

# Efectos del Misoprostol Sublingual Preoperatorio en el Tono Uterino durante la Anestesia con Isoflurano para Cesárea

Mohamed R. El Tahan <sup>1</sup>, Osama M. Warda <sup>2</sup>, Amal Rashad <sup>3</sup>, Amr M. Yasseen <sup>3</sup>, Eiad A. Ramzy <sup>4</sup>,  
Mona S. Ahmady <sup>4</sup>, Douaa G. Diab <sup>4</sup>, Mohamed K. Matter <sup>5</sup>

**Resumen:** El-Tahan MR, Warda OM, Rashad A, Yasseen AM, Ramzy EA, Ahmady MS, Diab DG, Matter MK – Efectos del Misoprostol Sublingual Preoperatorio en el Tono Uterino durante la Anestesia con Isoflurano para Cesárea.

**Justificativa y objetivos:** El Misoprostol reduce el sangramiento uterino después del parto por cesárea sin efectos perjudiciales para la madre o el bebé. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos del misoprostol preoperatorio en el sangramiento materno y en el tono uterino, y la necesidad de ocitocina después de la cesárea bajo anestesia con isoflurano.

**Métodos:** Después de la aprobación por el Comité de Ética, 366 pacientes programadas para la cesárea electiva, fueron randómicamente designadas para recibir 400 µg de misoprostol sublingual (n = 179) o un comprimido de placebo (n = 187) después de la intubación. La anestesia se mantuvo con CAM de isoflurano a 0,5-0,7 y óxido nitroso. Todas las pacientes recibieron una infusión de ocitocina (10 UI) después de la expulsión de la placenta. La estimación de la pérdida sanguínea, del tono uterino, de la necesidad de ocitocina complementaria, del conteo de hematocrito, de los puntajes de Apgar en el 1º y a los 5 minutos y los efectos adversos fueron todos registrados.

**Resultados:** Después de la inducción, las pacientes que recibieron misoprostol sublingual tuvieron una pérdida sanguínea perioperatoria ( $202 \pm 383,1$  vs  $708 \pm 204,3$  mL,  $p < 0,001$ ), necesidad de ocitocina ( $p < 0,001$ ), niveles más elevados de hematocrito ( $p < 0,001$ ) y tono uterino ( $p < 0,02$ ) menos significativos. La incidencia de temblores fue mayor en el grupo misoprostol ( $p = 0,04$ ). No se registraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a los índices de Apgar, náusea y vómito, trastornos gastrointestinales y fiebre.

**Conclusiones:** La administración preoperatoria de misoprostol sublingual (400 µg) es segura y eficaz para atenuar el sangramiento materno y el efecto en el tono uterino de la anestesia con isoflurano en el parto por cesárea.

**Descriptores:** ANESTESIA, Obstétrica; ANESTÉSICOS, Volatil, isoflurano; CIRUGÍA, Cesárea; COMPLICACIONES, Sangramiento; DROGAS, misoprostol.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

## INTRODUCCIÓN

Los anestésicos volátiles, como el sevoflurano, el desflurano y el isoflurano son a menudo usados en las cesáreas. El isoflurano es muy usado para cesárea en muchos centros a causa de su bajo coste, del coeficiente de partición sangre-gas y de la eliminación rápida del feto <sup>1</sup>. La anestesia general es muy usada en los partos por cesárea en las instituciones

de los autores porque las parturientes se niegan a aceptar la anestesia regional. Una revisión de la Cochrane no arrojó que la anestesia regional es superior a la anestesia general en lo que se refiere a los resultados maternos o neonatales importantes <sup>2</sup>.

El isoflurano, como también otros anestésicos inhalatorios, han demostrado inducir a la relajación del miometrio dependiente de la dosis administrada, concentración alveolar mínima (CAM) de 0,5 a 2,35, en un 25% de las parturientes con riesgo aumentado de hemorragia postparto <sup>3-5</sup>. Eso puede medirse por la inhibición de la contracción inducida por oxitocina <sup>6</sup>, reducción de la concentración intracelular de calcio libre <sup>7</sup>, inhibición de la actividad de los canales de calcio dependientes de voltaje <sup>8</sup> y por la activación de los canales de potasio ATP sensible (K-ATP) <sup>9</sup> del músculo uterino en el embarazo.

