



Misoprostol intrauterino para la prevención de la hemorragia postcesárea

Ricardo Quiroga Díaz,* Reynaldo Cantú Mata,* Héctor E. Tello Gutiérrez,* Mireya Puente Villalobos,* Rogelio Montemayor Garza,* Araceli Martínez Mendoza**

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia del misoprostol por vía intrauterina para la prevención de la hemorragia obstétrica y conocer sus efectos colaterales.

Pacientes y método: ensayo clínico y con asignación al azar realizado con 200 pacientes a quienes se les efectuó cesárea. Se dividieron en dos grupos de 100 mujeres cada uno para recibir placebo (grupo A) o misoprostol (grupo B; 800 µg) intrauterino después del nacimiento de su neonato. Se comparó la necesidad de uterotónicos adicionales, pérdida de hemoglobina y hematocrito, y los efectos colaterales.

Resultados: en el grupo B disminuyó la necesidad de uterotónicos adicionales a 50% y la pérdida de hemoglobina en 39.6%. En el grupo A se registró pérdida mayor de 3 g de hemoglobina en 13 vs 3% de las pacientes. Respecto al hematocrito, su pérdida se redujo en 40.6%. Las pacientes en quienes disminuyó el hematocrito en más de 10%, se registró en 7 vs 1% de los casos. Los efectos colaterales fueron pocos y no tan graves.

Conclusión: la combinación de misoprostol y oxitocina intrauterinos disminuye la pérdida sanguínea postcesárea y provoca pocos efectos colaterales.

Palabras clave: hemorragia posparto, misoprostol, oxitocina.

ABSTRACT

Objective: To evaluate efficacy of misoprostol by intrauterine route for the prevention of the obstetrical hemorrhage and to know its effects collaterals.

Patients and methods: Clinical and randomized test with 200 patients to those who one took place to them Caesarean. The Group A was applied placebo and the group B misoprostol (group B; 800 µg) intrauterine, after the birth of its newborns. The necessity of additional uterotonics was compared, loss of hemoglobin and hematocrit, and the effects collaterals.

Results: In group B it diminished the necessity of additional uterotonics to 50% and the loss of hemoglobin in 39.6%. In the group greater loss of 3 was registered g of hemoglobin in 13 versus 3% of the patients. With respect to the hematocrit, its loss was reduced in 40.6%. The patients in those who the hematocrit in more fell than 10%, registered themselves in 7 versus 1% cases. The effects collaterals were few and not so serious.

Conclusion: The intrauterine combination of misoprostol and oxitocin diminishes the postcaesarean sanguineous loss and has brings about few effects collaterals.

Key words: Postcaesarean sanguineous loss, misoprostol, oxitocin.

RÉSUMÉ

Objectif: Evaluer l'efficacité de misoprostol par voie intra-utérine pour la prévention des hémorragies obstétriques et de connaître leurs effets secondaires.

Pacients et méthodes: Un essai clinique randomisé sur 200 patients qui ont été réalisées césarienne. Ils ont été divisés en deux groupes de 100 femmes chaque pour recevoir un placebo (groupe A) ou du misoprostol (groupe B, 800 mg) DIU après la naissance de leur bébé. Nous avons comparé la nécessité d'utérotoniques supplémentaires, la perte de l'hémoglobine et l'hématocrite et des effets secondaires.

Résultats: Dans le groupe B réduisent la nécessité d'utérotoniques supplémentaires de 50% et l'hémoglobine perte de 39,6%. Dans le groupe A perte a eu lieu plus de 3 g d'hémoglobine dans 13 vs 3% des patients. En ce qui concerne l'hématocrite, sa perte a été ramenée de 40,6%. Les patients chez qui le taux d'hématocrite a diminué de plus de 10%, a eu lieu dans 7 contre 1% des cas. Les effets secondaires sont rares et pas si graves.

Conclusion: La combinaison de misoprostol et oxytocine césarienne utérine réduit la perte de sang et a provoqué des effets secondaires.

Mots-clés: Hémorragie post-partum, le misoprostol, l'ocytocine.

RESUMO

Objetivo: avaliar a eficácia do misoprostol intra-uterina para a prevenção da hemorragia obstétrica e conhecer seus efeitos colaterais.

