



**FEDERACION LATINOAMERICANA
DE SOCIEDADES DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA**

**USO DE MISOPROSTOL
EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA**

Abril, 2005

2005 – Federacion Latinoamericana de Sociedades
de Obstetricia y Ginecologia FLASOG
Quedan reservados los derechos de acuerdo a ley
Deposito Legal Nº 8-1-665-05

Dr. Anibal Faundes
USO DE MISOPROSTOL
EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Impreso en:
Industrias Gráficas Sirena
Sata cruz - Bolivia

PRESENTACION

Las circunstancias de la vida me brindan el privilegio y gran honor de escribir la presentación de este manual.

Privilegio porque los autores son profesionales idóneos, consagrados en la labor cotidiana de la medicina, que dedican horas de estudio, reflexión y análisis. Ellos han realizado el esfuerzo de sintetizar su experiencia profesional y su aprendizaje para facilitar a otros colegas las claves para una buena práctica clínica

Un honor por el contenido de este manual que viene a cubrir una necesidad y se constituye en una herramienta de gran valor, muy didáctica que expone de manera fácil y estructurada el uso del misoprostol en las diferentes condiciones Gineco – obstétricas, evaluando los beneficios y los potenciales riesgos del mismo.

La obra nos orienta sobre las indicaciones, uso apropiado y contraindicaciones del misoprostol que si bien no está aprobado en la gran mayoría de los países para su uso en gineco-obstetricia; una basta experiencia clínica en América Latina ha demostrado su eficiencia con grandes ventajas como ser facilidad de conservación, estabilidad de la misma, aplicación y costo reducido, comparado con las prostaglandinas naturales.

El alto índice de morbimortalidad materna es una gran preocupación todavía en nuestro continente, estamos seguros que el uso apropiado del misoprostol en el embarazo redundará en beneficio de nuestras mujeres. Consecuente con esta realidad es que el Comité Ejecutivo de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología junto a su Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos han gestionado la realización de este manual que colocamos a vuestra disposición para el mejor ejercicio de nuestra práctica profesional.

Dr. Carlos Fuchtner Soruco
Presidente Comité Ejecutivo
Federación Latinoamericana
De Sociedades de Obstetricia y Ginecología

Santa Cruz de la Sierra – Bolivia, Abril del 2005

Editor

Anibal Faúndes

Colaboradores

José Guilherme Cecatti, Brasil

Agustin Conde Agudelo, Colombia

Jorge Escobedo, Guatemala

Ricardo Rizzi, Argentina

Luis Tavera, Peru

Alejandro Velazco, Cuba

CURRICULUM AUTORES

José Guilherme Cecatti

Profesor Asociado de Obstetricia del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Estadual de Campinas. Maestría y Doctorado en la especialidad por la misma Universidad, Coordinador de la Post Graduación de la Facultad de Medicina. Maestría en Epidemiología por la Universidad de Londres. Consultor del Ministerio de Salud de Brasil, OPS, HRP/WHO, Unicef, The Population Council, Gynuity Health Projects y otros. Presidente de Cemicamp (Centro de Estudios en Salud Reproductiva de Campinas).

Dr. Agustín Conde-Agudelo

Ginecólogo y Obstetra de la Fundación Clínica Valle del Lili en Cali, Colombia con Maestría en Salud Pública y Diploma de Postgrado en Epidemiología e Investigación Perinatal. Además, es Consultor visitante de la OMS en Ginebra-Suiza y del Consorcio Catalyst en Washington DC y revisor de la Biblioteca Cochrane. Ha sido Consultor del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP) en Montevideo, Uruguay y autor de estudios científicos publicados en las principales revistas medicas del mundo.

Dr. Jorge R. Escobedo Arias

Fellow de The American College of Obstetricians and Gynecologists. Past Presidente de La Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Guatemala. Past Presidente del Comité Científico Internacional de FLASOG. Past Presidente del Comité de Acreditación de FECASG-ACOG. Vicepresidente Regional de FLASOG. Presidente de La Sección Centro América de The American College of Obstetricians And Gynecologists. Más de 30 Investigaciones y Trabajos Presentados en Congresos Internacionales

Ricardo Glauco Rizzi

Profesor Titular de Obstetricia y Perinatología. Universidad Nacional de Córdoba. FCM-UNC. Médico Cirujano, Doctor en Medicina y Cirugía, Magister en Salud Materno Infantil Especialista en Tocoginecología y en Salud Pública. Director de la Maestría en Salud Sexual y Reproductiva. FCM-UNC. Asesor y Profesor de la Maestría en Salud Materno Infantil. FCM-UNC. Profesor de la Maestría en Salud Pública. FCM-UNC

Luis Távara

Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología (Retirado) de la Universidad Nacional Federico Villarreal. Past -Presidente de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología. Ex - Presidente de la Sociedad Peruana de Fertilidad. Presidente del Comité Nacional de Re-certificación de Especialista del Colegio Médico del Perú. Director Asociado de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, Director General de la Clínica ADAMUJER de la Universidad San Martín de Porres, Autor de más de 100 publicaciones en revistas peruanas y extranjeras, autor de varios libros de la especialidad de Ginecología y Obstetricia. Medalla de Oro del Colegio Médico del Perú por servicios excepcionales

Dr. Alejandro Velazco Boza

Profesor Auxiliar de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de la Habana, Cuba. Jefe de Sección de Aborto Seguro de la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología. Miembro del Grupo Asesor del Ministerio de Salud Pública Director de la Maternidad Docente América Arias. Jefe del Grupo Provincial de Obstetricia y Ginecología Provincia Ciudad Habana. Miembro del Ejecutivo de la Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia. Autor de mas de 35 artículos publicados en Revistas nacionales y extranjeras.

Dr Anibal Faundes

Profesor Titular de Obstetricia de la Universidad >Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil (Jubilado, actuando como >voluntario). Investigador Senior del Centro de Estudios en Salud Reproductiva de Campinas (Cemicamp). Autor de mas de 360 artículos en revistas científicas, editor y autor de varios libros. Coordinador del Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos de la Federación Latino-Americana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) y Presidente del Comité del mismo nombre de la >Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

Comité Ejecutivo de FLASOG

Carlos Futchner, Presidente
Desirree Mostajo, Secretaria Ejecutiva
Raul Hevia Correa, Tesorero

Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos

Anibal Faúndes, Coordinador
Diana Galimberti, Cono Sur
Desiree Mostajo, Región Bolivariana
Jorge Cruz Gonzales, Centro América
José David Ortiz Mariscal, México y El Caribe

2005

Agradecimiento

Agradecemos a Ipas (EEUU) por la contribución financiera para la preparación e impresión de este manual y a Daniel Grossman (Population Council, Oficina de America Latina), Rodolfo Gomez y Marian Abernathy (Ipas, EEUU) por sus comentarios a borradores iniciales de varios capitulos, a Luís Otávio Sarian por su colaboración en la identificación y verificación de citas bibliograficas, a Cecilia Barros por su asistencia en la digitación das multiples correcciones y modificaciones y al Centro de Estudios en Salud Reproductiva de Campinas (Cemicamp) por el apoyo logístico y administrativo

USO DEL MISOPROSTOL EN LA REGION

No cabe duda que en el momento actual el misoprostol es un medicamento de uso común por los gineco-obstetras latinoamericanos. En una encuesta aplicada en tres países acerca del uso del misoprostol, los médicos respondieron que lo usaban para la evacuación uterina en caso de feto muerto intraútero (61%), en abortos retenidos (57%) e para inducir el parto (46%) (1). Su popularidad se explica por ser un fármaco barato, termoestable y efectivo para provocar contracciones uterinas. El problema es que no está aprobado con estas indicaciones en la mayoría de nuestros países y por lo mismo se usa de muchas maneras diferentes y, lo que es más grave, su uso inapropiado puede ocasionar hiperestimulación y rotura uterina, lo que pone en riesgo la vida de la madre y del feto (2-4).

El misoprostol es un nuevo análogo de Prostaglandina E1 (PG E1) que comenzó a ser vendido en las farmacias de América latina desde fines de la década de 1980 con el nombre comercial de Cytotec®, como tratamiento de la úlcera péptica, especialmente en los casos provocados por el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (5-7). Su uso con ese fin está contraindicado en embarazadas porque podría causar un aborto

Esta bien documentado que al menos en Brasil, y seguramente en muchos otros países de la región, los empleados de farmacia, que tradicionalmente han vendido el mas variado tipo de medicamentos para “bajar la menstruación”, entendieron que podrian utilizar este “efecto secundario” del Cytotec y venderlo como una droga que podría ser mas

efectiva para “inducir la menstruación” en casos de atraso menstrual. El conocimiento de su efectividad para inducir abortos se difundió rápidamente en la población y a fines de la década de 1980, una elevada proporción de los abortos clandestinos en Brasil eran inducidos con misoprostol (8,9).

Aunque hayan indicios correlacionando el aumento en su utilización con la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada al aborto (10,11), la comercialización del producto sufrió varias interrupciones y prohibiciones temporarias, influenciada por la prensa y por los propios profesionales contrarios al aborto, resultando en una queda de su utilización en la primera mitad de la década de 90. Esto llevó al surgimiento de un importante mercado negro, manipulado fundamentalmente por los vendedores de farmacias (12,13).

Su evidente capacidad de provocar contracciones uterina estimuló a que comenzase a ser evaluado, para la inducción del parto o aborto con feto muerto (14, 15), inducción de parto con feto vivo (16-21) o para la interrupción precoz del embarazo (22-25) aprovechando sus características de ser barato y estable a la temperatura ambiente (20).