Varios uterotónicos, como la oxitocina, reducen la hemorragia postparto por medio de la inducción de contracción uterina, pero con riesgos aumentados de efectos hemodinámicos adversos <sup>10</sup>.

Misoprostol sublingual o retal es un análogo de la prostaglandina E1, en dosis de 100 a 800 mg, y es tan seguro y eficaz como la infusión intravenosa de oxitocina para reducir la pérdida de sangre y la necesidad de oxitocina complementaria posteriormente a la cesárea bajo anestesia espinal o general, con el apareamiento de efectos colaterales transito-

Recibido de los Departamentos de Anestesia y UCI Quirúrgica, Obstetricia, Ginecología y Pediatría, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Mansoura, Ciudad de Mansoura, Egipto.

1. Profesor Asociado, Anestesia y UCI Quirúrgica, Facultad de Medicina de la Universidad de Mansoura, Egipto; Facultad de Medicina de la Universidad de Dammam, Arabia Saudita.

2. Profesor Asociado, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de Mansoura, Egipto.

3. Profesor Asociado, Anestesia y UCI Quirúrgica, Facultad de Medicina de la Universidad de Mansoura, Egipto.

4. Profesor, Anestesia y UCI Quirúrgica, Facultad de Medicina de la Universidad de Mansoura, Egipto.

5. Profesor Asociado de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Mansoura, Egipto.

Artículo sometido el 10 de noviembre de 2011.

Aprobado para su publicación el 5 de diciembre de 2011.

Correspondencia para:

Dr. Mohamed R. El-Tahan

Anesthesiology Department,

University of Dammam, Dammam, Saudi Arabia

Phone: +966 (56) 9371849; Fax +966 (3) 8651193

40289, Al Khubar 31952, Saudi Arabia - E-mail: mohamedrefaattahan@yahoo.com

rios, como náuseas, escalofríos y pirexia<sup>11-17</sup>. El Misoprostol posee varias ventajas sobre la oxitocina, incluyendo la larga vida de almacenaje y estabilidad en temperatura ambiente, y la administración puede ser oral, rectal y sublingual<sup>11,16</sup>. Esa última posee muchas ventajas, tales como la absorción rápida, el efecto de larga duración y la mayor biodisponibilidad, en comparación con otras vías de administración<sup>18</sup>.

Por lo que sabemos, este estudio fue el primero que analizó los efectos inhibitorios del misoprostol sobre los efectos de los anestésicos inhalatorios en el tono uterino.

Nosotros postulamos que el uso de misoprostol sublingual durante la anestesia con isoflurano para la cesárea de rutina, puede reducir la hemorragia materna, la atonía uterina y la necesidad de uterotónicos adicionales, sin generar efectos dañinos para la madre o el bebé. Por tanto, el presente estudio se planificó para evaluar los efectos de misoprostol sublingual preoperatorio en la pérdida de sangre materna, en el tono uterino, en la necesidad de oxitocina adicional y en los resultados neonatales durante la anestesia con el isoflurano para la cesárea de rutina.

## MÉTODOS

Después de la aprobación por parte del Comité de Ética local y de la firma del Término de Consentimiento Informado de todas las participantes que no aceptaron las técnicas anestésicas regionales y solicitaron anestesia general, fueron incluidas en este estudio randomizado, doble ciego y controlado por placebo, 382 parturientes con edades entre los 18 y los 35 años, de estado físico ASA I y II, con gestaciones únicas como mínimo de 36 semanas sin complicaciones, programadas para cesárea electiva por incisión de Pfannenstiel bajo anestesia general. Las indicaciones para cesárea incluyeron la presentación pélvica, la no proporción céfalo-pélvica o la cesárea anterior. Todas las operaciones se hicieron por los mismos cirujanos. El protocolo fue registrado en el Site: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), bajo el número NCT01466530.

