

Lemay Andrés Valdés Amador<sup>a</sup>  
Julio César Fariñas Carmona<sup>b</sup>  
Francisca García Gallego<sup>c</sup>  
Carlos Sánchez Texidó<sup>b</sup>  
Josep Lluis Carbonell Esteve<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Hospital Docente Ginecoobstétrico Ramón González Coro.  
La Habana. Cuba.

<sup>b</sup>Hospital Docente Ginecoobstétrico Eusebio Hernández.  
La Habana. Cuba.

<sup>c</sup>Clinica Ginegranada. Granada. España.

<sup>d</sup>Clinica Mediterranea Medica. Unidad de Cirugía Mayor  
Ambulatoria autorizada por la Conselleria de Sanitat i Consum  
para aborto de Alto y Bajo Riesgo. Valencia. España.

**Correspondencia:**

Dr. J.L. Carbonell i Esteve.  
Clínica Mediterránea Médica.  
Salvador Guinot, 14 baix. 46017 Valencia. España.  
Correo electrónico: medi@mediterranea.com;  
josepcarbon@yahoo.es; schja@infomed.sld.cu

El estudio fue financiado por la Clínica Mediterránea Médica,  
Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria autorizada por la  
Conselleria de Sanitat i Consum para aborto de Alto y Bajo  
Riesgo, Valencia, España.

Fecha de recepción: 20/10/2006.  
Fecha de aceptación: 19/6/2007.

## Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de 25 µg de misoprostol por vía vaginal frente a 50 µg por vía sublingual para la inducción del trabajo del parto en gestantes con diabetes

473

*Randomized clinical trial of the  
safety and efficacy of 50 µg  
sublingual misoprostol versus  
25 µg vaginal misoprostol for  
labor induction at term in  
pregnant women with diabetes*

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del uso de 50 µg de misoprostol por vía sublingual y 25 µg por vía vaginal para la inducción del trabajo de parto a término en embarazadas con diabetes.

**Métodos:** Se asignó al azar a 300 embarazadas con diabetes a recibir 25 µg de misoprostol por vía vaginal o 50 µg por vía sublingual cada 4 h hasta 4 dosis. La variable principal fue el número de partos vaginales en 24 h.

**Resultados:** En el grupo por vía sublingual 109 (72,7%) de 150 pacientes tuvieron un parto vaginal en 24 h, y 104 (69,3%) de 150 pacientes en el

grupo por vía vaginal; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,611$ , riesgo relativo [RR] = 1,176; intervalo de confianza [IC] del 95% para el RR, 0,714-1,938). La taquisistolia fue significativamente más frecuente en el grupo de misoprostol por vía sublingual (RR = 0,474; IC del 95% para el RR, 0,233-0,968). Las indicaciones de las cesáreas fueron similares en ambos grupos. Hubo una rotura uterina en una paciente del grupo sublingual a la que se le administró la tercera dosis de misoprostol estando en la fase activa del trabajo de parto.

**Conclusiones:** No hubo diferencias significativas entre las tasas de partos vaginales con 25 µg de misoprostol por vía vaginal o 50 µg por vía sublingual en gestantes con diabetes, pero la vía

**474** sublingual con la dosis de 50 µg tuvo un perfil con mayores efectos secundarios.

#### PALABRAS CLAVE

Misoprostol sublingual. Misoprostol vaginal. Inducción del trabajo de parto. Gestantes con diabetes.

#### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the safety and efficacy of misoprostol 50 µg administered sublingually versus 25 µg administered vaginally for labor induction at term in pregnant women with diabetes.

**Methods:** Three hundred pregnant women with diabetes were randomly allocated to receive misoprostol 25 µg vaginally or 50 µg sublingually every 4 hours up to 4 doses. The main variable assessed was the rate of vaginal deliveries in 24 hours.

**Results:** Vaginal delivery in 24 hours was achieved in 109/150 (72.7%) women in the sublingual group and in 104/150 (69.3%) in the vaginal group, with no statistically significant differences ( $p = 0.611$ ; RR = 1.176; 95% CI for RR, 0.714-1.938). Tachysystole was significantly more frequent in the sublingual misoprostol group (RR = 0.474; 95% CI for RR, 0.233-0.968). The indications for cesarean section were similar in both groups. Uterine rupture occurred in one patient in the sublingual group who was administered the third misoprostol dose in the active phase of labor.

**Conclusions:** No statistically significant differences were found in the vaginal delivery rates between sublingual and vaginal misoprostol, although adverse effects were more frequent with the sublingual route.

#### KEY WORDS

Sublingual misoprostol. Vaginal misoprostol. Labor induction. Pregnant women with diabetes.

#### INTRODUCCIÓN

Existe una tendencia en la embarazada con diabetes a realizar una inducción del trabajo de parto a las 38 o 39 semanas completas con la intención, no sólo de disminuir el riesgo de muerte fetal súbita intrauterina, sino también con el propósito de disminuir la frecuencia de neonatos macrosómicos o con exceso de peso corporal que pudieran ocasionar una distocia de hombros en el momento del parto<sup>1-3</sup> y de mejorar el pronóstico a largo y mediano plazo de esos recién nacidos, ya que la macrosomía fetal aumenta el riesgo de obesidad en la adolescencia, de diabetes mellitus tipo II en la edad adulta, hipertensión arterial crónica y otras complicaciones cardiovasculares<sup>4-6</sup>.

Estudios realizados en Cuba demostraron que la frecuencia de inducción del trabajo de parto en gestantes con diabetes llegaba hasta el 50% según qué unidades hospitalarias<sup>7,8</sup>.

El misoprostol se ha convertido en el fármaco de referencia o estándar para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto; su uso es seguro, eficaz, fácil de administrar, bien tolerado y con una relación coste-eficacia aceptable siempre que se use en las dosis y por la vía adecuadas<sup>9</sup>.