Desde esa época muchos colegas de la región comenzaron a apreciar la ventaja de disponer de una prostaglandina accesible y fácil de manipular, que finalmente permitía tener mayor éxito en las inducciones de parto con cuello inmaduro. Inducir el trabajo de parto en una gestante con cuello no maduro está asociado con una mayor posibilidad de inducción fallida y con un índice mayor de operaciones cesárea (26). El uso del misoprostol ha permitido, justamente, reducir las fallas de inducción y la tasa de cesárea (27-31).

A pesar de todas esas ventajas, el misoprostol no ha sido aprobado para uso en ginecología y obstetricia en la mayoría de los países de la región y sólo fue aceptado parcialmente por la Food and Drug Administration de los EEUU en 2003 (32). Tal vez el uso mejor aceptado del misoprostol sea en combinación con mifepristona para la interrupción legal del embarazo. Con esa indicación el misoprostol fué incluido recientemente en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de Salud.

La falta de normas claras sobre como usar el misoprostol en ginecología y obstetricia, hace que los médicos y sus pacientes corran riesgo de su uso inapropiado, con consecuencias que pueden ser graves para la mujer, el feto y también para el médico tratante, que puede ser culpado por el uso de un medicamento fuera de su indicación aprobada, a pesar de las evidentes ventajas de la disponibilidad de este fármaco

Uso de un medicamento fuera de su indicación aprobada

El uso de un medicamento fuera de su indicación aprobada es una práctica bastante común y aceptada, por ejemplo, por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, que al respecto dice lo siguiente: *“La buena práctica médica y el mejor interés de los pacientes requiere que los médicos utilicen drogas... legalmente disponibles de acuerdo a sus conocimientos y mejor juicio. Si un medico usa una droga con una indicación diferente de aquella para la cual la droga fue aprobada, el está obligado a estar muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas, además de mantener un registro del uso del producto y de sus efectos”* (33).

El objetivo que llevó a FLASOG a publicar en un manual práctico, los puntos esenciales de lo que hasta el momento se sabe sobre el uso de este medicamento en ginecología y obstetricia, es justamente que los colegas de la región puedan usar este medicamento fuera de su

indicación aprobada, pero estando *“muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas”*.

Contenido del manual

Este manual pretende proporcionar orientaciones que ayuden a los colegas ginecólogos y obstetras en la toma de decisiones acerca del tratamiento apropiado para algunas condiciones específicas, lo que requiere considerar el balance entre los beneficios y los potenciales riesgos del uso de este medicamento, evaluando evidencias y su aplicación a cada situación específica.

Sabemos que se han hecho estudios sobre uso de misoprostol fuera del embarazo, como previo a una histeroscopia o de inserción de DIU, pero decidimos limitarnos a su uso durante el embarazo.

Existen muchos usos potenciales para el misoprostol en el embarazo. En este manual los varios autores evaluaron las evidencias que existen hasta ahora y proponen la mejor forma de aprovecharlas, pero cada médico deberá decidir como aplicarlas en su práctica, dependiendo de las circunstancia de cada caso (34).

En la tentativa de incluir los diferentes usos del misoprostol en ginecología y obstetricia, este manual está dividido en seis capítulos: “Farmacología y vías de administracion”, “Inducción de parto con feto vivo”, “Interrupción del embarazo con feto muerto y retenido”, “Aborto terapéutico”, “Hemorragia post-parto” y “Aborto incompleto”.

Hay algunas diferencias fundamentales entre los capítulos. En el caso de “Inducción de parto con feto vivo”, “Interrupción del embarazo con feto muerto” y del “Aborto terapéutico”, se trata de indicaciones en que el

misoprostol ya es ampliamente utilizado, aunque no siempre de forma adecuada. Además son indicaciones sobre las cuales hay suficiente información como para hacer recomendaciones para su uso, sin exponer a las pacientes a riesgos indebidos. No ocurre lo mismo para el “tratamiento del aborto incompleto” ni para la “hemorragia post-parto”. En el caso de estas últimas indicaciones no hay suficientes evidencias como para recomendar su uso (“hemorragia post-parto”) o un esquema de tratamiento que se haya demostrado como el más adecuado (“tratamiento del aborto incompleto”). Por lo tanto, tiene que quedar muy claro que su uso actual debe tener carácter de experimental, en el contexto de un proyecto de investigación y por consiguiente con consentimiento informado de las usuarias. De esta forma, los autores de estos capítulos no hacen recomendaciones. En su lugar, dan orientaciones generales sobre cuales pueden ser los caminos más promisorios de la investigación sobre uso de misoprostol con esas dos indicaciones.

Los lectores van a verificar que algunos conceptos se repiten en todos los capítulos, como es el caso de las contraindicaciones para el uso de misoprostol. El propósito es que cada capítulo se pueda consultar, independientemente de las demás. La excepción es lo que refiere a la farmacología de la droga, que mereció todo un capítulo aparte.

Algunos lectores van a discordar con el uso de algunas palabras en los varios textos. Todos sabemos que el uso del castellano no es exactamente igual en todos nuestros países. El editor ha respetado dentro lo posible, el uso diferente de algunas palabras en distintos países, siempre que no dificulte la comprensión de los conceptos que quieren transmitirse. También van a encontrar que no hacemos referencia específica a orientaciones o conserjería antes de su uso, pero si indicamos la información que tiene que ser dada a las pacientes y, a veces, a su familia.

No es fácil resumir en un manual de rápida consulta los centenares de publicaciones sobre misoprostol que han aparecido en la literatura médica internacional durante la última década. Los profesores autores de cada uno de los capítulos que siguen aceptaron voluntariamente esta difícil tarea, esta difícil tarea, entendiendo que era un servicio para todos los colegas de la región, que siempre ocupados con sus tareas diarias, no tienen como extraer de esa maraña de publicaciones las conclusiones prácticas que necesita para aplicar en su práctica diaria. A todos ellos los agradecimiento de la Directoria de FLASOG y del Comité de Derechos Sexuales Y Reproductivos, por su fundamental contribución a la práctica ginecológica y obstétrica de la región.

Referencias bibliográficas

1. Clark S, Blum J, Blanchard K, Galvao L, Fletcher H, Winikoff B. misoprostol use in obstetrics and gynecology in Brazil, Jamaica, and the United States. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76:65-74.
2. Fletcher H, Hutchinson S. A retrospective review of pregnancy outcome after misoprostol (prostaglandin E1) induction of labour. *West Indian Med J* 2001 Mar; 50(1): 47-9.
3. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2: 2002. Oxford: Update Software
4. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71): 9-12.
5. Garris RE, Kirkwood CF. misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm* 1989 Sep; 8(9): 627-44.
6. Walt RP. misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992 Nov 26; 327(22): 1575-80. Review.

7. Barradell LB, Whittington R, Benfield P. misoprostol: pharmacoeconomics of its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoeconomics*. 1993 Feb; 3(2):140-71. Review.
8. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993; 24(4): 236-40
9. Costa SH, Vessey MP. misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 1993 May 15; 341(8855):1258-61.
10. Faúndes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracep* 1996; 12(1):1-9.
11. Viggiano M, Faúndes A, Borges AL, Viggiano ABF, Souza GR, Rabello, I Disponibilidade de misoprostol e complicações de aborto provocado em Goiana. *J Bras Ginecol* 1996; 106(3): 55-61.
12. Paxman JM, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America. *Stud Fam Plan* 1993; 24(4): 205-226.
13. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 63 (Suppl 1):S131-S139
14. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev Paul Med* 1987; 105: 305-8.
15. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Aug;171(2):538-41.
16. Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet* 1992; 339: 64.
17. Grimes DA. Mifepristone (RU 486) for induced abortion. *Womens Health Issues*. 1993; 3(3):171-5.
18. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Low-dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995 May;49(2):149-55.
19. Reichler A, Romem Y, Divon MY. Induction of labor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995 Dec; 7(6): 432-6.

20. Bauer T, Brown D, Chai L. Vaginal misoprostol for term labor induction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1391-3
21. el Refaey H, Jauniaux E. Methods of induction of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997 Dec; 9(6): 375-8.
22. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faúndes A. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plann* 1993;24(5):319-23.
23. Murray S, Muse K. Mifepristone and first trimester abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1996 Jun; 39(2): 474-85.
24. Scheepers HC, van Erp EJ, van den Bergh AS. Use of misoprostol in first and second trimester abortion: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1999 Sep; 54(9): 592-600.
25. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000 Mar 30; 342(13): 946-56.
26. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, et al. Comparison of 25 and 50 ug vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 16-21.
27. Perry KG, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1333-40.
28. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1155-9.
29. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguz A, Salamat S, et al. A double-blind randomized trial of two dose regimen of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med* 1999; 8:114-8.
30. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 905-8.

31. Golberg AB, Greenberg MB, Darney PD. misoprostol and pregnancy. N Engl J Med 2001; 344: 38-47.

32. American College of Obstetricians and Gynecologists. New US Food and Drug Administration Labelling on Cytotec (misoprostol) Use and Pregnancy. ACOG committee opinion 283, Washington DC. 2003

33.USFDA. "Off-Label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators: 1998 Update. Available from: www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html. Accessed on January 31, 2005

34.Abdel-Aleem H. misoprostol for labour induction. Reproductive Health Library' commentary. Oxford: Reproductive Health Library, WHO, N° 7, 2004.

INTRODUCCION

Con el objetivo de promover la evacuación del útero grávido y las modificaciones anatómicas y funcionales del cuello uterino inmaduro, recientemente algunos agentes están siendo utilizados para maduración del cuello o inducción del trabajo de parto o de aborto. Entre ellos, las prostaglandinas ocupan un lugar importante en la actualidad (1-3).