Basándonos en un estudio anterior<sup>19</sup>, la pérdida promedio de sangre después de la administración oral de misoprostol durante el parto por cesárea fue  $970 \pm 560$  mL. Un análisis *a priori* para el cálculo del tamaño de la muestra indicó que 174 pacientes en cada grupo serían suficientes para detectar una reducción de un 20% en la pérdida de sangre postparto por cesárea, con un error tipo-I de 0,05 y una potencia de un 90%. Nosotros añadimos un 10% más de pacientes para compensar los posibles abandonos durante el estudio.

Los criterios de exclusión fueron las mujeres con un historial de alergia a prostaglandinas, asma brónquica, anemia, trastornos hemorrágicos, enfermedades cardíacas o intestinales inflamatorias y mujeres con un embarazo múltiple, pre eclampsia, placenta previa, desplazamiento prematuro de la placenta, hemorragia postparto anterior, hemorragia preparto y presencia de condiciones que exijan una infusión de oxitocina profiláctica postparto, como también la multiparidad (paridad  $\geq 4$ ) o presencia de miomas uterinos o evidencia de restricción de crecimiento intrauterino u otra anomalía fetal.

Las pacientes fueron randómicamente designadas para recibir 400  $\mu\text{g}$  de misoprosol o dos comprimidos idénticos de placebo después de la intubación traqueal antes de la cirugía.

El resultado primario incluyó la estimación de la pérdida sanguínea postparto por cesárea. El resultado secundario incluyó las siguientes variables: alteraciones del tono uterino, conteo de hematocritos pre y postparto, necesidad de oxitocina complementaria o transfusión de sangre, resultado neonatal y efectos adversos después del uso de misoprostol durante la anestesia con isoflurano.

La conducta anestésica se estandarizó en todas las pacientes del estudio de la siguiente forma: administración de 150 mg de ranitidina oral en la noche anterior y en la mañana del día de la operación, y  $0,3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  de citrato de sodio (30 mL) administrado 15 minutos antes de la inducción. En el quirófano, las pacientes fueron posicionadas en decúbito dorsal en la mesa de operación con una cuña de goma dura a 15 grados bajo la cadera derecha para el desplazamiento uterino hacia la izquierda. Se administró infusión IV lenta de 500 mL de solución de Ringer con lactato en todas las pacientes durante 20 minutos.

Las participantes en el estudio fueron monitorizadas con electrocardiografía, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso ( $\text{SpO}_2$ ), concentración espirada final de dióxido de carbono ( $\text{EtCO}_2$ ) y concentraciones de isoflurano. Después de la preoxigenación durante 5 min, la inducción en secuencia rápida fue hecha con propofol  $1,5\text{-}2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , seguida por suxametonio  $1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  después de la pérdida de la respuesta verbal. La presión cricoides se aplicó después de la pérdida de la conciencia y fue liberada después de que la colocación correcta de la sonda traqueal fuese confirmada por la presencia de  $\text{EtCO}_2$  y por los ruidos bilaterales en la auscultación.

Después de la intubación traqueal, las pacientes fueron randómicamente ubicadas en dos grupos por medio de un sorteo de sobres opacos, numerados y cerrados en secuencia que contenían un código randómico generado por un programa electrónico (Random Allocation Software, versión 1.0.0, *Isfahan University of Medical Sciences*, Isfahan, Irán). Las parturientes del grupo placebo ( $n = 183$ ) recibieron por vía sublingual, dos comprimidos blancos, humedecidos y revestidos, que parecían idénticos en tamaño, color y empaque al comprimido de misoprostol. En el grupo misoprostol ( $n = 183$ ), dos comprimidos de misoprostol (400  $\mu\text{g}$ ), también humedecidos, fueron colocados bajo la lengua de las parturientes (Misotac®, Sigma Pharmaceutical Industries, Egipto) ( $200 \mu\text{g}\cdot\text{comp}^{-1}$ ) y se esperó por su disolución. Los anestesiólogos que administraron los anestésicos y los comprimidos, no conocían la randomización del estudio y no participaron en la recolección de los datos de las pacientes. Todos los miembros del equipo quirúrgico, tampoco conocían los códigos randómicos.

