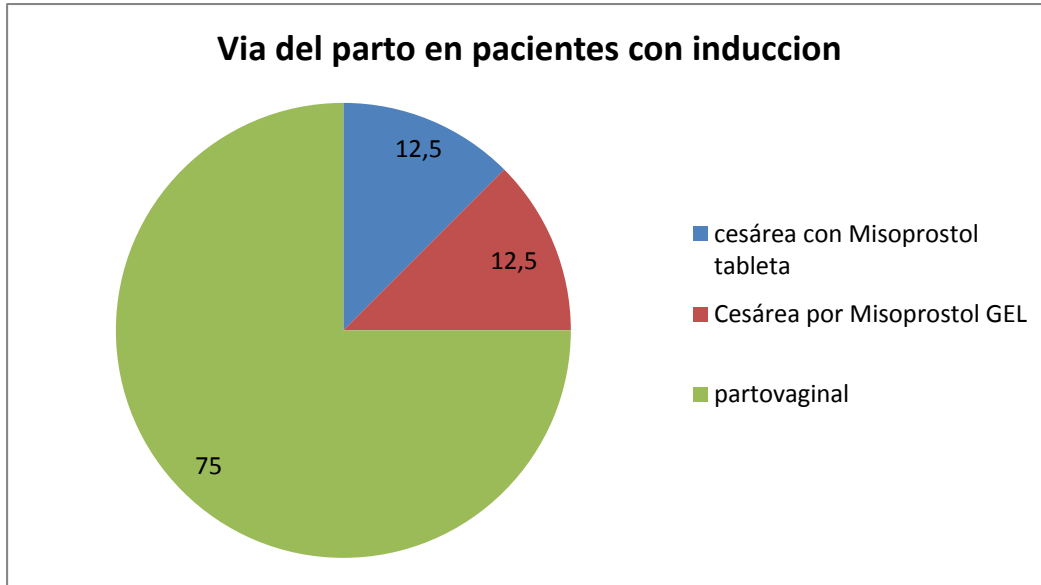
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 12: Condición de las membranas en pacientes con inducción del trabajo de parto



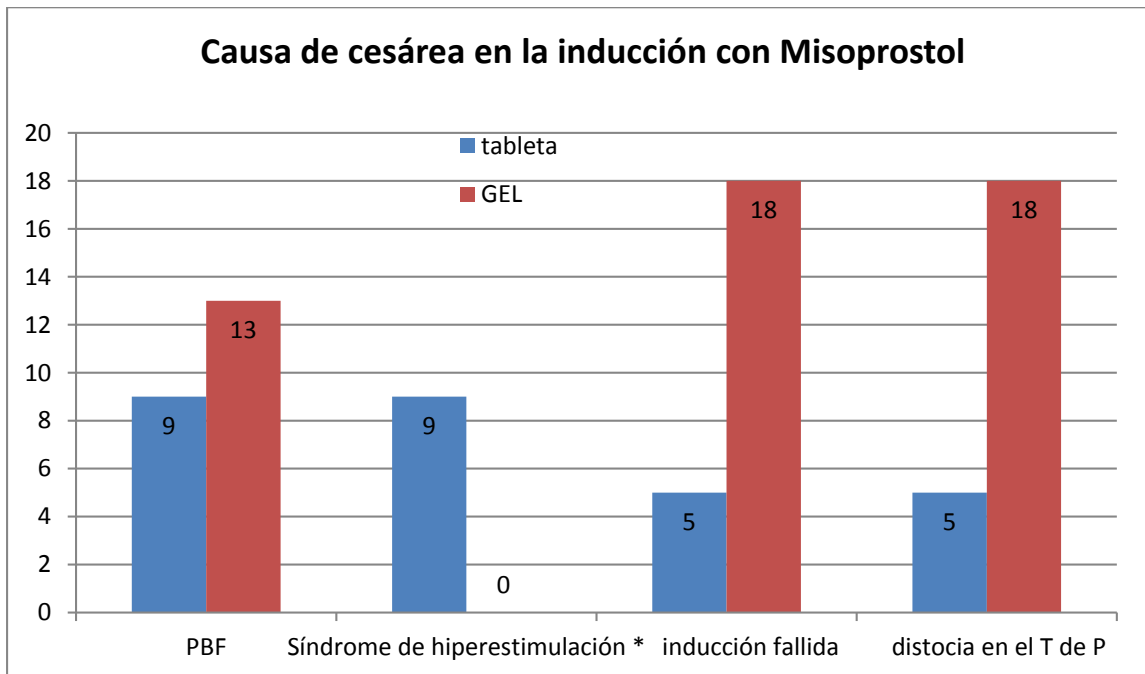
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 13: Vía del parto en pacientes con inducción del trabajo de parto