Histórico

La primera prostaglandina clínicamente utilizada para fines ginecológicos y obstétricos ha sido la $F_{2\alpha}$, en 1968 (4). Su uso fue abandonado debido a los efectos colaterales como ser náuseas, vómitos y diarrea. En la década de los 70, varios estudios empezaron a utilizar la PgE_2 , con la misma finalidad, por distintas vías de administración y dosis, mostrando su efectividad en la inducción de la actividad uterina (5).

Desde entonces y durante las dos últimas décadas, la PgE_2 se tornó en la droga de elección para la maduración del cuello e inducción del trabajo de parto en pacientes con cuello inmaduro, en los países desarrollados (6). Factores limitantes a su uso, como el riesgo de hiperestimulación uterina y la posible hipoxia intra-uterina, necesidad de refrigeración adecuada para su almacenamiento y transporte por su inestabilidad térmica, la alta incidencia de efectos colaterales indeseables y

principalmente su costo elevado (7-9), han conducido a la búsqueda de una alternativa segura y más accesible.

En 1992, el Dinoprostone (prostaglandina E₂) fue aprobado por la “Food and Drug Administration” (FDA) de los Estados Unidos con el objetivo de lograr la maduración del cuello (10). Además del costo elevado y de presentar un tiempo de vida media-corto, necesita ser almacenada en temperatura entre 2 a 8°C y ser administrada en la forma de gel dentro del canal cervical uterino a intervalos regulares (6,11-13).

Para reducir los inconvenientes de las aplicaciones repetidas de la prostaglandina E₂ en el canal cervical, también se desarrolló un pesario de silicona para uso intravaginal conteniendo 10mg de dinoprostone, que libera 0,3mg/hora del medicamento hasta 12 horas, cuando inserido en el fondo de saco vaginal posterior (11, 14). Esta presentación permite su remoción cuando deseado o en los casos de hiperestimulación uterina (13,15). Sin embargo, hay limitaciones que se refieren al elevado costo y a la labilidad térmica, lo que dificulta el almacenamiento, además de la necesidad eventual del uso de ocitocina después que el cuello uterino esté maduro (6,16,17).

En mediados de la década de los 80, un metil-análogo sintético de la PgE₁, el misoprostol, pasó a ser también utilizado en ginecología y obstetricia, después de ser liberado comercialmente para la dispepsia (9,18). Presenta buena estabilidad térmica, fácil almacenamiento en temperatura ambiente, menor riesgo de efectos colaterales y costo reducido si se compara con las prostaglandinas naturales. (2,3,9). Con todas estas ventajas, el misoprostol se tornó la droga de elección para maduración del cuello, inducción del trabajo de parto y aborto medicamentoso (19).

América Latina ha tenido un rol fundamental en la utilización del misoprostol en obstetría. El primero estudio publicado internacionalmente sobre el uso del misoprostol para inducción del trabajo de parto, en casos de óbito fetal, fue realizado en São Paulo, Brasil (20), utilizando 400µg cada cuatro horas, por vía oral. Por otra parte, el primer estudio publicado sobre misoprostol como agente de maduración e inductor del trabajo de parto en gestantes con feto vivo fue de Margulies et al., en 1991, en Argentina (21).

Rápidamente, el misoprostol se tornó uno de los principales medicamentos utilizados para la inducción del aborto, la maduración del cuello uterino y la inducción del parto, aunque no esté aprobado para este fin en muchos países (22). Recientemente se está utilizando también para la prevención y el tratamiento de la hemorragia puerperal (23-25). El misoprostol cuenta con importantes ventajas para el uso clínico. Su costo es aproximadamente 100 veces menor que cualquiera otra prostaglandina, tiene un tiempo de media vida alargado, es de fácil administración y no requiere refrigeración para su almacenamiento (26).

Farmacocinética

Las prostaglandinas se encuentran en casi todas las células del organismo, teniendo como precursor el ácido araquidónico. Durante años fueron olvidadas hasta que en 1960 Bergstrom logró cristalizar las prostaglandinas PgE y PgF. Las prostaglandinas (Pg) derivan de ácidos grasos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos, los cuales están formados por dos cadenas y un anillo de cinco carbonos. Las diferentes prostaglandinas se diferencian solamente por pequeños cambios en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas. La designación de PGE₁, PGE₂ y PGE₃, se refiere únicamente a la presencia de mayor o

menor número de enlaces dobles en la cadena lateral alifática (27,28). El misoprostol, un análogo sintético de la PgE₁, está constituido por partes equivalentes de dos isómeros en equilibrio

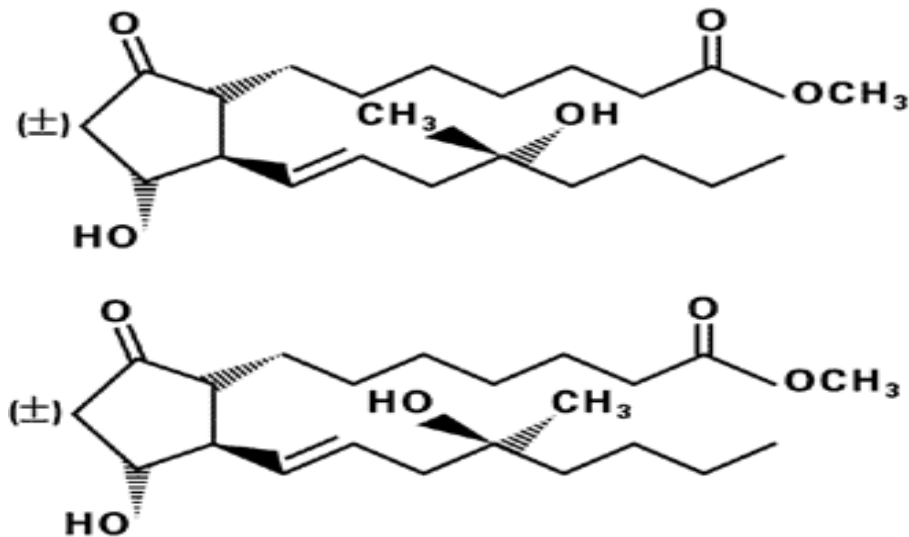


Figura 1: Estructura química del misoprostol: Consiste de cantidades aproximadamente iguales de dos diasterómeros de prostaglandina análoga a la E₁. Fórmula: C₂₂H₃₈O₅ Peso Molecular: 382.5. Fuente: G.D. Searle & Company

Vías de Administración

Hay por lo menos cuatro estudios sobre la farmacocinética del misoprostol con dosis elevadas (200 e 400µg) (29-32). El primero de estos estudios comparó la farmacocinética del misoprostol en las dosis de 200 y 400µg, administradas por las vías vaginal y oral.

1. Vía oral

Cuando el misoprostol es administrado por vía oral, su absorción es rápida y extensiva (88%). Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa y la cantidad de la absorción. Por la vía oral, la concentración plasmática del Misoprostol se eleva rápidamente, llegando a la cumbre entre 12,5 y 60

minutos después de la administración y volviendo a su nivel más bajo después de 120 minutos (29,30,31) [Figura 2 y 3]. Consecuentemente el tono uterino inicia su elevación a los 8 minutos de administrado y alcanza la máxima intensidad con casi 26 minutos (30). Se observó contractilidad uterina en menos de 40% de las mujeres durante el periodo de observación, de cuatro horas (30). Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos de la droga, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 o 3 horas, cuando se administra por la vía oral.

La droga es sometida a un extenso metabolismo durante la primera circulación para formar su metabolito principal y activo, el ácido misoprostico, posteriormente metabolizado en los tejidos corporales. La inhibición de la secreción ácida gástrica ocurre aproximadamente 30 minutos después de una única dosis oral, logrando un efecto máximo dentro de 60 a 90 minutos. La duración e intensidad de la inhibición del ácido gástrico es dosis dependiente, con un probable efecto techo a 400 mcg. La vida media de eliminación del ácido misoprostico es de 20 a 40 minutos, pero puede llegar hasta 80 minutos en individuos con disfunción renal. Menos de 1% de la dosis es excretada en la orina sin modificación. Aproximadamente 15% de la dosis es excretada en las heces, con 74% siendo excretada en la orina dentro de 7 días.

La distribución del misoprostol aún no fue completamente dilucidada. Aun no se conoce si este agente pasa a través de la placenta y la leche materna. Puede causar estimulación uterina y, por lo tanto, solamente puede ser utilizado durante el embarazo cuando este es el efecto deseado.

2. Vía vaginal

La biodisponibilidad del misoprostol, por la vía vaginal, es tres veces mayor que por la vía oral. Después de la administración vaginal la concentración plasmática de misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre 60 y 120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta 61% del nivel máximo a los 240 minutos después de la administración (29-31). Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de la administración, como se ve en la Figura 3. Además, cuando a la vía vaginal se añade agua al misoprostol, los niveles séricos permanecen más elevados hasta seis horas después de la administración (31), lo que sugiere que la absorción esté aumentada en esta situación, pero todavía no está claro si esto tiene una implicación clínica significativa (Figura 3).

Esta última observación esta de acuerdo con relatos de que las píldoras no se disuelven en todas las mujeres que reciben misoprostol por vía vaginal (32,33). Es probable que de esta observación empírica se tenga como resultado la costumbre de algunos clínicos de humedecer las píldoras antes de su introducción en la vagina. Como las píldoras de misoprostol se deben disolver en el pH ácido del estómago, la solubilidad del misoprostol administrado vaginalmente debería ser mejor investigada. Este es un detalle que hay que considerar solamente cuando se utilicen por vía vaginal productos comerciales del misoprostol desarrollados originalmente para uso oral, lo que representa la mayor parte de las situaciones. Brasil es aún el único país que tiene misoprostol específicamente preparado para uso vaginal en el mercado.