La anestesia se mantuvo con la CAM de isoflurano (0,5-0,7) con un 50% de óxido nítrico en oxígeno para mantener la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea dentro de un 20% de los valores basales. El bloqueo neuromuscular se mantuvo con vecuronio  $0,06 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Los pulmones fueron ventilados

con el uso de un volumen corriente de 8 mL.kg<sup>-1</sup>, una razón de inspiración-expiración de 1:2 y una tasa respiratoria necesaria para mantener una EtCO<sub>2</sub> de 30-35 mm Hg. Los tiempos de la inducción hasta el momento del parto (I-D) fueron registrados por un cronómetro.

Después del pinzamiento del cordón umbilical, una infusión de 10 U de oxitocina en 500 mL de solución de Ringer con lactato se inició. El Midazolam 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> y el fentanil 2,0 µg.kg<sup>-1</sup> se administraron intravenosamente y la concentración del óxido nitroso al final de la expiración aumentó para 70%.

El obstetra, que no conocía el grupo de estudio, evaluó el tono uterino por medio de palpación a cada tres minutos después de la expulsión de la placenta y clasificó el grado de contracción uterina con una escala analógica visual (EAV) de 10 cm (0 = bien contraído; 10 = completamente relajado). Si el tono uterino se quedase insatisfactorio después de tres minutos, un bolo adicional de 5-U de oxitocina se administraría.

Todos los recién nacidos se evaluaron por un pediatra que no conocía los códigos randómicos en cuanto a los puntajes de Apgar en el 1º y en el 5º minutos, presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura y saturación de oxígeno arterial.

Al final de la cirugía, el óxido nitroso y el isoflurano se suspendieron, el bloqueo neuromuscular residual fue antagonizado y las pacientes fueron desentubadas. La analgesia postoperatoria se obtuvo con la morfina, el tramadol y el paracetamol.

El tono uterino se calculó después de la expulsión de la placenta, y después de la infusión de oxitocina, durante la sutura de la incisión y dos horas después del parto. La pérdida de sangre en el período intraoperatorio se estimó por la medida de sangre en el frasco de succión menos el volumen de líquido amniótico estimado por ultrasonografía, una estimación visual de la sangre en el piso y el peso de las toallas, las gasas y las sábanas usadas, todas pesadas en una báscula electrónica restándoles su peso en seco que antes se calculó. Asumiendo que 1 mL de sangre pesa cerca de 1 g, el peso en gramos se calculó como la pérdida de sangre total en mL<sup>20</sup>. La pérdida de sangre en el período postoperatorio se estimó como se dijo anteriormente, por medio del pesaje de las ropas de cama, del vestuario y de los absorbentes perineales. El obstetra, que no conocía los grupos de pacientes, hizo el cálculo del tono uterino y la medida subjetiva de la pérdida sanguínea en el período perioperatorio. Otro investigador que tampoco conocía los grupos, calculó la pérdida de sangre estimada (PSE) de la siguiente forma: volumen de sangre (mL) estimado (VSE) en el embarazo x [hematocrito preoperatorio – hematocrito postoperatorio]/hematocrito preoperatorio, donde el VSE fue medido usando la siguiente fórmula:  $(0,75 \times \{[altura\ maternal\ (pulgadas) \times 50] + [peso\ materno\ en\ libras \times 25]\})^{21}$ . Se registró el número de pacientes que recibió oxitocina, los niveles de hematocritos antes y 48 horas post-cirugía, estimación subjetiva de la pérdida total de sangre, necesidad de transfusión, puntajes de Apgar en el 1º y en el 5º minutos, y la presencia de efectos colaterales en el período postoperatorio, como náusea y vómito, diarrea, dolor abdominal, pirexia y temblores.