Pacientes e métodos: Um ensaio clínico randomizado com 200 pacientes que foram realizadas cesariana. Eles foram divididos em dois grupos de cada 100 mulheres para receber placebo (grupo A) ou misoprostol (grupo B, 800 mg) DIU após o nascimento de seu bebê. Nós comparamos a necessidade de uterotônico adicionais, perda de hemoglobina e hematócrito, e os efeitos colaterais.

Resultados: No grupo B reduziu a necessidade de adicional de 50% e hemoglobina uterotônico perda de 39,6%. No grupo A perda ocorreu mais de 3 g de hemoglobina em 13 vs 3% dos pacientes. Com relação ao hematócrito, a perda foi reduzida em 40,6%. Os pacientes em que o hematócrito diminuiu mais de 10%, ocorreu em 7 vs 1% dos casos. Os efeitos colaterais foram poucos e não tão graves.

Conclusão: A combinação de misoprostol e ocitocina cesariana uterina reduz a perda de sangue e causou poucos efeitos colaterais.

Palavras-chave: hemorragia pós-parto, o misoprostol, a ocitocina.

La hemorragia obstétrica posparto es la pérdida sanguínea que excede los 500 mL durante las primeras 24 horas después de un parto vaginal, o más de 1,000 mL después de alguna cesárea o, bien, que produzca alteraciones hemodinámicas.^{1,2} También se considera a la disminución en la concentración de hemoglobina de 3 g o más y al hematocrito en más de 10% de los valores previos.

La hemorragia posparto es la causa más frecuente de muerte materna en todo el mundo. En México es la segunda causa de muerte materna.³ En todo el mundo ocurren alrededor de 140,000 muertes por año (una cada cuatro minutos), que dejan secuelas en más de 20 millones de mujeres cada año.⁴ Esta complicación sucede frecuentemente en los países subdesarrollados; se calcula una muerte materna por cada mil nacimientos en los lugares donde no se tiene acceso a la hemotransfusión,⁵ principalmente por la dificultad de pronosticar la hemorragia obstétrica, las distancias largas e inaccesibles entre el lugar de atención primaria y los centros médicos especializados, y a los malos servicios de transporte que existen en esos lugares. También, los medicamentos aplicados rutinariamente para el control de la hemorragia posparto, como la ocitocina y

la metilergometrina, pierden hasta 80% de su efectividad al exponerse a la luz y el calor.⁶

Más de la mitad de las muertes maternas que ocurren en las 24 horas posparto se deben a sangrado excesivo.⁷ Este tipo de hemorragia ocurre en casi 18% de los nacimientos sin tratamiento uterotónico, cuya causa principal es atonía uterina en más de 80% de los casos, pero disminuye a 6% con el tratamiento convencional de ocitocina y ergometrina,⁸ esta última puede provocar efectos colaterales graves y está contraindicada en pacientes con preeclampsia.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E-1 (PGE-1), que pertenece a un grupo de sustancias denominadas autacoides u hormonas de efecto local, ejercido en el mismo sitio donde se producen. Desde hace más de 20 años, el misoprostol se prescribió para el tratamiento de la úlcera péptica; posteriormente se descubrió su actividad uterotónica, que se aplica para la inducción del aborto,⁹ trabajo de parto¹⁰ y hemorragia obstétrica por atonía.¹¹

El propósito de este estudio es evaluar la efectividad del misoprostol por vía intrauterina para disminuir la hemorragia postcesárea secundaria a atonía uterina y reducir la necesidad de sustancias uterotónicas adicionales.

No hay antecedentes que reporten la administración intrauterina de misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto. Se prescribe por esta vía por ser una sustancia autacoide, es decir, de efecto local y por comodidad al efectuar una cesárea; además, es resistente a la luz y el calor, y es económicamente accesible.

PACIENTES Y MÉTODO

Ensayo clínico, con asignación al azar y doble ciego realizado de enero a noviembre de 2007 en el Hospital de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, Nuevo León,

* Médico adscrito

** Residente de Medicina Materno-fetal
Hospital de Ginecología y Obstetricia de Monterrey

Correspondencia: Dra. Mireya Puente Villalobos. Santa Eugenia 5610, 67139 La Purísima, Guadalupe, NL.
Recibido: febrero, 2009. Aceptado: junio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Quiroga DR, Cantú MR, Tello GHE, Puente VM y col. Misoprostol intrauterino para la prevención de la hemorragia postcesárea. Ginecol Obstet Mex 2009;77(8):469-74

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.nietoeditores.com.mx

México. Se incluyeron 200 pacientes a quienes se les efectuó cesárea y se dividieron en dos grupos de 100 mujeres cada uno para recibir placebo (grupo A) y misoprostol (grupo B), respectivamente.