Fuente: expedientes clínicos. HAN

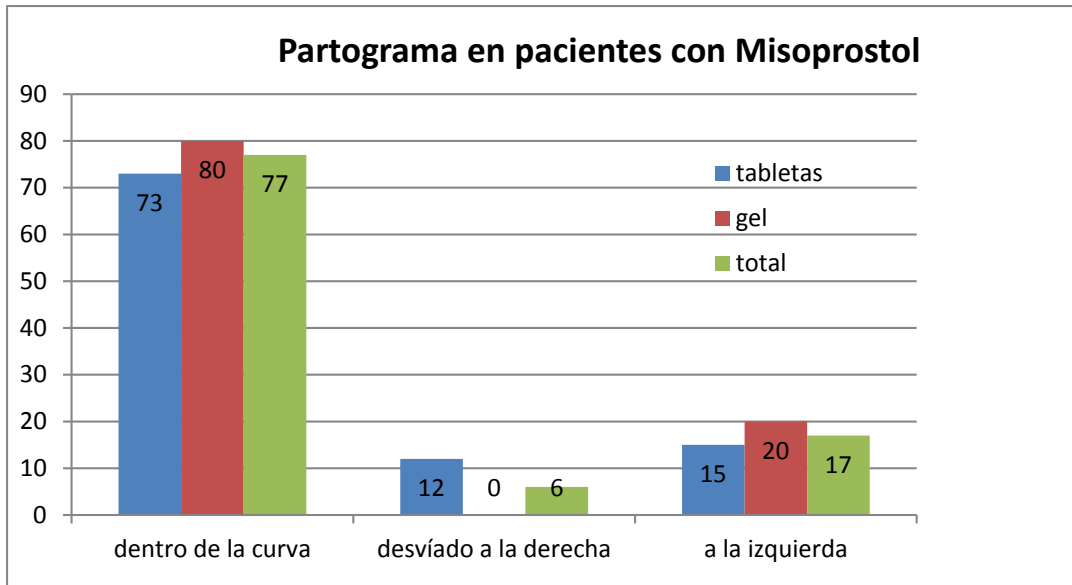
Cuadro 14: Indicaciones de las cesáreas en paciente con Misoprostol