## Análisis estadístico

Los datos se calcularon tomando en cuenta la normalidad y usando el test de Kolmogorov-Smirnov. Se completó el análisis de variancia de las medidas repetidas. El test *t* de Student no pareado fue usado para comparar los valores paramétricos en los dos grupos. El test-U de Mann-Whitney se hizo para comparar los valores no paramétricos de los dos grupos. El test del Xi-Cuadrado (Xi<sup>2</sup>) fue usado para los datos categóricos. La regresión lineal sirvió para analizar la correlación entre la pérdida de sangre estimada (PSE) (variable independiente) y el resultado secundario, o sea, EAV para la relajación uterina (variables dependientes). Los datos se expresaron como frecuencia, promedio ± DE, porcentaje o mediana (variación). Un valor *p* < 0,05 fue considerado para representar la significancia estadística.

## RESULTADOS

Fueron seleccionadas para la elegibilidad 382 pacientes; de ellas, 366 completaron el estudio; 187 pacientes en el grupo placebo y 179 en el grupo misoprostol. Cuatro pacientes del grupo placebo y 12 del grupo misoprostol fueron excluidas del estudio porque perdieron el acompañamiento o los datos de los hematocritos en el período preoperatorio. La edad materna, el peso, la altura, la edad gestacional, el tiempo de I-D, la duración de la anestesia y el peso en el nacimiento, fueron parecidos en ambos grupos (Tabla I).

Tabla I – Datos de las Pacientes

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Edad (años)	26,5 (16,5)	27 (19)
Peso (kg)	77,8 ± 12,22	79,1 ± 13,56
Altura (cm)	160,9 ± 9,17	162,3 ± 7,24
Edad gestacional (semanas)	38,0 ± 1,33	37,3 ± 1,65
Tiempo de inducción hasta el parto (min)	8,7 ± 2,54	9,1 ± 2,13
Duración de la anestesia (min)	60,1 ± 14,79	53,6 ± 11,82
Peso al nacimiento (kg)	3,2 ± 0,45	3,5 ± 0,30

Los datos aparecen como mediana (variación) y promedio ± SD.

En el período perioperatorio, no hubo cambio alguno en la frecuencia cardíaca y en los valores de la presión arterial en los dos grupos (datos no presentados).

Las pacientes que recibieron misoprostol tuvieron puntajes más bajos en la EAV para la relajación uterina después de la expulsión de la placenta (*p* < 0,001) y después de la infusión de oxitocina (*p* < 0,02) (Tabla II).

El grupo misoprostol tuvo un número significativamente menor de pacientes que recibieron oxitocina complementaria,

el uso menos acumulativo de la ocitocina, niveles más altos de hematocritos en las 48 horas posteriores a la operación y menos pérdida subjetiva de sangre total intraoperatoria y postoperatoria que el grupo placebo ( $p < 0,001$ ) (Tabla II). Además, la pérdida de sangre estimada y la necesidad de transfusión de sangre fueron significativamente menores en el grupo misoprostol que en el grupo placebo (Tabla II).

**Tabla II** – Datos de los Resultados

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Evaluación de la relajación uterina: EAV		
Después de la expulsión de la placenta	6 (4 – 9)	0 (0 – 4) *
Después de la infusión de ocitocina	1 (0 – 6)	0 (0 – 7) †
Durante la sutura	0 (0 – 5)	1 (0 – 4)
Postoperatorio	1 (0 – 5)	1 (0 – 5)
Pacientes que necesitan ocitocina complementaria n. (%)	52 (27,8%)	12 (6,7%) *
Ocitocina complementaria acumulativa (UI)	20 (5 – 60)	5 (5 – 10) *
Hematocritos (%):		
Preoperatorio	33,5 ± 3,88	34,2 ± 4,16
48 h postoperatorio	30,0 ± 3,47	33,2 ± 3,79 *
Pérdida sanguínea en el intraoperatorio (mL)	524 ± 119,96	222 ± 89,50 *
Pérdida sanguínea en el postoperatorio (mL)	372 ± 107,41	107 ± 49,62 *
Pérdida sanguínea total en el perioperatorio (mL)	894 ± 160,91	324 ± 97,44 *
Pérdida sanguínea estimada (mL)	708 ± 204,32	201 ± 383,14 *
Pacientes que recibieron transfusión de sangre n. (%)	11 (5,9%)	0 (0%) *
Puntaje Apgar		
1 min.	8 (6 – 9)	8 (6 – 10)
5 min.	9 (8 – 10)	10 (8 – 10)