El placebo se fabricó a base de Manogen (sorbitol más aerosil), sustancia principal en la fabricación de las tabletas que contienen el principio activo, con el tamaño, forma, consistencia, dispersabilidad, color y esterilidad similares a las tabletas que contienen 200 µg de misoprostol. Los fabricantes del placebo y misoprostol aseguraron la esterilidad de las tabletas, que se confirmó al enviar a cultivo un alto porcentaje de ellas. El traslado de las tabletas, de los frascos del fabricante a los sobres estériles, se efectuó en el laboratorio, con la protección de una campana de flujo laminar (Scientific Products L5229®). Las tabletas se empaquetaron en 200 sobres: cuatro tabletas en cada uno (placebo vs 800 µg de misoprostol) a las cuales se asignó un número elegido al azar para tener un control sin revelar la composición a ninguna persona implicada en el estudio. La información se archivó y reveló después de terminar el estudio.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes programadas para operación cesárea, con embarazo único o múltiple y que no tuvieran placenta previa, discrasias sanguíneas ni miomatosis de grandes elementos. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con hemorragia obstétrica provocada por laceración uterina y quienes no desearan participar en el estudio.

En todas las pacientes se efectuó la historia clínica completa, que permitió clasificarlas en alto o bajo riesgo de hemorragia obstétrica. Así mismo, se registró la indicación del procedimiento, tipo de anestesia, concentración de hemoglobina y hematocrito al ingreso; tensión arterial antes y después de la cesárea, tipo de cesárea y si hubo algún incidente transoperatorio que influyera en la cantidad de sangrado. También se recabó la necesidad de uterotónicos y medidas adicionales, así como efectos colaterales (dolor, fiebre, náusea, vómito, diarrea, entre otros). Se obtuvo una muestra de sangre después de 48 horas de efectuar la cesárea, para la determinación de hemoglobina y del hematocrito. Todas las muestras sanguíneas se obtuvieron de sangre venosa y la medición de hemoglobina previa y de control se efectuó con el aparato automatizado Cell Dyn 3500®.

Las cesáreas las efectuaron seis ginecólogos que aceptaron colaborar en el estudio y quienes utilizaron la

misma técnica quirúrgica. También se administró la misma cantidad de líquidos intravenosos y de oxitocina, que iniciaba después del nacimiento del neonato, pasando 20 UI en 500 mL de solución Hartmann para 15 minutos (1.3 UI/min) y continuar a dosis de mantenimiento de 40 mU/min. Las tabletas se colocaron manualmente en el fondo de la cavidad uterina, después de extraer la placenta y efectuar la limpieza de la cavidad. Cuando la hemorragia fue mayor de lo esperado, se le aplicó medicación uterotónica adicional y se prosiguió con el tratamiento indicado por cada ginecólogo, a su propia elección, hasta la histerectomía.

El análisis estadístico lo realizó personal ajeno a este estudio.

RESULTADOS

El promedio de edad materna fue de 30 años y el de edad gestacional de 38 semanas para ambos grupos. El peso de los neonatos fue de 3,210 g para el grupo A y de 3,214 g para el grupo B. La paridad también fue similar. En el grupo A, 38% de las pacientes eran primigestas, 32% secundigestas y el resto multíparas; en el grupo B, 33% eran primigestas, 42% secundigestas y el resto multíparas. La prueba de la t de Student no fue significativa (cuadro 1). Todas las cesáreas fueron tipo Kerr y no hubo reporte de laceración uterina en ninguna paciente. La anestesia consistió en bloqueo epidural continuo mediante catéter y analgesia epidural por 24 horas. Las indicaciones de cesárea se muestran en el cuadro 2 y la cantidad de pacientes con riesgo elevado para hemorragia obstétrica en el cuadro 3.

Cuadro 1. Comparación de la edad materna, edad gestacional, cantidad de embarazos y peso del neonato.