Fuente: expedientes clínicos. HAN

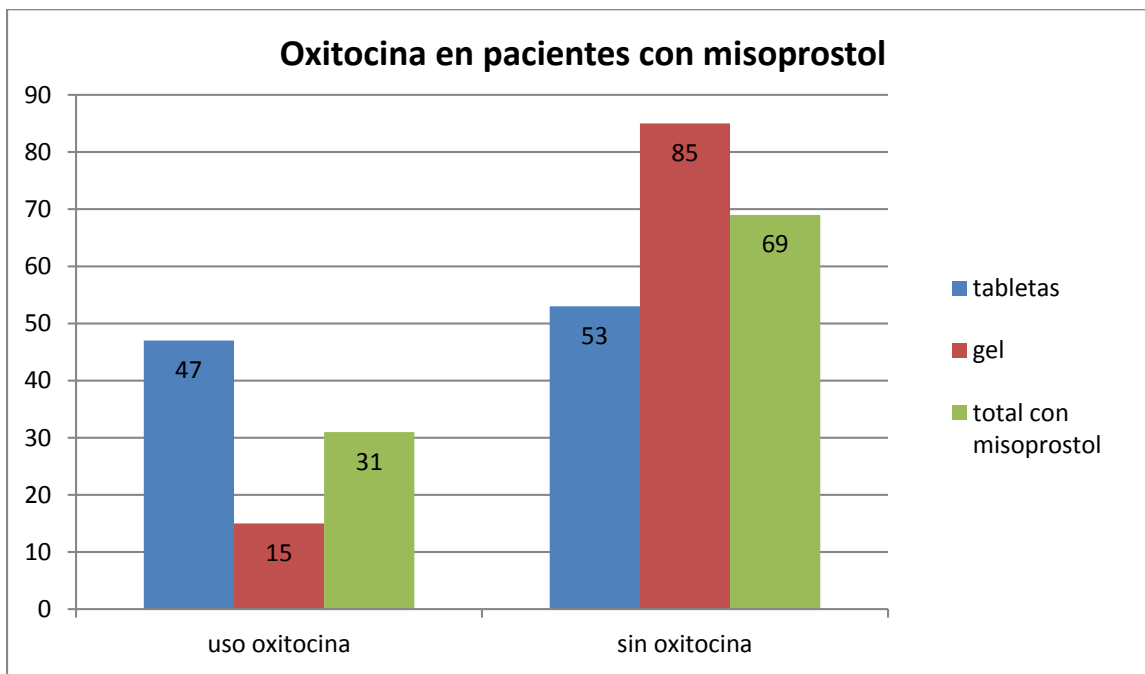
* Se incluyó una paciente con rotura uterina con una dosis de Misoprostol

Cuadro 15: Curva del partograma en pacientes con Misoprostol para inducir el trabajo de parto



Fuente: expedientes clínicos HAN

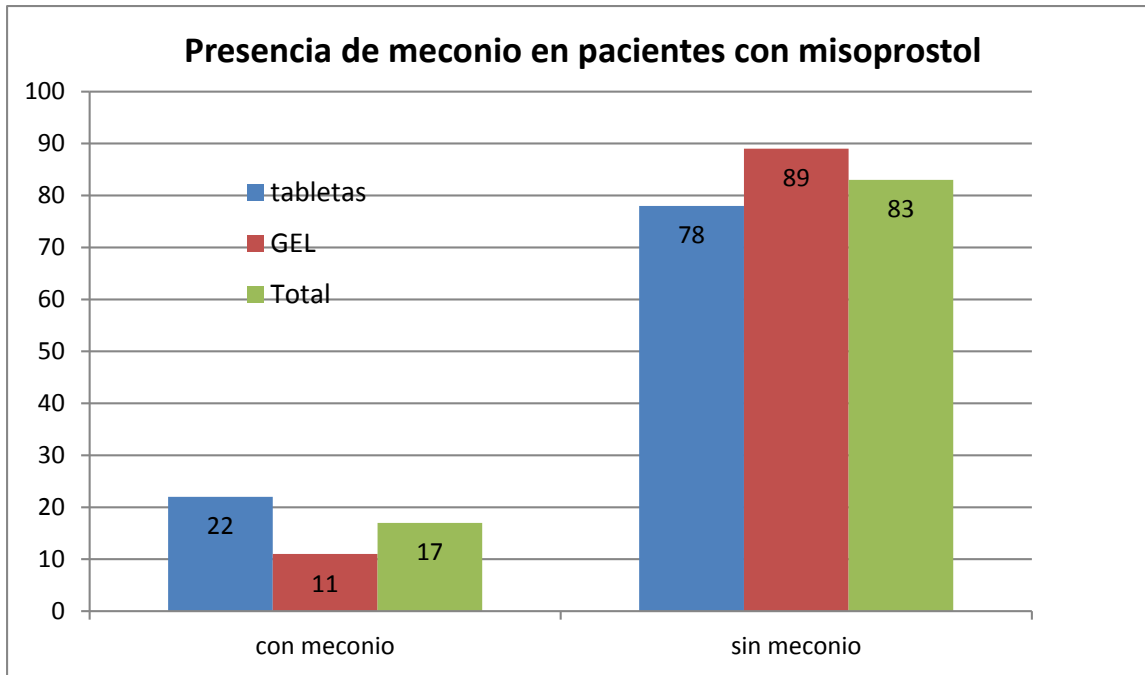
Cuadro 16: Porcentaje de pacientes que recibieron oxitocina durante la inducción