El estudio de la contractilidad uterina mostró que después de la administración vaginal el tono uterino inicia su elevación con 21 minutos y alcanza su máximo con casi 46 minutos. Todas las embarazadas desarrollaron contracciones uterinas, que aumentaron de intensidad progresivamente durante todo el periodo de observación, o sea, durante cuatro horas (30).

Los resultados de los estudios disponibles apuntan que la vía vaginal permite que el misoprostol permanezca con niveles séricos elevados por más tiempo, cuando se utilizan preparados comerciales originalmente desarrollados para vía oral (31). Así, la administración vaginal resulta en niveles plasmáticos sostenidos, mayor biodisponibilidad y un efecto local sobre el cuello que es más propicio a los efectos fisiológicos deseados en la maduración del cuello y en el aborto terapéutico. Hay muchos estudios clínicos utilizando el misoprostol en la inducción de abortos durante el primer y segundo trimestre de gestación que también demuestran mayor efectividad con la administración vaginal comparada con la oral.

Si es racional suponer que el efecto farmacológico de la droga es dependiente de la concentración plasmática, el intervalo de administración con el uso vaginal, teóricamente debería ser mayor de 4 horas. Así, la dosis debería ser repetida con intervalos de 6 horas, y no cada 3 o 4 horas, basándose en la evidencia de la persistencia de niveles séricos elevados de los metabolitos del Misoprostol en el suero materno, después de la administración vaginal, hasta este período. Es importante enfatizar que el conocimiento de la farmacocinética del misoprostol por vía oral o vaginal está basado solamente en la administración de altas dosis (400µg) , ya que nadie hasta ahora ha logrado éxito en medir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos del misoprostol después

de utilizarse dosis bajas como las recomendadas usualmente para situaciones con feto vivo.

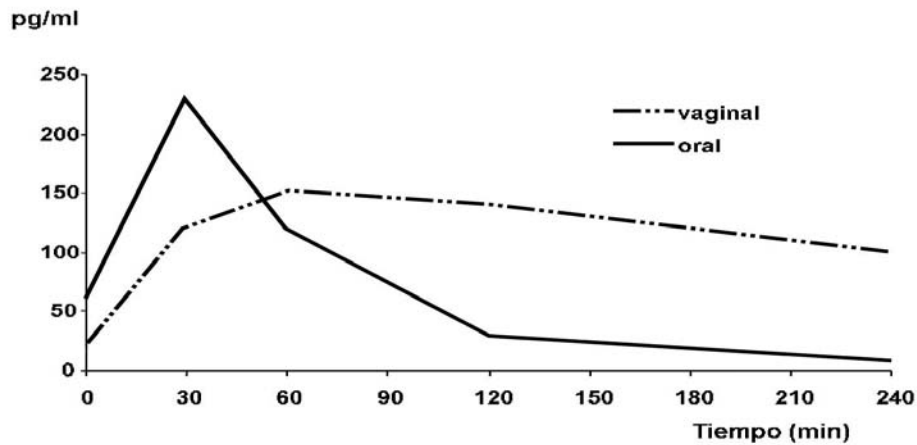


Figura 2. Concentración plasmática media del ácido misoprostólico en los diferentes intervalos de tiempo según la administración oral y vaginal de 400µg de misoprostol (Modificado de Zieman et al., 1997) (29).

Vía sublingual

Cuando se administra por la vía sublingual, la curva de concentración plasmática es semejante a la vía oral, pero en niveles más elevados (31), [Figura 3]. Parece claro que esta propiedad tendría la ventaja de tornar la vía sublingual apropiada para situaciones adonde se desean niveles plasmáticos más elevados en un periodo de tiempo corto. Por ejemplo: en la prevención y en el tratamiento de la hemorragia puerperal, cuando una acción más temprana es necesaria (34).

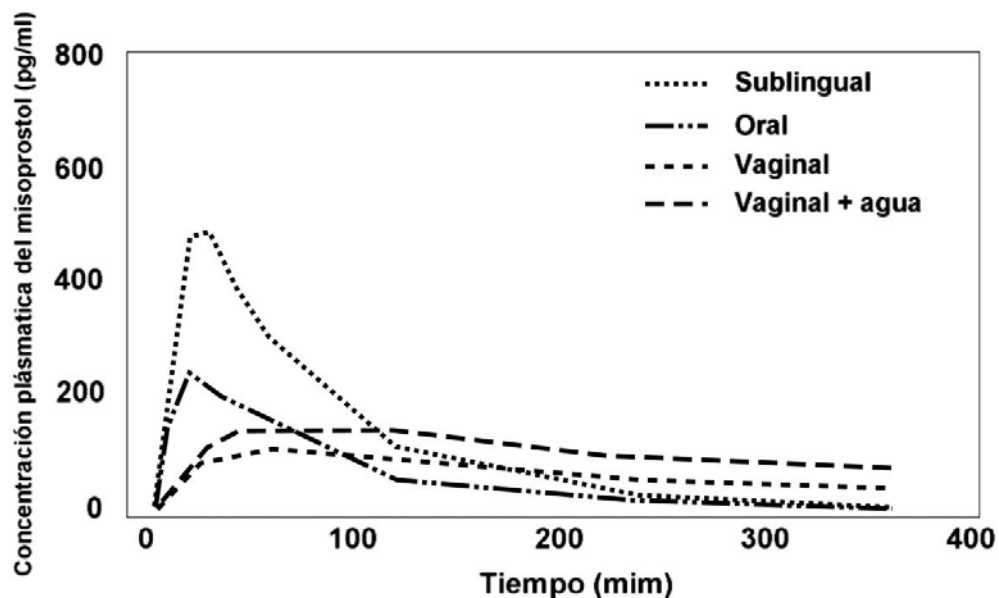


Figura 3. Farmacocinética de las diferentes vías de administración de misoprostol (Modificado de Tang et al., 2002) (31)

Vía rectal

El estudio del uso de misoprostol para la hemorragia post parto de O'Brien et al. (1998) (23) demuestra que el misoprostol también es efectivamente absorbido cuando es administrado por vía rectal. Si bien el conocimiento acerca de su farmacocinética por vía rectal todavía no era muy conocido hasta hace poco tiempo, el único estudio ahora disponible, comparando la vía rectal con la oral, muestra un comportamiento de los niveles séricos muy parecido a lo que se conoce para la vía vaginal. El pico máximo de concentración se alcanza alrededor de los 40 minutos y después declina más lentamente, llegando como mínimo en el doble de la concentración plasmática de la vía oral a los 240 minutos (4 horas) (35). Aunque haya

algunos relatos acerca de baja aceptabilidad de esta vía, se necesita mayor número de estudios bien elaborados para investigar la preferencia de las mujeres por las distintas vías de utilización.

Aplicación clínica de las informaciones farmacológicas

Aunque hay casi un consenso de que el misoprostol vaginal tiene una eficacia clínica mayor que el oral, hay indicios de que las mujeres prefieren el misoprostol oral y esto debe ser motivo de investigaciones futuras más detalladas.

La mayor biodisponibilidad del misoprostol por la vía vaginal puede ser la explicación de porque esta vía es más eficaz que la oral. Por eso, los resultados con dosis mayores de misoprostol por vía oral son similares a los resultados con dosis menores por vía vaginal (36,37). Los niveles séricos más elevados que se obtienen con la administración oral y aún con la sublingual, pueden ser muy útiles cuando lo que se desea es un efecto pronunciado y rápido o cuando el uso de la vía vaginal estuviera impedido o dificultado, como en el caso de la hemorragia puerperal (35,38). La misma justificación podría ser utilizada para la utilización del misoprostol por vía rectal (23,35), aunque existen indicios de que la aceptabilidad de esta vía por las mujeres es menor. Por ahora no existe suficiente experiencia clínica referente a la vía sub-lingual como para poder concluir sobre su utilidad y posibles ventajas o desventajas de esta forma de administración. Habrá que esperar los resultados de más investigaciones clínicas y epidemiológicas controladas antes de poder hacer recomendaciones fundamentadas. Por ahora parece que la utilización sublingual para fines de inducción del trabajo no demostró ninguna ventaja evidente respecto la vía oral (39) o a vía vaginal (40).

Teóricamente, la mayor ventaja de las vías vaginal y rectal en relación a la vía oral es que no ocurre el primer paso a través del hígado, evitando que parte del misoprostol sea inmediatamente metabolizado en el sistema porta. Esa puede ser una de las razones por la cual los niveles plasmáticos de estas vías permanecen más elevados a los 240 minutos con respecto a las vías oral y sublingual. De todas maneras parece clara la necesidad de nuevos estudios controlados y bien conducidos para establecer rol exacto que debe tener el uso sublingual y rectal del misoprostol en las diferentes condiciones clínicas.

Existen distintas recomendaciones de dosis e intervalos entre ellas, también para diferentes indicaciones clínicas. Es importante no olvidar que el efecto aditivo de dosis repetidas puede representar un inconveniente si se tratara de un embarazo de término con feto vivo, en que la hipercontractilidad (hipertonía) puede representar un peligro para la vida del feto. En estas situaciones, la repetición de otra dosis no debería suceder antes de 3-4 horas para las vías oral o sublingual y antes de 6 horas para las vías vaginal y rectal.

Debemos considerar el hecho de que todavía se dispone de presentaciones comerciales de misoprostol para vía oral con 200µg. Tener que dividir estas tabletas en partes iguales para la obtención de dosis como 25 ó 50µg de misoprostol puede representar, además de una dificultad práctica, la posibilidad de utilización de dosis insuficientes o excesivas. Problemas adicionales también pueden aparecer cuando se intentan otros recursos, como por ejemplo la manipulación local para la obtención de cremas, píldoras ó otros tipos de preparados, sin un control de calidad adecuado que garantice la seguridad de la mujer.