	Grupo A (placebo)		Grupo B (misoprostol)	
	Promedio	DE	Promedio	DE
Edad (años)	29.57	5.27	30.48	4.75
Edad gestacional (semanas)	37.93	1.54	38.19	1.28
Número de embarazos	2	1	2	1
Peso del neonato (g)	3,210.40	502.32	3,214.78	416.61

Prueba t Student NS

Cuadro 2. Indicación de cesárea

	Grupo A (placebo)	Grupo B (misoprostol)
Cesárea previa	49	39
Desproporción cefalopélvica	29	32
Rotura prematura de membranas	8	3
Oligohidramnios grave	2	5
Preeclampsia	3	3
Presentación pélvica	1	4
Otros	8	14
Total	100	100

Cuadro 3. Pacientes con alto riesgo de hemorragia obstétrica

	Grupo A (placebo)	Grupo B (misoprostol)
Producto macrosómico	3	4
Preeclampsia	3	3
Administración de tocolíticos	1	3
Corioamnioitis	1	0
Embarazo múltiple	1	0
Medicamentos antitrombolíticos	0	1
Otros	1	3
Total	10	14

El promedio de la hemoglobina al ingreso fue de 12.54 vs 12.53 g y al egreso 11.04 vs 11.63 g. Se observó disminución en la hemoglobina en el grupo A de 1.49 g y en el grupo B de 0.90 g, con diferencia de 0.59 g (39.6%) más alta en el grupo A, que resultó estadísticamente significativa. En el grupo A se registró pérdida mayor de 3 g en las cifras de hemoglobina en 13 (13%) pacientes contra 3 (3%) casos del grupo B (cuadro 4).

Cuadro 4. Comparación de variables hematológicas

	Grupo A (placebo)		Grupo B (misoprostol)		U de Mann Witney
	Promedio	DE	Promedio	DE	
Concentración de hemoglobina al ingreso	12.54	1.15	12.53	1.01	
Hemoglobina al egreso	11.04	1.26	11.63	1.2	
Diferencia de hemoglobina	1.49	1.25	0.90	0.94	0.000
Hematocrito al ingreso	37.38	3.05	37.24	2.89	
Hematocrito al egreso	33.05	3.75	34.67	3.47	
Diferencia de hematocrito	4.33	3.62	2.57	3.95	0.094

Diferencia de disminución de hemoglobina de 0.59 g mayor en el grupo A. Significa 39.6% menos en la pérdida de hemoglobina en el grupo B. La diferencia en la disminución del hematocrito fue de 1.76% mayor en el grupo A, lo que indica 40.6% menos en la pérdida de hematocrito en el grupo B.

El promedio del hematocrito al ingreso fue de 37.38 vs 37.24%, y al egreso de 33.05 vs 34.67%. Se observó disminución de 4.33% en el grupo A y de 2.57% en el grupo B, con diferencia en la disminución de 1.76% (40.6%), más alta en el grupo A (placebo), que resultó estadísticamente significativa. En ese mismo grupo se registró pérdida mayor de 10% de hematocrito en 7 (7%) pacientes, mientras que en el grupo B sólo ocurrió en 1 (1%) caso (cuadro 4).

Hubo administración adicional de uterotónicos en seis pacientes del grupo A (oxitocina en seis ocasiones, metilergonovina en dos y carbetocina en dos); mientras que para el grupo B se aplicaron en tres pacientes (oxitocina en tres ocasiones, metilergonovina en tres y carbetocina en una).

Los síntomas más frecuentes fueron: dolor en el hipogastrio tipo cólico que disminuyó con analgésicos antiinflamatorios en ocho pacientes del grupo A y en siete del grupo B, hipertermia hasta de 38.3°C en cuatro pacientes del grupo A contra ocho del grupo B, y vómito en tres pacientes del grupo A contra tres del grupo B. No se reportó diarrea en ninguna paciente. Las pruebas de la χ^2 y exacta de Fisher no mostraron diferencias significativas (cuadro 5).

En el cuadro 6 se muestran las diferencias en la tensión diastólica y sistólica de ambos grupos, que no tuvieron diferencia significativa. No se efectuó histerectomía ni hemotransfusión en ningún caso de ambos grupos.