El American College of Obstetrics and Gynecology aconseja el uso de dosis de 25 µg por vía intravaginal cada 4-6 h para la inducción del trabajo de parto en pacientes sin cicatrices uterinas y no iniciar el goteo de oxitocina, de ser necesaria, hasta pasadas de 4 a 6 h después de la última dosis de misoprostol, y mantener a la paciente bajo monitoreo cardiotocográfico<sup>10</sup>.

En 2 estudios anteriores<sup>11,12</sup>, cada uno realizado en uno de los hospitales que participan en el presente estudio clínico, se utilizó el misoprostol en dosis de 25 µg por vía vaginal o 50 µg por vía sublingual para inducir el trabajo de parto; se obtuvieron tasas de parto vaginal en 24 h del 70%, aproximadamente. En ambos estudios, el 11,6 y el 6,4% fueron gestantes con diabetes, que tuvieron una tasa de cesáreas del 45,8 y 30,0%, respectivamente<sup>11,12</sup>.

Hay que señalar que en la ficha técnica del misoprostol (Cytotec) se explica que su uso está contraindicado en el embarazo; obviamente esta contraindicación quiere hacer referencia a su alto poder abortivo.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de 50 µg de misoprostol por vía sublingual frente a 25 µg de misoprostol vía vaginal para la inducción del trabajo de parto a término en embarazadas con diabetes. La variable principal estudiada fue la tasa de parto vaginal en 24 h.

## MÉTODOS

Éste es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto sobre la comparación de 2 vías de administración de misoprostol en diferentes dosis para la inducción del trabajo de parto en gestantes con diabetes mellitus o diabetes gestacional. El estudio fue aprobado por los comités de ética y estudios clínicos de los hospitales docentes ginecoobstétricos Ramón González Coro y Eusebio Hernández (Maternidad Obrera), de Ciudad Habana, respectivamente, dentro del acuerdo de colaboración científica firmado con la Clínica Mediterránea Médica, de Valencia, España.

Del 1 de abril de 2004 al 31 de marzo de 2006, se incluyó en el estudio a 300 embarazadas con diabetes con indicación médica u obstétrica de inducción del trabajo de parto. Entre los motivos de inducción considerados en el presente estudio para las gestantes con diabetes mellitus o diabetes gestacional se definió como mal pronóstico fetal la presencia de al menos una de las siguientes condiciones: *a)* edad materna  $\geq 35$  años; *b)* menos de 6 semanas de tratamiento de la diabetes; *c)* mortalidad perinatal previa; *d)* presencia de hipertensión inducida por la gestación; *e)* infección urinaria febril; *f)* cualquier signo de insuficiencia placentaria; *g)* diabetes mellitus, y *h)* macrosomía fetal diagnosticada.

Los criterios de inclusión fueron: *a)* edad  $\geq 18$  años; *b)* embarazo simple; *c)* presentación cefálica; *d)* patrón de frecuencia cardíaca fetal reactivo, y *e)* menos de 8 contracciones uterinas en 1 h. Los criterios de exclusión fueron: *a)* rotura prematura de membranas; *b)* estado fetal intranquilizante, dado por alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal en embarazo a término con cérvix uterino desfavorable y presencia de meconio e índice de líquido amniótico  $\leq 5$ ; *c)* presencia de meconio espeso; *d)* peso fetal estimado  $\geq 4.200$  g; *e)* sospecha de desproporcióncefalopélvica; *f)* placenta previa o hemorragia genital inexplicado; *g)* vasa previa; *h)* infección por herpes simple activa; *i)* contraindicación o alergia

para recibir prostaglandinas; *j)* disfunción hepática o renal; *k)* cicatriz uterina previa; *l)* crecimiento intrauterino restringido severo, y *m)* sospecha clínica de corioamnionitis.

Las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron informadas de que serían asignadas al azar a un procedimiento farmacológico para la inducción del trabajo de parto que consistiría en la administración por vía vaginal de 25 µg de misoprostol o de 50 µg de misoprostol por vía sublingual, en ambos casos hasta un máximo de 4 dosis. Además, se les informó de que en caso de no iniciarse el trabajo de parto se continuaría la inducción de éste con los métodos conocidos para ello a juicio médico. Después de facilitar la información descrita, se obtuvo el consentimiento informado debidamente firmado de las pacientes que decidieron participar en el estudio.

## Grupos de tratamiento

### *Grupo 1 (50 µg de misoprostol por vía sublingual)*

Las pacientes se colocaron debajo de la lengua la dosis de 50 µg de misoprostol y la mantuvieron allí hasta su completa absorción. Si a las 4 h no se había iniciado el trabajo de parto o la frecuencia de las contracciones uterinas era  $< 3$  en un período de 10 min, se aplicó una segunda dosis de 50 µg de misoprostol de forma idéntica a la anterior y se prosiguió de la misma forma hasta completar un máximo de 4 dosis de misoprostol.

### *Grupo 2 (25 µg de misoprostol por vía vaginal)*

El médico insertó la dosis de 25 µg de misoprostol en el fondo del saco vaginal posterior y la paciente permaneció acostada durante 1 h para evitar la posible expulsión del misoprostol. Si 4 h después no se había iniciado el trabajo de parto o la frecuencia de las contracciones uterinas era  $< 3$  en un período de 10 min, se aplicó una segunda dosis de 25 µg de misoprostol de forma idéntica a la anterior y se prosiguió de la misma forma hasta completar un máximo de 4 dosis de misoprostol.

Para ambos grupos de tratamiento se consideró que hubo fallo de inducción si 4 h después de la

**476** cuarta y última dosis de misoprostol no se había iniciado el trabajo de parto o la cantidad y calidad de las contracciones eran insuficientes. En estos casos se prosiguió la inducción con oxitocina o se realizó una cesárea según criterio médico.