Los datos aparecen como mediana (mínimo-máximo), n (%) o promedio ± DE.  
\*  $p < 0,001$  y †  $p < 0,02$  comparado con el grupo placebo.

El análisis de regresión lineal mostró las correlaciones positivas y significativas entre la pérdida estimada de sangre después del parto por cesárea y los puntajes en la EAV para la relajación uterina (coeficiente de correlación de 0,507) ( $p < 0,001$ ).

Los puntajes de Apgar en el 1º y en el 5º minutos (Tabla II) y el estado cardiovascular neonatal fueron parecidos en los dos grupos.

La Tabla II presenta la frecuencia de la náusea y del vómito, la diarrea, el dolor abdominal, pirexia y temblores. El número de pacientes que los desarrolló fue significativamente mayor en el grupo misoprostol que en el grupo placebo ( $p < 0,05$ ) (Tabla II).

**Tabla III** – Complicaciones en el Período Postoperatorio

	Grupo placebo (n = 187)	Grupo misoprostol (n = 179)
Náusea y vómito	12 (6,4%)	16 (8,9%)
Diarrea	0 (0%)	2 (1,1%)
Dolor abdominal	13 (6,9%)	24 (13,4%)
Pirexia	8 (4,3%)	16 (8,9%)
Temblores	6 (3,2%)	17 (9,5%) *

Datos presentados como n (%).

\*  $p < 0,05$  comparado con el grupo placebo.

## DISCUSIÓN

Existen varios factores de riesgo para el apareamiento de la hemorragia en el postparto por cesárea<sup>22</sup>. Los anestésicos volátiles en concentraciones clínicamente relevantes superiores a la CAM de 0,8-1,0, lo que proporcionaría una profundidad anestésica adecuada, reducen significativamente la contracción del músculo liso uterino inducida por la ocitocina<sup>23</sup>.

Existen fuertes evidencias que sustentan la eficacia del misoprostol en la reducción de la pérdida sanguínea posterior a la cesárea<sup>11-17</sup>.

El presente estudio demostró que el uso preoperatorio de 400 µg de misoprostol sublingual durante la anestesia con isoflurano para la cesárea, se asoció a una pérdida de sangre significativamente menor en el período perioperatorio, inhibió la relajación de la musculatura lisa uterina inducida por el isoflurano y presentó niveles más elevados de hematocritos, un resultado neonatal comparativo y una mayor incidencia de temblores.

Basándonos en la evidencia existente, optamos por la vía de la administración sublingual del misoprostol, porque está asociada con tiempos más cortos para el aumento del tono uterino (10,7-11,5 min)<sup>24</sup>, al pico en el nivel de plasma (26 min)<sup>18</sup> y con una mayor biodisponibilidad<sup>25</sup>, en comparación con otras vías de administración. Además, usamos una dosis única de misoprostol sublingual (400 µg), porque ésta es una dosis eficaz para aumentar el tono uterino<sup>18,24</sup> y reducir la pérdida de sangre después de la cesárea, en comparación con las dosis ineficaces menores (100-200 µg)<sup>14,16,26</sup>, mientras que la seguridad de las dosis superiores a 600 µg nos preocupa porque pueden causar eventos dañinos<sup>27</sup>.