Referencias bibliográficas

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction and augmentation of labor. ACOG Technical Bulletin n° 217. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion – Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 69: 77-8.
3. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002; 99(2): 316-32.
4. Karim SM, Trussell RR, Patel RC, Hillier K. Response of pregnant human uterus to prostaglandin-F₂-alpha-induction of labour. *Br Med J* 1968; 4:621-3.
5. Theyry M. Preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol Ann* 1983; 12: 103-6.
6. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995a; 172: 1804-10.
7. Egarter CH, Husslein PW, Rayburne WF. Uterine hyperstimulation after low-dose prostaglandin E₂ therapy: tocolytic treatment in 181 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 94-796.
8. Alfirevic Z, Howarth G, Gaussmann A. Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software.
9. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol. Surv* 2000; 55(8): 503-10.
10. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1155-9.
11. Rayburn WF, Wapner RJ, Barrs VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N. An intravaginal controlled-release prostaglandin E₂ pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 374-9

12. Fletcher H, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 641-4.
13. Wing DA, Ortiz-Omphory G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 612-8.
14. Smith CV, Rayburn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E₂ for cervical ripening and initiation of labor: comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. *J Reprod Med* 1994; 39: 332-6.
15. Witter FR, Rocco LE, Johnson TR. A randomized trial of prostaglandin E₂ in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 830-4.
16. Keirse MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening: metanalysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993; 38: 89-100.
17. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 581-5.
18. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993; 24(4): 236-40
19. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2: 2002. Oxford: Update Software
20. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev Paul Med* 1987; 105: 305-8.
21. Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet* 1992; 339: 64.
22. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
23. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92(2): 212-214.

24. Gulmezoglu AM; Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomized trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001; 358: 689-95.
25. Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, Mangesi VC, Mangesi L, Singata M. misoprostol for treating postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 6;4(1):16.
26. Chuck F, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E₂ gel (Prepidil gel): Randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1137-42.
27. Speroff L. Papel Fisiológico y farmacológico de las Prostaglandinas en obstetricia. *Clin Obst Ginecol* 1973; 7:103.
28. Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17(5): 707-16.
29. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
30. Danielsson KB, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93(2): 275-280.
31. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Chung Ho P. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum. Reprod* 2002; 17(2): 332-6.
32. Khan RU, El-Rafaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet & Gynecol* 2003; 101(5): 968-74.
33. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes A. The effectiveness of vaginal misoprostol in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plan* 1993;24:319-323.
34. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming? *Hum Reprod* 1999; 14: 1635-7.

35. Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomised controlled trial. *BJOG* 2004; 111(9): 1014-7.
36. El-Rafaey RD, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995; 332: 983-7.
37. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 905-8.
38. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de JM, Gelbart BR. A randomised placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labor. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998;105: 971-975.
39. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 72-6.
40. Moraes Filho OB, Albuquerque RM, Pacheco AJC, Ribeiro RH, Welkovic S, Cecatti JG. misoprostol sublingual versus vaginal para indução do parto a termo. *Rev Brasil Ginecol Obstet* 2004; 27(1): 32-9.

Capítulo 2
Inducción del parto con feto vivo

Dr. Jorge Escobedo

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

Se utiliza el término “Inducción del trabajo de parto” para todos los procedimientos utilizados en medicina para provocar las contracciones uterinas y el parto en una embarazada con mas de 22 semanas de gestación. El objetivo es resolver un embarazo cuando los beneficios de tener a un recién nacido fuera del útero, son mayores a que el embarazo continúe, siempre y cuando se haga un balance cuidadoso de los riesgos tanto para el recién nacido como para la madre. La inducción del trabajo de parto ocurre en los Estados Unidos un poco mas del 15 % de todos los embarazos y cada vez ha ido en aumento de acuerdo al Centro Nacional de Estadística (1).

La inducción del parto se ha practicado desde la antigüedad, pero se transformó en una práctica más habitual a partir de 1948, cuando Theobald y asociados (2) describieron la Ocitocina, extraída de la Hipófisis Posterior, como responsable del inicio natural del trabajo de parto. La molécula de ocitocina fué sintetizada, 5 años mas tarde, por Du Vigneaud y asociados (3). Desde esa fecha hasta la actualidad se ha usado como inductor o estimulador de las contracciones uterinas durante el trabajo de parto. Existen también otros métodos como el desprendimiento de membranas, amniotomía, antagonistas de la

progesterona como el Mifeprestone (RU 486) y administración de Prostaglandinas E2 (PGE2) y análogos E1, entre otros (4).

El misoprostol es un análogo de Prostaglandina E1 indicado inicialmente para el tratamiento de úlceras pépticas, sin embargo desde la primera experiencia en Argentina por Margulis y colaboradores (5), el misoprostol (Cytotec), se ha venido utilizando cada vez con más frecuencia para inducción del trabajo de parto con feto vivo (6-10). El misoprostol administrado por vía oral o vaginal se ha demostrado mas eficaz para la maduración del cuello uterino que el dinoprostone, gel cervical PGE2 o la ocitocina, e induce el trabajo de parto por si mismo (11-15).

INDICACIONES:

Las indicaciones para inducir un trabajo de parto con misoprostol son en términos generales semejantes a las que existen para otros métodos de inducción. Sin embargo, el misoprostol es particularmente útil **cuando el cuello del útero está inmaduro**, o sea, con "score" de Bishop menor que 6. El estado de maduración cervical según la tabla de Bishop, va a determinar la rapidez de la respuesta y si habrá necesidad o no de múltiples dosis en la inducción (16-18).

Estas son algunas indicaciones:

- Corioamnionitis
- Hipertensión inducida por el Embarazo
- Preeclampsia, Eclampsia
- Ruptura Prematura de Membranas
- Embarazo Postmaduro o Posttermino
- Compromiso Fetal (retardo de crecimiento severo, isoimmunización)
- Condiciones Medicas Maternas (Diabetes Mellitus, hipertensión crónica, enfermedad pulmonar o renal crónica)

Cuando las indicaciones son de tipo logístico, como ejemplo largas distancias hacia los hospitales y otras causas, debe de tenerse la seguridad de la edad gestacional o madurez de los pulmones del feto (18-19).

CONTRAINDICACIONES

Deben distinguirse las contraindicaciones para el uso de misoprostol para inducción del parto, las contraindicaciones para uso de misoprostol en general y las de un trabajo de parto espontáneo.

Contraindicaciones para el uso de misoprostol para inducción del parto,

La principal contraindicación es el **antecedentes de Cesarea(s) Previa(s)** o de otra cicatriz uterina, por el mayor riesgo de rupturas uterinas (18,20) :

PREGUNTA

El riesgo de de rotura uterina es semejante al riesgo de esta complicación durante inducción con ocitocina?

RESPUESTA

El riesgo de rotura de cicatriz de cesárea es 4 a 5 veces mayor durante la inducción con misoprostol que con ocitocina (21-23). A pesar de que algunos autores defienden su uso en casos de cicatriz de cesárea (24), creemos que su uso debe ser formalmente contraindicado en presencia de cualquier cicatriz uterina (25,26).

Contraindicaciones para uso de misoprostol

- Mala salud general: historia de enfermedades cerebro-vasculares o cardio-vasculares, hepatopatías, neuropatías. Diabetes Mellitus e hipertensión arterial descompensadas.
- Asma bronquial descompensada.
- Coagulopatías.
- Alergia a las prostaglandinas

Contraindicaciones para un trabajo de parto espontáneo

Cada servicio debe tener sus propias normas. Proponemos considerar las siguientes contraindicaciones

Absolutas:

- Situación Transversa
- Prolapso de Cordón
- Placenta Previa Central total
- Vasa Previa
- Cirugía previa del fondo uterino.
- Cesareas previas
- Embarazo Gemelar con primer feto en transversa
- Antecedentes de hipersensibilidad al medicamento

Relativas:

- Embarazo Gemelar con fetos en cefálica
- Polihidramnios,
- Presentación Podálica
- Hipertensión Severa
- Enfermedad Cardiaca de la madre

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

En la búsqueda del esquema con la dosis efectiva y más inocua, se han utilizado múltiples esquemas para la inducción del trabajo de parto, encontrándose que el administrar 25 mcgs de misoprostol por vía Vaginal es efectivo y tiene menos riesgos de complicaciones que usando dosis mayores (18,27,28).

Recomendamos humedecer la tableta con agua, antes o después de colocar a en la vagina, porque un estudio farmacológico encontró que la adición de agua aumentaba las concentraciones sanguíneas de la droga (ver capítulo 1). Sin embargo, por lo menos un estudio clínico no encontró que la adición de agua modificara los resultados (29).

Se han usado también la vía oral en diferentes regimenes con efectividad variable. La dosis de 100 ug de misoprostol oral es muy similar en términos de eficacia y seguridad a la vaginal inicial de 25 ug (16). Sin embargo, considerando que las concentraciones sanguíneas de misoprostol son mas estables y no alcanza picos tan elevados con la vía vaginal que cuando se usa la vía oral (Ver capítulo 1), recomendamos dar preferencia a la vía vaginal hasta que existan evidencias mas firmes sobre la seguridad de la administración oral con esta indicación (10,30,31)

Otras vías de administración, como la vía sub-lingual (o bucal: entre la mejilla y la encía) y rectal también han sido utilizadas en ensayos clínicos. Entretanto, no existen todavía evidencias suficientes que permitan recomendar su uso (32-34)

PREGUNTA

Las dosis deben ser las mismas en caso de embarazo de final del segundo trimestre o inicio del tercero, por ejemplo, con 26 a 28 semanas de gestación?