### Uso de oxitocina

Se utilizó oxitocina si después de la cuarta y última dosis de misoprostol no se había iniciado el trabajo de parto o la calidad y cantidad de las contracciones uterinas eran insuficientes (menos de 3 contracciones en 10 min o cuando se produjo menos de 1 cm en la progresión de la dilatación en 1 h). La oxitocina sólo se podía aplicar 4 h después desde la última dosis de misoprostol. La infusión con oxitocina comenzó con 1 mU/min, incrementándose 1 mU/min cada 30 min hasta llegar a un máximo 20 mU/min en solución de dextrosa al 5%.

### Dosis de misoprostol

Se utilizaron tabletas de 100 µg de misoprostol, que fueron cortadas en 4 partes iguales con un cortador de tabletas para el grupo 2. Para el grupo 1 las tabletas se cortaron en 2 partes iguales con el cortador. Las tabletas fueron fraccionadas y guardadas en sobres para su uso posterior. Este procedimiento se llevó a cabo en el departamento de farmacia del centro rector de la investigación, el Hospital Ramón González Coro, supervisado por el monitor del estudio.

### Asignación a los grupos de tratamiento

La mujer fue la unidad de aleatorización. Se utilizó una lista aleatoria de 300 sujetos generada en un ordenador por el sistema MEDSTAT 2.1, 1989. El menú aleatorización de este software permite la asignación aleatoria de una serie de pacientes a 2 o más tratamientos, asegurando igual número de individuos en cada grupo. La lista fue impresa y se mantuvo guardada por el estadístico para mantener el control del proceso de asignación al tratamiento.

Se asignó a 300 mujeres al azar a uno de los grupos siguientes: *a)* 150 pacientes que recibieron hasta un máximo de 4 dosis de 50 µg de misoprostol

por vía sublingual cada 4 h, y *b)* 150 pacientes que recibieron hasta un máximo de 4 dosis de 25 µg de misoprostol por vía vaginal cada 4 h para la inducción del trabajo de parto.

Para ambos hospitales y de manera centralizada, personal ajeno al estudio preparó sobres opacos sellados con un número de serie cada uno. Cada sobre contenía una tarjeta que indicaba el grupo de tratamiento al que se asignaba la paciente y este proceso fue supervisado por un estadístico. Cada centro participante en el estudio recibió la cantidad de sobres opacos sellados acorde con el número de mujeres que debían incluir en el estudio según el volumen de pacientes que atiende cada hospital.

En cada centro, una vez que la mujer dio su consentimiento informado para participar en el estudio, se le asignó un número de serie de acuerdo con el orden de entrada en éste. Para la asignación al tratamiento se procedió de la siguiente forma: una vez que la gestante llegó a la sala de preparto para iniciar la inducción, el médico abrió el sobre correspondiente al número de orden de entrada en el estudio y se le aplicó el tratamiento indicado en la tarjeta que contenía el sobre: misoprostol por vía vaginal o misoprostol por vía sublingual. Tanto el médico como la paciente conocían el grupo de tratamiento al que se hizo la asignación, es decir, no hubo cegamiento.

### Variables estudiadas

La principal variable medida fue la ocurrencia de parto vaginal en 24 h a partir de la primera administración del misoprostol, lo que fue definido como éxito de la inducción. Otras variables medidas fueron: *1)* tiempo entre la primera dosis de misoprostol y el inicio del trabajo de parto; *2)* duración del trabajo de parto; *3)* tiempo entre el inicio de la inducción hasta el parto; *4)* uso de oxitocina; *5)* índices de Bishop antes del inicio del tratamiento con misoprostol y antes del uso de oxitocina; *6)* taquisistolia; *7)* hipersistolia; *8)* síndrome de hiperestimulación; *9)* presencia de patrones anormales de la frecuencia cardíaca fetal; *10)* número de dosis de misoprostol utilizadas; *11)* evaluación de Apgar a los 1 y 5 min; *12)* ingreso del neonato en la sala de cuidados intensivos; *13)* morbilidad neonatal, y *14)* ingreso de la madre en sala de cuidados intensivos.

La evaluación del Bishop inicial la realizó uno de los investigadores antes de la aplicación del misoprostol y antes del uso de oxitocina. Para ambos grupos de tratamiento, una vez que las pacientes llegaron a la fase activa del trabajo de parto, fueron seguidas según las normas establecidas en cada hospital.

En todos los casos se realizó periódicamente una cardiotocografía intraparto con registro gráfico para detectar posibles taquisistolias, hipersistolias, síndromes de hiperestimulación o cualquier alteración del patrón de la frecuencia cardíaca fetal.

La taquisistolia se definió como la ocurrencia de 5 o más contracciones en 10 min durante 2 períodos consecutivos de observación de 10 min. La hipersistolia se definió como la duración < 2 min de una contracción uterina. El síndrome de hiperestimulación se definió como la presencia de hipersistolia o taquisistolia asociadas a un patrón anormal de la frecuencia cardíaca fetal. No se impuso tratamiento para esas anormalidades de las contracciones si no hubo alteraciones en el patrón de la frecuencia cardíaca fetal. En caso contrario, se administró hidratación con soluciones polielectrolíticas y si éstas no resolvieron el problema se procedió a la aplicación de tocólisis con fenoterol.

### Predeterminación del tamaño de la muestra

El cálculo de la cantidad de pacientes a incluir en el estudio se basó en el éxito de la inducción, que fue definida como la ocurrencia de parto vaginal en 24 h a partir de la primera aplicación del misoprostol. En 2 estudios anteriores<sup>11,12</sup>, se obtuvo aproximadamente un 70% de partos transpelvianos con 25 µg de misoprostol por vía vaginal y se asumió que con la administración sublingual de 50 µg de misoprostol se obtendría una tasa de éxito similar. Fijando como error de tipo I  $\alpha = 0,05$  (nivel de significación),  $\beta = 0,2$  (error de tipo II), y asumiendo un diseño balanceado, se necesitó un mínimo de 145 pacientes en cada grupo para detectar que uno de los grupos de tratamiento podría ser superior en eficacia hasta en un 15% con respecto al otro<sup>13</sup>. El tamaño de la muestra se elevó a 150 sujetos en cada grupo en previsión de un máximo de 5% de violaciones del protocolo o pérdida de casos.