El presente estudio, similar a otros<sup>11-17</sup> ya realizados, demostró una reducción significativa de un 71,6% en la pérdida de sangre estimada después de la cesárea con el uso preoperatorio del misoprostol sublingual (400 µg). Esa reducción está parcialmente relacionada con la correlación positiva observada entre la relajación uterina por medio de la antagonización de los efectos inhibitorios del isoflurano en la musculatura lisa uterina, y el aumento de calcio libre. Por tanto, relatamos aquí de acuerdo con otros investigadores, el aumento significativo en el tono uterino después del uso del misoprostol sublingual<sup>18,24</sup>.

La estimación de pérdida sanguínea posterior a la cesárea es algo complicado, porque la estimación visual de esa pérdida no es algo confiable<sup>28-29</sup> y el promedio de pérdida sanguínea queda subestimada por los anestesiólogos en comparación con los obstetras<sup>30</sup>. En el presente estudio, usamos una versión modificada de la fórmula para aumentar la confiabilidad del cálculo de la pérdida de sangre estimada<sup>21</sup>; incluso así, esa versión tiene una relación significativa con los parámetros de coagulación medidos por la tromboelastografía<sup>31</sup>.

No encontramos efectos adversos en los resultados neonatales evaluados por los puntajes de Apgar y signos vitales después del uso preoperatorio del misoprostol sublingual para la cesárea, y ninguna de las madres tuvo inestabilidad hemodinámica en el período perioperatorio.

Los trastornos gastrointestinales, los temblores y la fiebre son los efectos secundarios más comunes del tratamiento con el misoprostol. En el presente estudio, no hubo diferencia entre los grupos estudiados, con excepción del apareamiento de temblores después del uso del misoprostol sublingual durante el parto por cesárea bajo anestesia con isoflurano. Otros estudios relataron que la fiebre alta puede ser causada por una dosis más elevada y frecuente de misoprostol<sup>11,32</sup>.

Creemos que este estudio posee una validez interna a causa de la distribución aleatoria de la población estudiada y porque el tamaño de la muestra ha sido calculado a tono con el resultado primario de nuestra hipótesis.

El presente estudio posee algunas limitaciones. Primero, se puede argumentar que el uso de una CAM superior a 0,5 de isoflurano en un 50% de N<sub>2</sub>O durante el parto electivo por cesárea, puede inducir a una relajación adicional del útero y aumentar el sangramiento postoperatorio. De hecho, usamos una CAM de isoflurano (0,5-0,7) con probabilidad de suministrar la profundidad adecuada de anestesia para la cesárea<sup>33</sup>. Además de eso, la pérdida de sangre estimada posterior a la cesárea en el presente estudio se compara con la relatada por otros<sup>12-13</sup>. Segundo, no monitorizamos la profundidad de la anestesia a causa de la falta de índice bispectral y monitores de entropía en nuestro centro al momento del reclutamiento de la población estudiada. El uso de tales monitores reduciría la CAM necesaria de isoflurano con menos efectos ventajosos inhibitorios sobre la musculatura lisa uterina. Tercero, no usamos gravimétrica o fotométrica para medir la pérdida de sangre posterior al parto. Sin embargo, combinamos métodos subjetivos y objetivos para aumentar la confiabilidad de la pérdida de sangre medida.

Se hacen necesarios más estudios multicéntricos para calcular la eficacia y la seguridad de las diferentes vías de administración de dosis de misoprostol en el tono uterino y la pérdida de sangre en el período postoperatorio de cesárea bajo anestesia con sevoflurano, desflurano e isoflurano.

Como conclusión, podemos decir que la administración de 400 µg de misoprostol sublingual en el período preoperatorio es segura y eficaz para atenuar el sangramiento materno y el efecto en el tono uterino de la anestesia con isoflurano para la cesárea.