Fuente: expedientes clínicos HAN

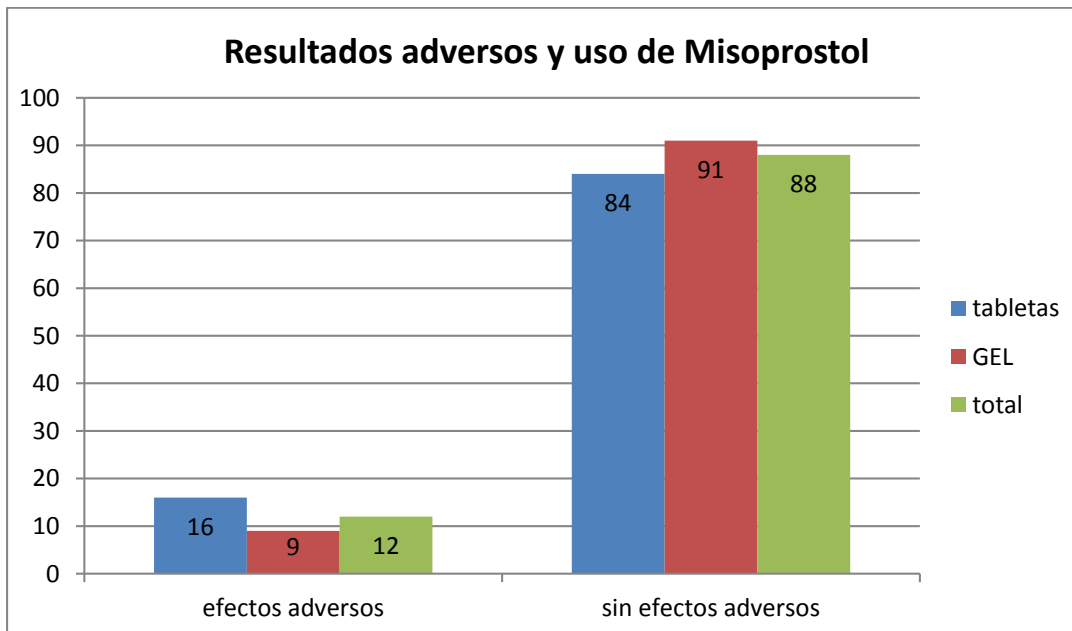
RR: 3; p: 0.01 (IC95%: 1.42-6.34)