### Estadística

Los resultados se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes, promedios  $\pm$  desviación estándar, porcentajes, riesgos relativos (RR) junto con intervalos de confianza (IC) del 95% para el RR. La prueba de la t de Student para muestras independientes se utilizó para la comparación de los promedios de variables entre los grupos. La aproximación normal para proporciones se empleó para comparar, entre los grupos, las frecuencias de indicaciones de la inducción, indicaciones de la cesárea, uso de oxitocina, presencia de meconio, alteraciones de la dinámica uterina y otras en que esta prueba puede ser aplicable. Todos los análisis fueron de 2 colas con nivel de significación de  $p \leq 0,05$ . Se efectuó un análisis de regresión logística con selección paso a paso descendente para estimar los efectos independientes de las posibles variables predictoras de éxito como la puntuación de Bishop inicial, la paridad y el grupo de tratamiento. El modelo final incluyó solamente a las variables que fueron significativas para  $p \leq 0,10$ . La bondad de ajuste del modelo se evaluó por medio de la prueba de la  $\chi^2$ .

Se creó una base de datos para almacenar éstos con el Sistema Visual FoxPro 8.0 sobre Windows XP Professional, (Microsoft, Redmond) y toda la información fue procesada con el SPSS 11.5 (SPSS, Chicago) sobre Windows XP Professional (Microsoft, Redmond).

### RESULTADOS

Entre el 1 de abril de 2004 y el 31 de marzo de 2006, los investigadores de los 2 centros participantes en el estudio incluyeron en el grupo 1 a 150 gestantes y otras 150 en el grupo 2, es decir un total de 300 pacientes en el estudio (tabla 1). El análisis fue planificado según intención de tratar, pero no hubo salidas del estudio después de la aleatorización.

La tabla 2 muestra las características maternas de las pacientes incluidas en el estudio; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ninguna de ellas. En las nulíparas la puntuación promedio de Bishop inicial fue  $5,4 \pm 1,4$  frente a  $6,5 \pm 1,5$  en las multíparas y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 1. Inclusión de pacientes según hospitales y vía de administración del misoprostol**

	50 µg por vía sublingual		25 µg por vía vaginal		Total	
	n	%	n	%	n	%
Hospital González Coro	95	63,3	80	53,3	175	58,3
Hospital Eusebio Hernández	55	36,7	70	46,7	125	41,7
Total	150	100,0	150	100,0	300	100,0

$\chi^2 = 2.688$ ; g.l. = 1; p = 0,101.

**Tabla 2. Características de las pacientes según grupos de tratamiento**

Características	Vía sublingual (n = 150)	Vía vaginal (n = 150)	p
Edad (años), media ± DE	30,2 ± 5,7	30,6 ± 5,2	0,493 <sup>a</sup>
Gravidez, media ± DE	3,3 ± 2,6	3,2 ± 2,6	0,710 <sup>a</sup>
Paridad, media ± DE	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,645 <sup>a</sup>
Abortos, media ± DE	1,4 ± 2,3	1,2 ± 2,1	0,547 <sup>a</sup>
Edad gestacional (semanas), media ± DE	39,3 ± 0,8	39,3 ± 0,8	0,847 <sup>a</sup>
Bishop inicial, media ± DE	6,0 ± 1,5	6,0 ± 1,7	0,747 <sup>a</sup>
Paridad ≥ 1, n (%)	74 (49,3)	69 (46,0)	0,282 <sup>b</sup>
Bishop inicial ≤ 5, n (%)	67 (44,7)	65 (43,3)	0,408 <sup>b</sup>
Diabetes mellitus, n (%)	18 (12,0)	22 (14,7)	0,248 <sup>b</sup>
Diabetes gestacional, n (%)	132 (88,0)	128 (85,3)	0,248 <sup>b</sup>

DE: desviación estándar.

<sup>a</sup>Prueba de la t de Student para muestras independientes.

<sup>b</sup>Aproximación normal para proporciones.

**Tabla 3. Indicaciones para la inducción según grupos de tratamiento**

Indicaciones para inducción	Vía sublingual (n = 150)	Vía vaginal (n = 150)	p*
40 semanas de gestación, n (%)	87 (58,0)	86 (57,3)	0,454
Sospecha de macrosomía fetal, n (%)	26 (17,3)	35 (23,3)	0,098
Mal pronóstico fetal, n (%)	22 (14,7)	17 (11,3)	0,195
Hipertensión inducida por la gestación, n (%)	9 (6,0)	9 (6,0)	0,500
Descontrol metabólico, n (%)	2 (1,3)	1 (0,7)	0,281
Crecimiento intrauterino restringido, n (%)	1 (0,7)	2 (1,3)	0,281
Fase latente prolongada, n (%)	2 (1,3)	0 (0,0)	0,078

\*Aproximación normal para proporciones.

La tabla 3 presenta los motivos de inducción para cada grupo de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las razones para inducir el trabajo de parto.