## REFERENCIAS

- Gambling DR, Sharma SK, White PF et al. – Use of sevoflurane during elective cesarean birth: a comparison with isoflurane and spinal Anaesthesia. *Anesth Analg*, 1995;81:90-95.
- Afolabi BB, Lesi FE, Merah NA – Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;18:CD004350.
- Tsai PS, Huang CJ, Hung YC et al. – Effects on the bispectral index during elective caesarean section: a comparison of propofol and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Sin*, 2001;39:17-22.
- Navarro EM – Desflurane-general Anaesthesia for cesarean section compared with isoflurane and epidural Anaesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2000;35:232-238.
- Ohashi Y, Sumikura H, Tateda T – Inhibitory effect of alprostadil against sevoflurane-induced myometrial relaxation in rats. *J Anesth*, 2007;21:361-367.
- Yamakage M, Tsujiguchi N, Chen X et al. – Sevoflurane inhibits contraction of uterine smooth muscle from pregnant rats similarly to halothane and isoflurane. *Can J Anesth*, 2002;49:62-66.
- Dogru K, Yildiz K, Dalgic H et al. – Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on contractions of isolated gravid rat myometrium under oxytocin stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:472-476.
- Yildiz K, Dogru K, Dalgic H et al. – Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005;49:1355-1364.
- Yoo KY, Lee JC, Yoon MH et al. – The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg*, 2006;103:443-450.
- Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B – Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011;24:255-261.
- Owonikoko KM, Arowojolu AO, Okunlola MA – Effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss at caesarean section in Nigeria: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011;37:715-721.
- Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A – Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010;109:25-34.
- Fekih M, Jnifene A, Fathallah K et al. – Benefit of misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage in cesarean section: a randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2009;38:588-593.
- Eftekhari N, Doroodian M, Lashkarizadeh R – The effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in reducing bleeding after caesarean section. *J Obstet Gynaecol*, 2009;29:633-639.
- Vimala N, Mittal S, Kumar S – Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at caesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006;92:106-110.
- Hamm J, Russell Z, Botha T et al. – Buccal misoprostol to prevent hemorrhage at cesarean delivery: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:1404-1410.
- Acharya G, Al-Sammarai MT, Patel N et al. – A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001;80:245-250.
- Tang OS, Schweer H, Seyberth HW et al. – Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*, 2002;17:332-338.
- Lapaire O, Schneider MC, Stotz M et al. – Oral misoprostol vs. intravenous oxytocin in reducing blood loss after emergency cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006;95:2-7.
- Fraser IS, Warner P, Marantos PA – Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol*, 2001;98:806-814.

21. Stafford I, Dildy GA, Clark SL et al. – Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2008;199:519.e1-7.
22. Magann EF, Evans S, Hutchinson M et al. – Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J*, 2005;98:681-686.
23. Chin KJ, Yeo SW – Bispectral index values at sevoflurane concentrations of 1% and 1.5% in lower segment cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2004;98:1140-1144.
24. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K – Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod*, 2004;19:81-85.
25. Tang OS, Schweer H, Lee SW et al. – Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod*, 2009;24:1862-1871.
26. De la Torre S, Gilson GJ, Flores S et al. – Is high-dose misoprostol able to lower the incidence of cesarean section? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Med*, 2001;10:85-90.
27. Krause E, Malorgio S, Kuhn A et al. – Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Sep 2011 [Epub ahead of print].
28. Shook PR, Schultz JR, Reynolds JD et al. – Estimating blood loss for cesarean section: how accurate are we? *Anesthesiology*, 2003;98(suppl 1):SOAP A2.
29. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S – Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG*, 2006;113:919-924.
30. Khan FA, Khan M, Ali A et al. – Estimation of blood loss during Caesarean section: an audit. *J Pak Med Assoc*, 2006;56:572-577.
31. Butwick A, Ting V, Ralls LA et al. – The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2011;112:1041-1048.
32. Durocher J, Bynum J, León W et al. – High fever following postpartum administration of sublingual misoprostol. *BJOG*, 2010;117:845-852.
33. Lyons G, MacDonald R – Awareness during caesarean section. *Anaesthesia*, 1991;46:62-66.