Cuadro 17: Presencia de Meconio en pacientes que recibieron Misoprostol



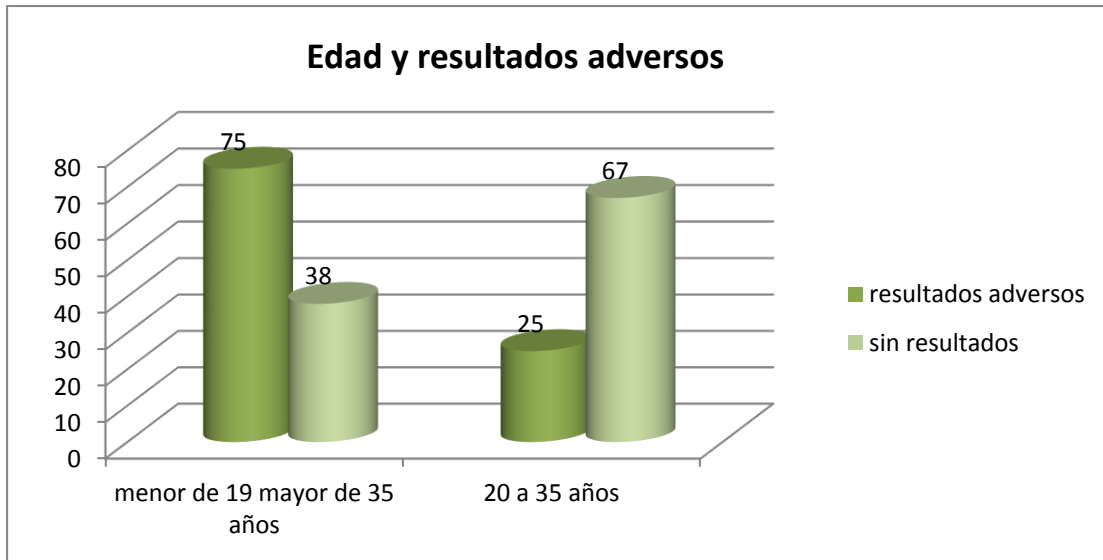
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 18: Resultados adversos en pacientes que recibieron Misoprostol



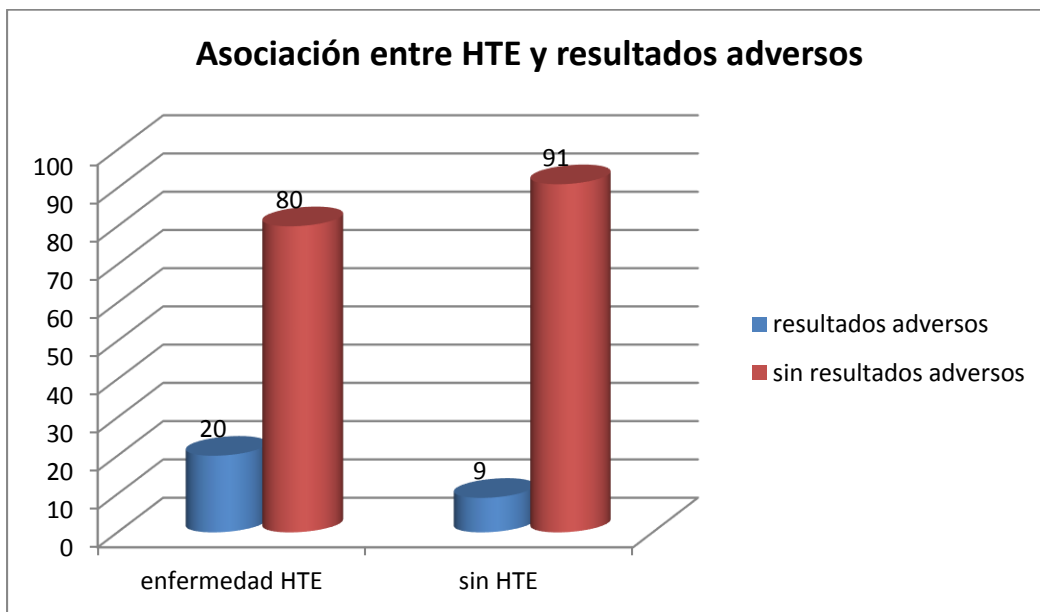
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 19: Edad como factor asociado a resultados adversos en la inducción con Misoprostol