La tasa global de parto por vía vaginal en 24 h para ambos grupos en conjunto fue del 71,0%. En el grupo 1, 109 (72,7%) de 150 pacientes tuvieron un

parto vaginal en las 24 h después de iniciada la inducción con misoprostol; en el grupo 2, 104 (69,3%) de 150 gestantes tuvieron un parto vaginal en menos de 24 h; esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,611; RR = 1,176; IC del 95% para RR, 0,714-1,938). De las 109 gestantes del grupo 1 que tuvieron parto vaginal, en 4 (3,7%) de ellas el parto fue instrumentado, y en el grupo 2, de las 104 pa-

**Tabla 4.** Resultados en mujeres con parto vaginal

Resultados	Vía sublingual (n = 109)	Vía vaginal (n = 104)	p
Inicio el trabajo de parto (h), media ± DE	1,8 ± 0,7	2,7 ± 1,5	< 0,001 <sup>a</sup>
Trabajo de parto (h), media ± DE	8,1 ± 3,6	8,9 ± 4,4	0,112 <sup>a</sup>
Tiempo total (h), media ± DE	10,9 ± 3,8	11,5 ± 4,1	0,245 <sup>a</sup>
Dosis de misoprostol, media ± DE	1,7 ± 0,8	1,9 ± 0,9	0,215 <sup>a</sup>
Uso de oxitocina, n (%)	23 (21,1)	33 (31,7)	0,039 <sup>b</sup>
Bishop al uso de oxitocina, media ± DE	5,8 ± 2,6	7,5 ± 2,5	0,044 <sup>a</sup>
Meconio (sin cambios en frecuencia cardíaca fetal), n (%)	17 (15,6)	10 (9,6)	0,095 <sup>b</sup>

DE: desviación estándar.

<sup>a</sup>Prueba de la t de Student para muestras independientes.

<sup>b</sup>Aproximación normal para proporciones.

cientes con parto transpelviano, en 9 (6,0%) de ellas hubo instrumentación; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,257$ ; RR = 3,330; IC del 95% para RR, 0,701-7,738).

La tabla 4 contiene los resultados obtenidos en las pacientes que tuvieron parto vaginal. El tiempo promedio de inicio del trabajo de parto fue significativamente menor en el grupo 1, aunque la duración del trabajo de parto y el tiempo total desde el inicio de la inducción hasta el parto fueron similares en ambos grupos. En el grupo 1, 50 (45,9%) de 109 mujeres necesitaron sólo una dosis de misoprostol para iniciar el trabajo de parto y tener un parto vaginal, mientras que esto ocurrió en 40 (38,5%) de 104 pacientes del grupo 2; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,101$ ). En el grupo 1, 40 (36,7%) de 109 mujeres tuvieron parto vaginal después de 2 dosis de misoprostol, y esto también ocurrió en 46 (44,2%) de 104 pacientes del grupo 2; tampoco esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,131$ ).

La puntuación promedio de Bishop inicial ± desviación estándar) fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) en las mujeres que tuvieron un parto vaginal ( $6,4 \pm 1,6$ ;  $n = 213$ ) que en aquellas en que tuvieron un parto por cesárea ( $5,1 \pm 1,3$ ;  $n = 87$ ).

Al comparar las tasas de parto vaginal entre los grupos según la nuliparidad o multiparidad, no se obtuvo diferencias significativas ( $p = 0,541$ ; RR = 1,283; IC del 95% para RR, 0,682-2,414). Asimismo, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,926$ ) entre las tasas de partos vaginales en multíparas de ambos grupos (RR = 0,839; IC del 95% para RR, 0,311-2,267). Sin embargo, al analizar

las tasas de partos vaginales entre nulíparas y multíparas, independientemente de la vía de administración del misoprostol, se obtuvo que las tasas de partos vaginales en las nulíparas fue de 88/157 (53,1%) frente a 125/143 (84,7%) en las multíparas, una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ; RR = 0,184; IC del 95% para RR, 0,102-0,330).

En las nulíparas del grupo 1 que tuvieron parto vaginal, el tiempo promedio entre la administración del misoprostol y el inicio del trabajo de parto ( $1,9 \pm 0,7$  h;  $n = 45$ ) fue significativamente diferente ( $p = 0,035$ ) del de las nulíparas con parto transpelviano del grupo 2 ( $2,6 \pm 1,3$  h;  $n = 43$ ).

En las multíparas del grupo 1 el tiempo promedio transcurrido entre el misoprostol y el comienzo del trabajo de parto fue de  $1,8 \pm 0,7$  horas ( $n = 64$ ), y en las multíparas del grupo 2 ese tiempo fue de  $2,7 \pm 1,7$  h ( $n = 61$ ); la diferencia entre ambos promedios fue estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ).

La duración promedio del trabajo de parto de las nulíparas del grupo 1 fue de  $8,4 \pm 3,3$  h ( $n = 45$ ) frente a  $9,8 \pm 4,6$  h ( $n = 43$ ) en las nulíparas del grupo 2; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,105$ ). La duración promedio del trabajo de parto fue similar en las multíparas de ambos grupos de tratamiento:  $7,8 \pm 3,7$  h ( $n = 64$ ) en el grupo 1 frente a  $8,3 \pm 4,1$  h ( $n = 61$ ) en el grupo 2 ( $p = 0,479$ ).

El tiempo promedio desde el inicio de la inducción con misoprostol hasta el parto vaginal no fue significativamente más corto ( $p = 0,221$ ) en las nulíparas del grupo 1 ( $11,4 \pm 3,3$  h;  $n = 45$ ) que en las nulíparas ( $12,3 \pm 4,3$  h;  $n = 41$ ) del grupo 2.