RESPUESTA

Se sabe que la sensibilidad del útero al misoprostol aumenta con la edad gestacional (ver capítulo 1) y es posible que la dosis de 25 mcg se muestre insuficiente en esas edades gestacionales. En ese caso se justifica aumentar la dosis a 50 mcg., manteniendo el intervalo entre dosis y todas las otras precauciones que se describen más abajo (35).

INTERVALO ENTRE DOSIS Y DOSIS TOTAL,

A pesar que hay numerosos ensayos clínicos utilizando intervalos de 3 horas y de 4 horas entre dosis, **recomendamos mantener intervalos no menores de 6 horas** considerando que de acuerdo a la farmacodinámica de la droga, esta mantiene niveles elevados en sangre hasta 4 horas después de la administración vaginal, por lo que su administración a intervalos menores que 4 horas puede resultar en concentraciones sanguíneas tan elevadas como si se estuviera administrando una mayor dosis unitaria (36).

Por razones prácticas recomendamos limitarse a 3 dosis durante el d'5^a (por ejemplo, a las 7, 13 y 19 horas. Si la paciente no ha entrado en trabajo d parto, descansar durante la noche y reevaluar en la mañana siguiente. No hay motivos que impidan repetir la inducción con el mismo esquema durante un segundo día, si las condiciones clínicas y psicológicas de la paciente lo permiten.

TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO

De acuerdo a estudios después de la primera dosis se tiene un trabajo de parto activo en un promedio de 10 horas y la resolución del parto en 13 horas (37)

EFFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES

Aunque se presenta en menos del 2% se debe tener presente los siguientes efectos secundarios, que suelen ser pasajeros: náusea, vómitos, diarrea, fiebre, calofríos, independientemente de la vía de administración que se elija (16,38,39).

Alguna de las complicaciones más frecuentes son manifestaciones de hiper-contractilidad uterina:

- Taquisistolia, definida como la presencia de al menos seis contracciones en 10 minutos en dos periodos de 10 minutos
- Hipertonía, definida como una contracción de dos o mas minutos de duración
- Síndrome de hiperestimulación que es definido como taquisistolia con la presencia de alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal.

Como consecuencia de la hipercontractilidad uterina pueden ocurrir complicaciones maternas y fetales más serias, tales como;

- Desprendimiento prematuro de placenta
- Inminencia de rotura uterina o rotura uterina, particularmente en casos con cicatriz uterina.
- Sufrimiento fetal.

PREGUNTA

El riesgo de hiper-contractilidad uterina es semejante al riesgo de esta complicación durante inducción con ocitocina?

RESPUESTA

La mayoría de los estudios comparando la inducción de parto con ocitocina y misoprostol muestran mayor incidencia de hiper-contractilidad uterina con el uso de esta última droga. Sin embargo, no hubo diferencia en los efectos sobre el feto en relación al score de Apgar y admisiones a cuidados intensivos neonatales (21, 40-42). Lo que se encontró aumentado es la presencia de meconio en el líquido amniótico, que se cree sea un efecto directo del misoprostol en el tracto gastrointestinal del feto (43).

Por otra parte, la mayor parte de esos estudios se realizaron administrando 50 mcg de misoprostol o 25 mcg a intervalo más cortos que cada 6 horas. Por eso nuestra recomendación de no usar dosis mayores que 25 mcg ni intervalos menores que 6 horas (44).

PRECAUCIONES:

Lo más importante es tomar las debidas precauciones para evitar un estímulo excesivo de la contractilidad uterina, con consecuencias que pueden ser graves para el feto y para la madre

Es por eso que se recomienda;

1. Que la paciente esté internada en el hospital desde el inicio de la inducción de parto.
2. Monitorizar la frecuencia e intensidad de las contracciones y la frecuencia cardiaca fetal. Esta monitorización puede ser clínica en caso que no se disponga de monitorización electrónica.
3. Disponer de personal adecuado, de tocolíticos, para tratamiento de taquisistolía o hipertonía (con o sin síndrome de hiperestimulación)

4. Disponer de una sala de operaciones para efectuar una cesárea de urgencia en caso la paciente tenga alguna de estas complicaciones y no respondan al tratamiento médico
5. No administrar una nueva dosis de misoprostol si ya hay actividad uterina igual o mayor que dos contracciones en 10 minutos
6. No administrar. ocitocina antes de 6 horas después de la administrada la ultima dosis de misoprostol.

Es preciso tener presente que los problemas que pueden surgir durante el uso del misoprostol para la maduración del cuello e inducción del parto con feto vivo resultan principalmente de un optimismo exagerado y creer que el misoprostol es capaz de “hacer milagros”.

Se debe evaluar adecuadamente las condiciones del cuello y de la presentación y en base a esa evaluación hacer un pronóstico objetivo (no optimista) de la evolución esperada del parto y compartir ese pronóstico con la mujer y su familia. Además es necesario informar a la madre y su familia sobre las precauciones que se describen arriba, así como sobre las posibles complicaciones que pueden surgir.

No es aceptable que con el propósito de tener un parto rápido se utilicen dosis excesivas esperando el parto en pocas horas o, sin considerar la evolución normal de la maduración y dilatación del cuello, y la farmacología de la droga, se repitan las dosis a intervalos cortos (< de 6 horas)

Sin embargo la principal precaución es respetar las contra-indicaciones, principalmente cicatriz uterina, usar dosis unitarias no mayores que 25 mcg e intervalos no menores que 6 horas y no administrar misoprostol si ya hay trabajo de parto (2 u + contracciones/10 min).

Como el surgimiento de hipercontractilidad es posible aun con todas esas precauciones es necesario que toda vez que se usa misoprostol con esta indicación se tenga la disponibilidad de agentes tocolíticos para usarlos de inmediato de acuerdo a las normas y experiencia de cada servicio (16,45,46).

SEGUIMIENTO

Iniciada la aplicación de misoprostol, el caso debe ser seguido de cerca por el profesional responsable. La frecuencia cardíaca fetal y la actividad uterina así como las funciones vitales de la gestante, debe ser continuamente monitoreada de 30 minutos a 2 horas después de la administración del misoprostol vía vaginal o después de adicionar ocitocina, si fuera el caso, y cada 30 minutos desde el inicio de las contracciones uterinas,

La monitorización clínica de la mujer no debe terminar con la ocurrencia del parto, ya que puede haber inercia uterina post-parto y/o retención de restos placentarios que pueden provocar hemorragia post-parto. Estos casos deben ser tratados con los procedimientos de rutina en cada hospital.

Referencias bibliograficas

1. Kirby RS. Trends in labor induction in the United States: is it true that what goes up must come down? Birth 2004 Jun; 31(2):148-51
2. Theobald GW. Oxytocic agents. Br Med J 1960 Feb 6; 5170:413-5.
3. Theobald GW. Oxytocin reassessed. Obstet Gynecol Surv 1968 Feb; 23(2):109-31.

4. Peek MJ. Drugs in pregnancy. Drugs for obstetric conditions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001 Dec; 15(6):999-1011.
5. Margulis, M, Campos Perez G, Boto IF. misoprostol to induce labor. The lancet 1992 jan 4; 339:992, pag 64.
6. Adair CD, Weeks JW, Barrilleaux S, Edwards M, Burlison K, Lewis DF. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. Obstet Gynecol. 1998 Nov;92(5):810-3.
7. Alfirovic Z, Howarth G, Gaussmann A. Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001338
8. Alfirovic Z. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2): CD001338.
9. American College of Obstetrician and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. Obstet Gynecol. 2003 May;101(5 Pt 1):1049-50.
10. Pongsatha S, Vjitrtrawiwat A, Tongsong T. A comparison of labor induction by oral and vaginal misoprostol. Int J Gynaecol Obstet 2005 Feb; 88(2):140-1
11. Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, Durand-Zaleski I, Ville Y, Vayssiere C, Roberto A, Lahna Z, Nisand I, Fisch C, Chaumet-Riffaud P, Chastang C. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. BJOG 2001 Dec;108(12):1255-62.
12. Papanikolaou EG, Plachouras N, Drougia A, Andronikou S, Vlachou C, Stefos T, Paraskevoidis E, Zikopoulos K. Comparison of misoprostol and dinoprostone for elective induction of labour in nulliparous women at full term: a randomized prospective study. Reprod Biol Endocrinol 2004 Sep 27; 2(1):70.
13. Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J, Related Articles. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second-trimester labor induction. Obstet Gynecol 2004 Jul; 104(1):138-45.
14. Rozenberg P, Chevret S, Senat MV, Bretelle F, Paule Bonnal A, Ville Y. A randomized trial that compared intravaginal misoprostol and dinoprostone vaginal insert in pregnancies at high risk of fetal distress. Am J Obstet Gynecol 2004 Jul; 191(1):247-53.

15. Li Xiao-mao ,Wan Ping , Xu Cheng-fang, Zhang Yu, Fang Li , Shi Zhong-jie and Li Kai. misoprostol in labour induction of term pregnancy: a meta-analysis. *Chin Med J* 2004;117(3):449-52
16. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD000941.
17. Hofmeyr GJ. Induction of labour with an unfavourable cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Oct;17(5):777-94
18. Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH. misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Dec;15(6):513-8.
19. Hofmeyr GJ. Induction of labour with misoprostol. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001 Dec;13(6):577-81.
20. Wing DA. A benefit-risk assessment of misoprostol for cervical ripening and labour induction. *Drug Saf* 2002; 25(9):665-76.
21. Thulasimani M, Ramaswamy S. Comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000 May; 95(5):786.
22. Butt KD, Bennett KA, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. *Obstet Gynecol.* 1999 Dec;94(6):994-9
23. Abramovici D, Goldwasser S, Mabie BC, Mercer BM, Goldwasser R, Sibai BM. A randomized comparison of oral misoprostol versus Foley catheter and oxytocin for induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1108-12
24. Dickinson JE. misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):352-6.
25. Martel MJ, MacKinnon CJ; Clinical Practice Obstetrics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Guidelines for vaginal birth after previous Caesarean birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Jul; 26(7):660-83
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion. Induction of labor for vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2002 Apr;99(4):679-80.