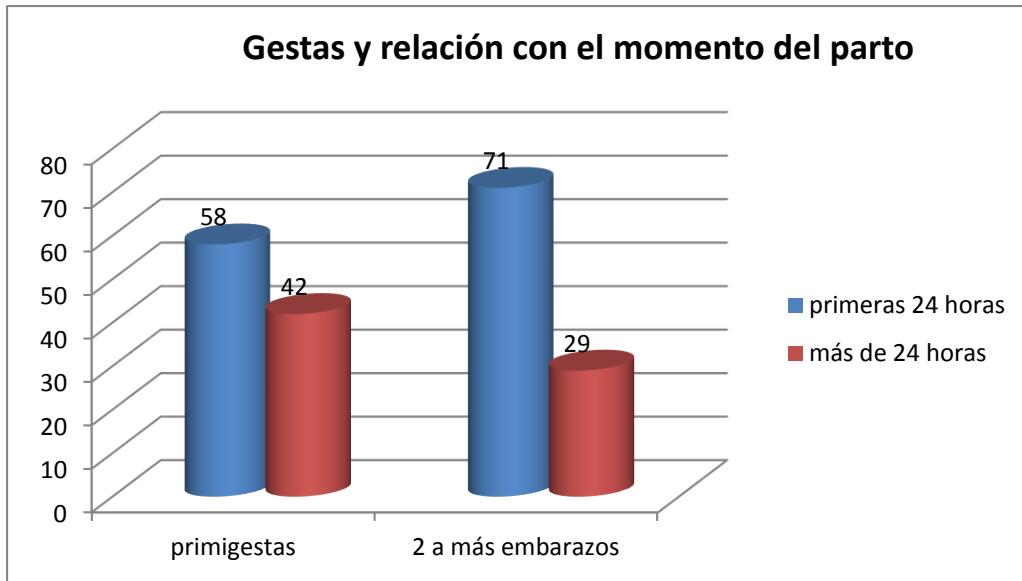
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 20: Enfermedad hipertensiva en el embarazo y resultados adversos maternos fetales



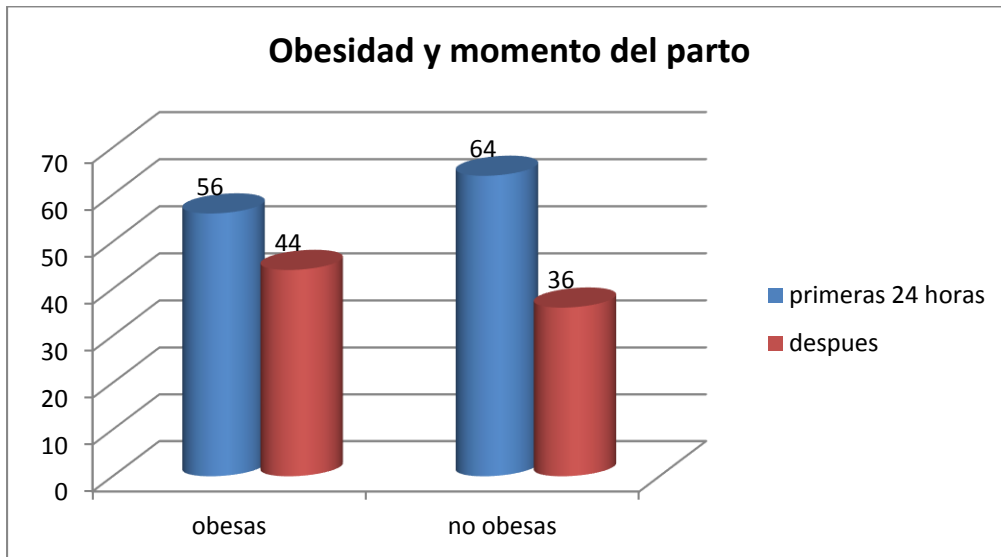
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 21: Número de gestas y su asociación con el momento del parto