El tiempo promedio desde el inicio de la inducción hasta el parto vaginal fue similar ( $p = 0,589$ )

**Tabla 5.** Indicaciones de la cesárea según grupos de tratamiento

Indicaciones de las cesáreas	Vía sublingual	Vía vaginal	p*
Sufriimiento fetal agudo, n (%)	16 (39,0)	13 (28,2)	0,144
Desproporción cefalopélvica, n (%)	4 (9,8)	5 (10,9)	0,432
Fallo de inducción, n (%)	17 (41,5)	23 (50,0)	0,213
Procedencia de cordón umbilical, n (%)	2 (4,3)	3 (6,51)	0,371
Otras, n (%)	2 (4,3)	2 (4,4)	0,453
Total, n (%)	41 (100,0)	46 (100,0)	0,262

\*Aproximación normal para proporciones.

entre las multíparas de ambos grupos:  $10,6 \pm 3,7$  h ( $n = 64$ ) frente a  $11,0 \pm 3,8$  h ( $n = 61$ ), respectivamente.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,627$ ) entre el promedio de dosis utilizadas en las nulíparas del grupo 1 y del grupo 2:  $1,7 \pm 0,7$  dosis ( $n = 45$ ) frente a  $1,8 \pm 0,8$  dosis ( $n = 43$ ), respectivamente. Tampoco hubo diferencias significativas ( $p = 0,240$ ) entre los promedios de dosis aplicadas a multíparas del grupo 1 ( $1,7 \pm 0,8$  dosis;  $n = 64$ ) y las multíparas del grupo 2 ( $1,9 \pm 0,9$  dosis,  $n = 61$ ).

Los análisis univariados mostraron que la puntuación inicial de Bishop estuvo asociada significativamente al éxito en ambos grupos de tratamiento; además se observó que hubo una asociación significativa entre la paridad y la tasa de parto vaginal, independientemente de la vía de administración del misoprostol. Por tanto, se llevó a cabo un análisis de regresión logística paso a paso descendente que incluyó esas variables y el grupo de tratamiento con el propósito de comprobar si esas variables pudieran ser predictoras del éxito del tratamiento. Los resultados de la regresión logística mostraron que la nuliparidad ( $p < 0,001$ ) y la puntuación de Bishop inicial  $\leq 5$  ( $p < 0,013$ ) se asociaban significativamente con el fallo del tratamiento, independientemente de la vía de administración del misoprostol ( $p = 0,571$ ). Es decir, se confirmó con la regresión logística que la vía de administración del misoprostol no tuvo efecto significativo en las tasas de parto vaginal entre los grupos y que fueron variables predictoras de la ocurrencia de parto vaginal la puntuación inicial de Bishop  $> 5$  y la multiparidad.

En la tabla 5 se muestran las indicaciones de las cesáreas para ambos grupos; no hubo diferencias significativas entre los porcentajes de cesáreas por

cualquier causa entre los grupos. En “Otras” se incluyen 1 cesárea realizada por agotamiento materno y 1 por presencia de meconio espeso sin alteración de la frecuencia cardíaca fetal y falta de progresión de la dilatación cervical que se detuvo en 8 cm, ambas en el grupo 1. En el grupo 2, las 2 cesáreas en el rubro “Otras” se realizaron por presencia de meconio (sin alteración de la frecuencia cardíaca fetal); esto se asoció, en ambos casos, con fallo en la progresión de la dilatación cervical.

Los resultados para el total de las pacientes según los grupos de tratamiento se presentan en la tabla 6. La taquisistolia fue significativamente más frecuente en el grupo 1 (RR = 0,474; IC del 95% para RR, 0,233-0,968). En 7 pacientes del grupo 1 y en 8 del grupo 2 la oxitocina se utilizó para apoyar el período expulsivo o la instrumentación.

Hubo 2 pacientes con complicaciones en el grupo 1, 1 por un acretismo placentario que requirió una histerectomía total. Hubo una rotura uterina en una paciente de 35 años, con diabetes gestacional, gravidez 5 y paridad 2 en quien la inducción se comenzó por tener 40 semanas de gestación y el Bishop inicial era de 4 puntos. Se le administró la primera dosis de 50 µg de misoprostol por vía sublingual a las 8:30. A las 12:30 se evaluó a la paciente y se constató que la dinámica uterina era insuficiente (1 contracción en 10 min) y se decidió aplicar la segunda dosis de misoprostol. Cuatro horas más tarde, el médico que evaluó a la paciente le aplicó la tercera dosis de 50 µg de misoprostol a pesar de que había 3 contracciones en 10 min y el cuello era distensible a 3 cm; hubo un incumplimiento del protocolo del estudio ya que la paciente estaba en trabajo de parto; a las 20:30 tenía 7 cm de dilatación, con una taquisistolia de 5 contracciones en 10 min. El parto ocurrió a la 20:50, con un nacido vivo

Valdés Amador LA et al. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de 25 µg de misoprostol por vía vaginal frente a 50 µg por vía sublingual para la inducción del trabajo del parto en gestantes con diabetes

**Tabla 6.** Resultados según grupos de tratamiento

Resultados	Vía sublingual (n =150)	Vía vaginal (n =150)	p
Taquisistolia, n (%)	25 (16,7)	13 (8,7)	0,019 <sup>a</sup>
Hipersistolia, n (%)	14 (9,3)	11 (7,3)	0,265 <sup>a</sup>
Síndrome de hiperestimulación, n (%)	2 (1,3)	2 (1,3)	0,500 <sup>a</sup>
Uso de oxitocina, n (%)	34 (22,7)	48 (32,0)	0,018 <sup>a</sup>
Dosis de misoprostol, media ± DE	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,9	0,285 <sup>b</sup>
Meconio (sin cambios en frecuencia cardíaca fetal), n (%)	23 (15,3)	15 (10,0)	0,082 <sup>a</sup>
Complicaciones maternas, n (%)	2 (1,3)	3 (2,0)	0,326 <sup>a</sup>

DE: desviación estándar.

<sup>a</sup>Aproximación normal para proporciones.

<sup>b</sup>Prueba de la t de Student para muestras independientes.