27. Goldberg AB, Wing DA. Induction of labor: the misoprostol controversy. *J Midwifery Womens Health*. 2003 Jul-Aug;48(4):244-8
28. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002 Jan; 99(1):145-51
29. Sanchez-Ramos L, Danner CJ, Delke I, Kaunitz AM. The effect of tablet moistening on labor induction with intravaginal misoprostol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2002 Jun;99(6):1080-4.
30. Paungmora N, Herabutya Y, O-Prasertsawat P, Punyavachira P. Comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labor at term: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2004 Oct; 30(5):358-62.
31. Shetty A, Livingstone I, Acharya S, Rice P, Danielian P, Templeton A. Oral misoprostol (100 microg) versus vaginal misoprostol (25 microg) in term labor induction: a randomized comparison. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 Dec; 82(12):1103-6.
32. Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):365-71.
33. Muzonzini G, Hofmeyr G. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18;(4):CD004221
34. Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *BJOG* 2002 Jun; 109(6):645-50
35. Meydanli MM, Caliskan E, Burak F, Narin MA, Atmaca R. Labor induction post-term with 25 micrograms vs. 50 micrograms of intravaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Jun; 81(3):249-55.
36. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Jul;33(1):7-17

37. Culver J, Strauss RA, Brody S, Dorman K, Timlin S, McMahon MJ. A Randomized Trial Comparing Vaginal misoprostol versus Foley Catheter With Concurrent Oxytocin for Labor Induction in Nulliparous Women. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Dec;59(12):811-3
38. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71):9-12
39. Fletcher H, Hutchinson S. A retrospective review of pregnancy outcome after misoprostol (prostaglandin E1) induction of labour. *West Indian Med J.* 2001 Mar;50(1):47-9.
40. Wing DA, Fassett MJ, Guberman C, Tran S, Parrish A, Guinn D. A comparison of orally administered misoprostol to intravenous oxytocin for labor induction in women with favorable cervical examinations. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun; 190(6):1689-94
41. Mozurkewich E, Horrocks J, Daley S, Von Oeyen P, Halvorson M, Johnson M, Zaretsky M, Tehranifar M, Bayer-Zwirello L, Robichaux A 3rd, Droste S, Turner G; MisoPROM study. The MisoPROM study: a multicenter randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Oct; 189(4):1026-30
42. Ferguson JE 2nd, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefos T, Mari G. misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug;187(2):273-9
43. Matonhodze BB, Katsoulis LC, Hofmeyr GJ. Labor induction and meconium: in vitro effects of oxytocin, dinoprostone and misoprostol on rat ileum relative to myometrium. *J Perinat Med* 2002; 30(5):405-10.
44. Gregson S, Waterstone M, Norman I, Murrells T. A randomised controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone vaginal gel for inducing labour at term. *BJOG.* 2005 Apr;112(4):438-44.
45. Dodd J, O'brien L, Coffey J. misoprostol for second and third trimester termination of pregnancy: A review of practice at the Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 Feb;45(1):25-9
46. Langer BR, Peter C, Firtion C, David E, Haberstick R. Second and third medical termination of pregnancy with misoprostol without mifepristone. *Fetal Diagn Ther* 2004 May-Jun;19(3):266-70

Capítulo 3
Interrupcion del embarazo
con feto muerto y retenido

Dr. Luis Távara Orozco

INTRODUCCION Y DEFINICION

La OMS considera como óbito fetal aquel ocurrido en cualquier momento del embarazo, independientemente de su localización, y por tanto incluye abortos y gestaciones extrauterinas y el aborto retenido del primer trimestre. Sin embargo, es conveniente decir que en el quehacer de la profesión médica, el problema más difícil de resolver es el de la *muerte fetal* que ocurre después de las 13 semanas y más todavía, a partir de las 22 semanas de embarazo, para diferenciarla claramente de la definición de aborto. La presencia de muerte fetal con feto retenido es de frecuencia variable, pero se podría decir que puede llegar hasta el 1% de los embarazos (1,2).

Dentro de las causas identificadas que ocasionan muerte fetal intrauterina y feto retenido podemos citar: cuadros hipertensivos en el embarazo, gestación prolongada, diabetes mellitus, sífilis, otras infecciones agudas y crónicas, corioamnionitis, enfermedad hemolítica, anemia falciforme, desnutrición materna, uso de medicamentos (como anticoagulantes orales, antineoplásicos), síndrome de anticuepos antifosfolipídicos, factores uterinos (hipoplasia uterina, útero bicorne o septado, miomatosis extensa, torsión de útero grávido), tabaquismo, malformaciones congénitas fetales, anomalías cromosomiales, insuficiencia placentaria (1,2).

Cualquiera que sea la causa de la muerte fetal intra-útero, cuando la expulsión del feto no ocurre espontáneamente, está indicada la inducción del parto o aborto según sea la edad gestacional en el momento del óbito fetal (3).

La inducción del parto es un aspecto común de la práctica obstétrica y representa una frecuencia de casi 15% (4). En los casos de muerte fetal con feto retenido, la inducción del trabajo de parto con cuello uterino maduro no es difícil, pero las dificultades aumentan significativamente cuando el cuello no está maduro (un score de Bishop menor de 6) (5). Inducir el trabajo de parto en una gestante con cuello no maduro está asociado con una mayor posibilidad de inducción fallida y con un índice mayor de operaciones cesárea (6,7). Con el advenimiento de las prostaglandinas este problema ha sido menor (8). Las prostaglandinas, principalmente cuando son aplicadas locamente son más efectivas que la oxitocina o la amniotomía para superar los escollos de un cuello desfavorable y alcanzar el parto vaginal (9-13). Por esta razón, es que se viene incrementando el uso del misoprostol, por que por un lado se facilita el inicio de la labor de parto y por el otro se reduce la tasa de cesárea (14-19).

El propósito de este capítulo es sintetizar lo que se sabe hasta ahora sobre el uso del misoprostol para la inducción de la labor de parto o aborto tardío, en casos de feto muerto y retenido y con cuello uterino no maduro.

INDICACIONES

El misoprostol está indicado en todos los casos de óbito fetal con feto muerto y retenido en cualquier edad del embarazo, siempre que no haya alguna contraindicación de parto vaginal o de uso de misoprostol (1,8,15,20-23).

- A pesar de estar indicado en cualquier edad gestacional, es particularmente útil en el segundo trimestre del embarazo, cuando la evacuación del útero ofrece mas problemas, por la baja sensibilidad del miometrio a la ocitocina y la dificultad técnica y el alto riesgo para la utilización de métodos quirúrgicos

CONTRAINDICACIONES

Hay que distinguir las contraindicaciones a la inducción del parto o aborto. las contraindicaciones propias del misoprostol

Contraindicaciones para el uso de misoprostol para inducción del parto,

La principal contraindicación es el **antecedentes de Cesarea(s) Previa(s)** o de otra cicatriz uterina, por el mayor riesgo de rupturas uterinas (18,20) :

Contraindicaciones para uso de misoprostol

1. Mala salud general: historia de enfermedades cerebro-vasculares o cardio-vasculares, hepatopatías, neuropatías. Diabetes Mellitus e hipertensión arterial descompensadas.
2. Asma bronquial descompensada.
3. Coagulopatías.
4. Alergia a las prostaglandinas

Contraindicaciones para un trabajo de parto espontáneo

- Desproporción céfalopélvica
- Placenta previa central total o parcial
- Posición transversa
- Carcinoma cérvicouterino

:

La contraindicación más importante para el uso de esta droga es la cesarea anterior por el peligro inminente de causar rotura del útero en aproximadamente el 5% de las mujeres que tuvieron este antecedente (1, 19,20,24-26), como se explica más extensamente en el capítulo sobre inducción de parto con feto vivo.

PREGUNTA:

Se puede usar misoprostol para vaciar el útero en caso de óbito fetal a las 16-17 semanas de embarazo en paciente que tuvo una cesarea?

RESPUESTA:

La contraindicación para el uso de misoprostol en la inducción de parto/aborto con feto muerto retenido pasa a ser relativa en el caso de vaciamiento uterino de óbito fetal en la primera mitad del embarazo. Aunque hay relatos de rotura uterina al tentar inducir el aborto con feto vivo a las 15 o 16 semanas, se trataba de uso de dosis más elevadas que las que estamos recomendando aquí. Además el feto muerto ofrece menos resistencia a la compresión y el riesgo de rotura debe ser menor (20,27).

- *En otras palabras, en caso de feto muerto en la primera mitad del embarazo, en paciente con cicatriz de cesárea, en que la inducción con ocitocina no dé resultado, vale la pena tentar la inducción con las dosis menores con que se consiga provocar contracciones uterina y maduración del cuello, con vigilancia continua del proceso de inducción*

PROCEDIMIENTOS PARA LA INDUCCIÓN

- Confirme la muerte fetal
- Explique a la mujer y su familia el problema
- Verifique el conteo de plaquetas y las constantes de coagulación
- Evalúe el cuello del útero

Hecho esto proceda a la aplicación del misoprostol en las dosis y por las vías que se describen a **seguir**

DOSIS Y VIAS ADMINISTRACION

Antes de abordar este ítem es necesario recordar la farmacocinética de este medicamento a fin de comprender mejor su administración. Recomendamos la lectura del capítulo sobre ese tema en este mismo manual o en la bibliografía adjunta (19,28,29).