COMENTARIOS

Se ha demostrado la efectividad del misoprostol para el control de la hemorragia posparto. El porcentaje de

Cuadro 5. Efectos colaterales más frecuentes

	<i>Grupo A (placebo)</i>		<i>Grupo B (misoprostol)</i>		<i>χ² Yate</i>	<i>Prueba exacta de Fisher</i>
	<i>Casos (n)</i>		<i>Casos (n)</i>			
Dolor	8		7		0.98 (no significativa)	
Fiebre	4		8		0.37 (no significativa)	
Escalofrío	2		5			0.44 (no significativa)
Náusea	2		5			0.44 (no significativa)
Vómito	3		3			1 (no significativa)

Cuadro 6. Comparación de la presión sanguínea (mmHg) promedio antes y después de la cesárea

	<i>Casos (n)</i>	<i>Antes de la cesárea</i>		<i>Después de la cesárea</i>		<i>Diferencia</i>	
		<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>
		Tensión sistólica (mmHg)	200	114.84 (16.10)	110.66 (16.13)	126.57 (32.87)	125.67 (15.02)
Tensión diastólica (mmHg)	200	73.21 (8.7)	70.76 (9.69)	66.94 (9.69)	71.48 (11.25)	- 6.27	+ 0.72

(cifras) Desviación estándar de los valores de tensión arterial.

efectividad varía con la dosis y vía de administración, al igual que los efectos colaterales; cuando se aplican 600 µg por vía oral en partos vaginales, disminuye la hemorragia a 6%, vómito en 8% y diarrea en 3% de los casos.¹¹ La dosis de misoprostol de 400 µg por vía rectal en partos vaginales disminuye la hemorragia posparto a 4.8%.¹²

En este estudio se aplicaron 800 µg de misoprostol por vía intrauterina, por tratarse de una vía más cómoda para efectuar la cesárea y porque es una sustancia autacoide, es decir, que el efecto es más intenso cuando más cerca se encuentre de los receptores que contraen el músculo uterino. Se aplicó oxitocina convencional en todas las pacientes, porque se ha demostrado que la combinación con misoprostol no provoca efectos colaterales importantes.¹³ Hubo disminución de la hemorragia posparto a 3 vs 1%, de acuerdo con las cifras de hemoglobina y hematocrito, además de ahorro en la pérdida de hemoglobina de 39.6% y de hematocrito de 40.6% (ambos estadísticamente significativos), lo que disminuyó la necesidad de uterotónicos adicionales en la mitad de las pacientes. Los efectos colaterales fueron poco frecuentes y no tan graves.

CONCLUSIÓN

La administración de misoprostol en combinación con oxitocina por vía intrauterina disminuye la pérdida sanguínea postcesárea y provoca pocos efectos colaterales.

Agradecimiento

Al Dr. Rodolfo Quiroga Treviño, Director General del Laboratorio Bioclinsa, por patrocinar los estudios realizados, y al Dr. Reynaldo Cruz Vallejo por la fabricación del placebo.

BIBLIOGRAFIA

1. Printchard JA, Baldwin RM, Dicker JC, Wiggins KM. Blood volumen changes in pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:1271-82.
2. Clark SL, Yeh SY, Phelan JP, Bruce S, Paul RH. Emergency hysterectomy for obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1984;64:376-80.
3. Fernández CS. Índices de mortalidad materna. Dirección General de Estadística e Informática. Secretaría de Salud. México, 1990-1996.
4. Turmen T. Safe motherhood: a global problem. Report from a symposium on the prevention and management of anaemia

- in pregnancy and postpartum hemorrhage. World Health Organization. Zurich, 1996:1-13.
5. Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage (commentary). *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:275-7.
 6. Hogerzeil HV, Walker GJA, de Goeje MJ. Stability of injectable oxytocics in tropical climates. Geneva: World Health Organization, 1993.
 7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108:1039-47
 8. Pendiville WL, Harding JE, Elbourne DR, Stirrat GM. The Bristol third stage trial: active versus physiological management of third stage of labour. *BMJ* 1988;197:1295-300.
 9. el-Refaey H, Hinshaw K, Templeton A. The abortifacient effect of misoprostol in the second trimester. *Hum Reprod* 1993;8:1744-6.
 10. Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction; a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:475-88.
 11. el-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:336-9.
 12. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ, Merrell DA. Coronation Hospital Johannesburg, South Africa. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynaecol* 1998;179:1043-6.
 13. Quiroga DR, Esparza AM. Misoprostol vaginal para la prevención de la hemorragia posparto. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:572-5.