**Tabla 7.** Resultados neonatales por grupos de tratamiento

Resultados neonatales	Vía sublingual (n =150)	Vía vaginal (n =150)	p
Peso al nacer (g), media ± DE	3.381 ± 405	3.385 ± 392	0,937 <sup>a</sup>
Peso al nacer > 4.200 g, n (%)	5 (3,3)	5 (3,3)	0,500 <sup>b</sup>
Apgar 1 min < 7, n (%)	5 (3,3)	9 (6,0)	0,139 <sup>b</sup>
Apgar 5 min < 7, n (%)	3 (2,0)	5 (3,3)	0,239 <sup>b</sup>
Hipoglucemia, n (%)	2 (1,3)	1 (1,3)	0,500 <sup>b</sup>
Síndrome de dificultad respiratoria, n (%)	1 (0,7)	1 (0,7)	0,500 <sup>b</sup>
Trauma obstétrico, n (%) <sup>c</sup>	1 (0,7)	1 (0,7)	0,500 <sup>b</sup>
Hiperbilirrubinemia, n (%)	6 (4,0)	4 (2,7)	0,260 <sup>b</sup>
Ingresos en cuidados intensivos, n (%)	8 (5,3)	9 (6,0)	0,401 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Prueba de la t de Student para muestras independientes.

<sup>b</sup>Aproximación normal para proporciones.

<sup>c</sup>Una parálisis braquial, una fractura de clavícula.

de 3.455 g con Apgar 9-9. La paciente comenzó a sangrar abundantemente durante el alumbramiento; en el examen se detectó un desgarro cervical izquierdo que ascendía hasta el segmento inferior (rotura uterina). Se realizó una histerectomía total; la paciente evolucionó bien y fue dada de alta a los 7 días.

En el grupo 1 hubo 3 ingresos en cuidados intensivos: uno fue la paciente con la rotura uterina, y los otros 2 fueron para observación después de la cesárea. En el grupo 2 hubo 3 ingresos de la madre en cuidados intensivos; 1 por hemorragia abundante por atonía uterina después de un parto vaginal de un feto de 3.220 g de peso al nacer; esta paciente tenía un mioma uterino; otro fue una hemorragia posparto que cedió con el manejo habitual de esta complicación.

La tabla 7 contiene los resultados neonatales por grupo de tratamiento. De los 8 neonatos del grupo

1 ingresados en cuidados intensivos, 5 fueron por Apgar < 7 al min y 2 de éstos tenían Apgar > 7 a los 5 min. Los otros 3 ingresos fueron: 1 por parálisis braquial, 1 por hipoglucemia y 1 por síndrome de dificultad respiratoria moderado. En el grupo 2 hubo 9 ingresos en cuidados intensivos, 6 por Apgar < 7 al minuto y 4 de éstos tenían Apgar > 7 a los 5 min. Los restantes 3 ingresos fueron: 1 por fractura de clavícula, 1 por hipoglucemia y 1 por síndrome de dificultad respiratoria leve.

## DISCUSIÓN

Según nuestros datos, este estudio es el segundo y el más grande realizado hasta la fecha exclusivamente en gestantes con diabetes. Las tasas de parto vaginal en 24 h obtenidas en este estudio en ambos

**482** grupos fueron similares: el 72,7 frente al 69,3%. Así pues, podríamos afirmar que la eficacia del misoprostol por vía sublingual en gestantes con diabetes es similar a la obtenida por vía vaginal. No coincide con los resultados obtenidos por Incerpi et al<sup>14</sup>, que es el único estudio publicado hasta la fecha en gestantes con diabetes, probablemente porque ellos administraron sólo 2 dosis de 25 µg de misoprostol por vía vaginal y separadas por varios días entre ellas y porque el tamaño de la muestra no fue suficientemente grande. Hay que destacar que los porcentajes de parto vaginal en 24 h obtenidos en este estudio son similares a los obtenidos en el subgrupo de gestantes con diabetes de nuestro último estudio: el 71,0 frente al 70,0%<sup>12</sup>, pero difieren significativamente de los obtenidos en este mismo subgrupo en nuestro primer estudio: el 71,0 frente al 54,2%<sup>11</sup>.

Las tasas de parto vaginal obtenidas en este estudio son similares a las obtenidas por otros autores en gestantes no diabéticas utilizando las mismas dosis y vías de administración<sup>15-19</sup>, y son sensiblemente inferiores a las obtenidos por Caliskan et al<sup>20</sup>. La relativamente alta tasa de taquistolia obtenida en este estudio en el grupo sublingual es similar a la obtenida por Caliskan et al<sup>20</sup> en gestantes no diabéticas utilizando la misma dosis por vía sublingual.

El índice de Bishop > 5 antes de la administración del misoprostol así como la paridad > 0 fueron los únicos factores predictores positivos de parto vaginal, independientemente de la vía utilizada para administrar el misoprostol, lo cual coincide con el estudio realizado por Wing et al<sup>21</sup>.

A pesar de que las tasas de parto vaginal y de cesáreas fueron casi idénticas en ambos grupos, hubo diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros: 1) el tiempo de inicio del trabajo de parto: 1,8 frente a 2,7 h ( $p < 0,001$ ) en el grupo 1, por la farmacocinética propia de esta vía de administración que alcanza su acmé sérico a los 30 min, así como una concentración 4 veces mayor que la obtenida por vía vaginal, que consigue su acmé sérico a las 2 h<sup>22</sup>; 2) el uso de oxitocina que fue significativamente superior en el grupo 2: el 31,7 frente al 21,1% ( $p = 0,039$ ), 3) el Bishop previo al uso de oxitocina, que fue superior en el grupo 2: 7,5 frente a 5,8 ( $p = 0,044$ ); 4) la taquistolia fue significativamente superior en el grupo 1: el 16,7 frente al 8,7% ( $p = 0,019$ ), y esto también probablemente esté relacionado con el perfil farmacocinético de la

vía sublingual, ya que el ácido misoprostólico, principio activo del misoprostol, llega en mayores concentraciones y de forma más brusca, de golpe, a los receptores de prostaglandinas uterinas que cuando se usa la vía vaginal, que tiene una absorción y liberación más lenta y prolongada<sup>22,23</sup>.