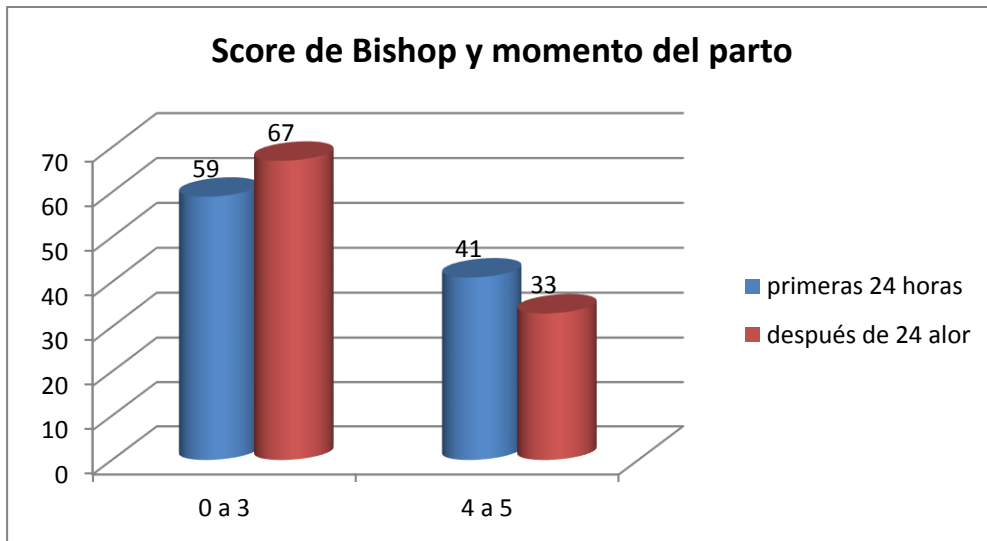
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 22: Obesidad y momento del parto



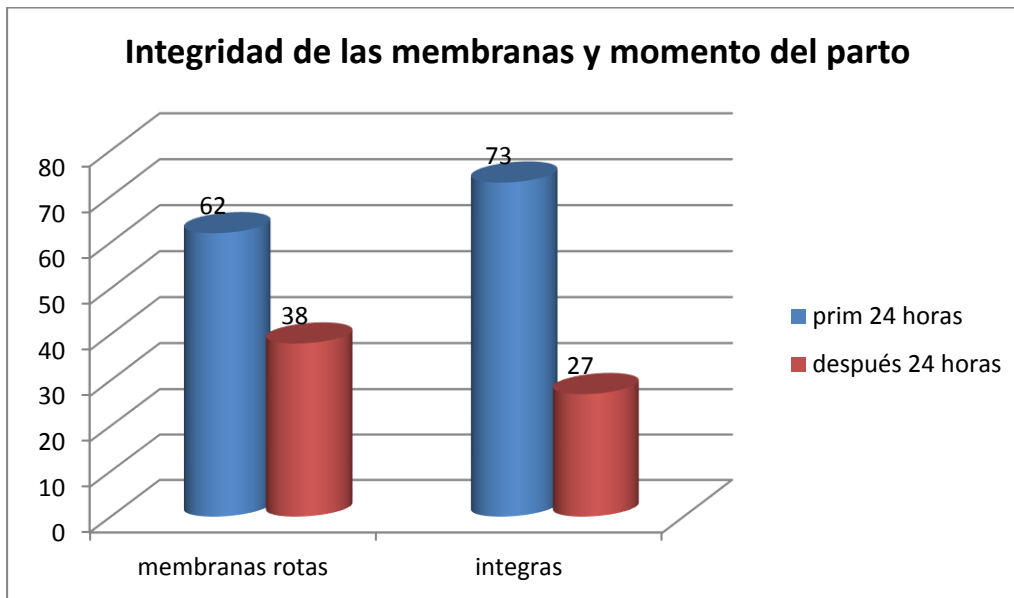
Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 23: Score de Bishop y su asociación con el momento del parto



Fuente: expedientes clínicos. HAN

Cuadro 24: Asociación entre la membranas rotas y el momento del parto



Fuente: expedientes clínicos. HAN