Es en parte contradictorio que el grupo 2 requiera mayor uso de oxitocina que el grupo 1 teniendo un Bishop, antes del uso de ésta, superior al del grupo 1.

Los altos porcentajes en ambos grupos de desproporción cefalopélvica como indicación de cesárea probablemente estén en relación con un mal diagnóstico previo de ésta y son superiores a nuestro anterior estudio<sup>12</sup>.

Los porcentajes de hipersistolia, síndrome de hipерestimulación y número de dosis de misoprostol utilizadas son similares a los de nuestros anteriores estudios<sup>11,12</sup>, y también superponibles a los obtenidos en otros trabajos en gestantes no diabéticas<sup>18,20</sup>. No obstante, a pesar de la similitud de resultados en ambos grupos, existe una serie de parámetros (tiempo de trabajo de parto, tiempo total, dosis de misoprostol, número de fallos de inducción, etc.) cuyos porcentajes son siempre inferiores en el grupo 1 respecto del grupo 2, sin llegar a la significación estadística, pero en ocasiones cerca de ella, y que en nuestra opinión sí la hubieran alcanzado si el tamaño de la muestra hubiese sido sensiblemente superior. Lo mismo ocurre con la presencia de meconio sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal, pero en sentido inverso, es decir el porcentaje fue superior en el grupo 1. Estas diferentes tendencias de comportamiento probablemente estén relacionadas con el perfil farmacocinético de la vía sublingual, en la cual la llegada del principio activo es mucho más rápida y brusca que en la vía vaginal<sup>22</sup>.

La rotura uterina fue, sin duda, un grave error de un residente que sustituyó temporalmente durante sólo una guardia a uno de los miembros del equipo de investigación; éste administró una dosis de misoprostol innecesaria, violando de esta forma el protocolo de investigación, ya que la paciente se encontraba en franco trabajo de parto con 3 o más contracciones útiles en 10 min. No sabemos a ciencia cierta hasta qué punto influyó la administración de una dosis extra de un potente útero-tónico como es el misoprostol, contraviniendo las reglas más elementales de la conducción de un trabajo de parto, en el desarrollo de esta

rotura uterina que acabó en histerectomía, pero sin duda contribuyó en algún grado a ella.

A modo de conclusión, podríamos decir que 50 µg de misoprostol por vía sublingual son igualmente eficaces que 25 µg de misoprostol por vía vaginal, pero con un perfil de efectos secundarios negativos

(taquisistolia) ligeramente superior al del grupo 2. Sería conveniente realizar más ensayos clínicos por vía sublingual, por ejemplo con dosis de 37,5 µg, a fin de comprobar si mantiene la misma eficacia que con dosis de 50 µg y se disminuye el perfil negativo de esos efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Metzger BM, Constan DR. Summary and recommendation of the fourth international workshop conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21:6-7.
2. Kjos SL. Insulin requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:61-5.
3. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 – 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients Class A2. *Am J Perinatol*. 1996;13:293-6.
4. WHO/FAO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series. 2003;916:31.
5. Franks PW, Looker HC, Kobes S, Touger L, Tataranni DA, Hauson RL, et al. Gestational glucose tolerance and risks of type II diabetes in young Pima Indian offspring's. *Diabetes*. 2006;55:460-5.
6. Jovanovic L. The diabetic pregnancy: a clinical challenge. Symposium of the Diabetes and Pregnancy Council. [Accedido 31 Mar 2005.] Disponible en: [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
7. Valdes-Amador LA, Marquez-Guillén A, Santana-Bacallao O, et al. The pregnant diabetic adolescent. 18th Congress of the International Diabetes Federation. *Diabetes Metabolism*. 2003;4:211.
8. Valdes-Amador LA, Marquez-Guillén A, Santana-Bacallao O, et al. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers. 18th Congress of the International Diabetes Federation. *Diabetes Metabolism* 2003;4:218.
9. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med*. 2001;344:38-47.
10. American College Committee Opinión. New U.S. Food and Drug Administration Labeling on Cytopec (Misoprostol) Use and Pregnancy. 2003;101:1049-50.
11. Casagrandi D, Chio I, Pouymiró T, Carboneel JL, Sánchez C. 25 µg de misoprostol vaginal para la maduración del cérvix e inducción del trabajo de parto. *Rev Cub Obstet Ginecol*. 2004;30.
12. Carbonell i Esteve JLL, Pino Gracia T, Sabina Iturrealde A, Abreu Ferrer Y, Sánchez Texidó C. Ensayo clínico aleatorizado controlado para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de 25 µg de misoprostol vaginal frente a 50 µg de misoprostol sublingual para la inducción del trabajo de parto. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49:365-75.
13. Donner A. Approaches to Sample Size estimation in the Design of Clinical Trials. *Statistics in Medicine*. 1984;3:199-214.
14. Incerpi MH, Fassett MJ, Kjos SL, et al. Vaginally administered misoprostol for outpatient cervical ripening in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:916-9.
15. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labor induction: a randomized trial. *BJOG*. 2002;109:645-50.
16. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:72-6.
17. Shetty A, Livingstone I, Acharya S, Rice P, Danielian P, Templeton A, et al. Oral misoprostol (100 µg) versus vaginal misoprostol (25 µg) in term labour induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:1103-6.
18. Gregson S, Waterstone M, Norman I, Druzin ML, Taslini MM. A randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *Br J Obstet Gynaecol*. 2005;112:438-44.
19. Colon I, Clawson K, Hunter K, et al. Prospective randomized clinical trial of inpatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs. vaginal misoprostol. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:747-52.
20. Caliskan E, Bodur H, Ozeren Z. Misoprostol 50 µg sublingually versus vaginally for labor induction at term: a randomized study. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59:155-61.
21. Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:1237-43.
22. Tang OS, Schwer H, Seyberth HW, Lee SH, Ro PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*. 2002;17:332-6.
23. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Bauskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*. 1997;90:88-92.