La información disponible sobre uso de misoprostol para madurar e iniciar la inducción de un trabajo de parto con feto muerto y retenido muestra diferentes esquemas de manejo en cuanto a dosis y vía de administración. El uso oral del misoprostol puede ser especialmente atractivo debido a que es más fácil de administrar, es incruento y puede realizarse en forma ambulatoria, pero hoy no existen dudas que la forma de aplicación más adecuada es la vía vaginal (30-32).

Por otra parte es fundamental recordar que **la sensibilidad del útero al misoprostol aumenta con la edad del embarazo**, y por lo tanto la dosis debe ser menor cuanto más avanzado esté el embarazo (33).

En el **tercer trimestre del embarazo**

Debemos asumir la siguiente conducta para madurar el cuello e iniciar una labor de parto con feto muerto y retenido en el tercer trimestre del embarazo (16, 19 34-42):

- Si el cuello no está maduro coloque misoprostol 25 mcg en el **fondo vaginal**. Repita a las 6 horas si se requiere
- Si no hay respuesta después de dos dosis de 25 mcg aumente a 50 mcg cada 6 horas]
- No use más de 50 mcg por vez y no exceda 4 dosis (200 mcg)
- No use ocitocina dentro de las 6 horas siguientes al uso del misoprostol

En el **segundo trimestre del embarazo**

En gestantes con feto muerto y retenido en el segundo trimestre la conducta es la siguiente (43-48):

Comenzar con dosis de

- 100 mcg si el óbito fetal ocurrió cuando el embarazo estaba entre 18 y 26 semanas
- 200 mcg si el óbito fetal ocurrió cuando el embarazo estaba entre 13 y 17 semanas
- También colocando la tableta en el fondo de saco vaginal
- Repetir la dosis cada 12 horas hasta completar 4 dosis (a las horas 0, 12, 24 y 36 de inducción)

Recordar que dosis altas pueden desencadenar rotura uterina

PREGUNTA:

En todos los casos hay que dar todas las dosis hasta conseguir el efecto?

RESPUESTA:

NO. *Antes de dar una nueva dosis es necesario verificar si ya hay actividad uterina. Si la mujer presentar 2 o mas contracciones en 10 minutos no se debe repetir la dosis, porque significa que ya se desencadenó el trabajo de parto o aborto y el misoprostol no se debe usar para aceleración del parto. En ese caso puede usarse ocitocina en infusión continua endovenosa, pero recordemos que se debe iniciar la ocitocina nunca antes de 6 horas después de la administración de misoprostol.*

TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO

En la mayor parte de los casos la expulsión del feto ocurre dentro de las primeras 24 horas, pero puede demorar 48 horas y hasta 72 horas en un menor numero de casos (33).

Si pasado ese plazo no ha ocurrido el parto o aborto la conducta en los raros casos en que esto ocurre, depende de la urgencia en vaciar el útero y de la decisión de la mujer. Si no hay urgencia y la mujer está dispuesta a aceptar, se puede repetir el mismo procedimiento 24 a 48 horas después de dada por fracasada la primera tentativa.

Si hay urgencia en vaciar el útero o la mujer no está dispuesta a aceptar una nueva tentativa de tratamiento con misoprostol, utilizar la técnica

alternativa en que el servicio tenga mejor experiencia, o simplemente proceder con la cesárea.

PREGUNTA:

En que porcentaje de casos la administración de misoprostol en la dosis y vía propuestas arriba, se consigue el vaciamiento uterino en el tiempo previsto?

RESPUESTA:

La mayor parte de los estudios muestran un grado de éxito muy próximo a 100% (33).

EFFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES

Ya se ha mencionado que la complicación más severa en estos casos es la hipercontractilidad y la rotura uterina, En el caso de tratarse de una hiperestimulación uterina se puede manejar el caso con tocolisis (33, 49) de acuerdo a las normas y experiencia de cada servicio.

De otro lado se sabe también que el uso del misoprostol puede estar acompañado de algunos efectos colaterales como nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, fiebre, escalofríos. En el caso específico de la inducción del parto o aborto con feto muerto, puede haber mayor riesgo de complicaciones más graves como embolia de líquido amniótico, desprendimiento prematuro de placenta y hemorragia postparto; de allí la necesidad de una estrecha vigilancia en caso de uso de misoprostol, manteniéndose en alerta frente a estas posibilidades de ocurrencia.

PRECAUCIONES

Debido a la ocurrencia rara, pero posible de las complicaciones relatadas al final del párrafo anterior (propias de la condición clínica y no propiamente del uso de misoprostol) se recomienda una estrecha vigilancia por lo que se requiere que la gestante esté internada y monitorizada, así como tener la disponibilidad de agentes tocolíticos (8,13,19,24,26,30).

La monitorización clínica de la mujer no debe terminar con la ocurrencia del parto o aborto, ya que puede haber inercia uterina post-parto y/o retención de restos placentarios que pueden provocar hemorragia post-parto o post-aborto. Estos casos deben ser tratados con los procedimientos de rutina en cada hospital.

SEGUIMIENTO

Iniciada la aplicación de misoprostol, el caso debe ser seguido de cerca por el profesional médico ginecoobstetra. Debe monitorizarse constantemente, cada 30 minutos las contracciones uterinas, así como las funciones vitales de la gestante.

En el caso de asociarse fiebre, descartar que pueda haber infección, recordando que una fiebre transitoria, con o sin calofríos, puede ser un efecto secundario del misoprostol. Si se sospecha una probable metritis se debe iniciar la terapia con antibióticos y en el caso de encontrar alteraciones de la coagulación, proceder al tratamiento de la coagulopatía de manera inmediata siguiendo los protocolos de cada institución” (41).

Como decimos arriba el seguimiento no debe limitarse al periodo de trabajo de parto o aborto, sino debe continuar por las dos o tres horas siguientes.

Además debe recordarse que existe la posibilidad de quedar restos placentarios o de membranas ovulares, que deben ser tratados con los procedimientos de rutina en cada hospital. Si no hay hemorragia, la mujer está en buenas condiciones clínicas y acepta esta alternativa de tratamiento, se puede tentar el tratamiento médico de los restos de aborto con misoprostol como se describe en capítulo correspondiente de este manual

Referencias bibliográficas

1. Santos LC, Feitosa AM, Amorim M, Aimaraes V. Obstetricia, Diagnostico e tratamento. Rio de Janeiro: MEDSI, Editora Médica e Científica Ltda. 1998, pag 553-558.
2. Bell R, Parker L, MacPhail S, Wright C. Trends in the cause of late fetal death, 1982-2000. BJOG 2004 Dec; 111(12):: 1400-7.
3. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD002865.
4. Choi-Hee L, Raynor BD. misoprostol induction of labor among women with a history of cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1115-17.
5. Belfrage P, Smedvig e, Gjessing L, Eggbo T, Okland I. A randomized study of misoprostol and dinoproston for induction of labor. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 1065-68.
6. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, Ibrahimoglu L. Comparison of 25 and 50 ug vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. Gynecol Obstet Invest 2002; 53: 16-21

7. Gregory KD. Monitoring, risk adjustment and strategies to decrease cesarean rates. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 481-86.
8. Keirse MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening: Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993; 38: 89-100.
9. MMacKenzie IZ. Labour induction including pregnancy termination for fetal anomaly. In: James D, Steer P, Weiner C, Gonik B eds. *High risk pregnancy*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1999; pag 1079-81.
10. Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Wears R, Delke I, Gaudier F. misoprostol for cervical ripening and labour induction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 633-42.
11. Farah L, Sanchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle G, Gaudier F, Delke I, Kaunitz A. Randomized trial of two doses of prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 364-71.
12. Garris RE, Kirkwood CF. misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharmacokinet* 1989; 8: 627-44.
13. Bauer T, Brown D, Chai L. Vaginal misoprostol for term labor induction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1391-3.
14. Wing D, Ham D, Paul R. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1155-60.
15. Wing D, Park MR, Paul R. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95:905-8.
16. Bique C, Bugalho A, Bergstrom S. Labor induction by vaginal misoprostol in grand multiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 198-201.
17. Perry KG, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1333-40.
18. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguz A, Salamat S, Beydoun S, O'Sullivan M, Yasin S, Burkett G. A double-blind randomized trial of two dose regimen of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 114-18.

19. Golberg AB, Greenberg MB, Darney PD. misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
20. Wing D, Paul R. Induction of labor with misoprostol for premature of membranes beyond thirty six weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:94-9.
21. Wing D, Ortiz G, Paul R. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:612-8.
22. Wing D, Paul R. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:158-64.
23. Pongsatha S, Tongsong T. Therapeutic termination of second trimester pregnancies with intrauterine fetal death with 400 micrograms of oral misoprostol. *J Obstet gynaecol Res* 2004, 30: 217-20.
24. Lydon-Rochelle M, Holt V, Easterling TR, Martin DP. Risk of rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345:3-8.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor with misoprostol. Committee Opinion N° 228. Washington DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists, November 1999; pag 1-2.
26. Plaut M, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1535-42.
27. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Oct;17(5):765-75.
28. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absortion kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.
29. Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal an impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 384-89.

30. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Intravaginal misoprostol for ripening cervical and induction of labor. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., Issue 4, 2003.
31. Alfirevic Z. Oral misoprostol for labor induction. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
32. Abdel-Aleem H. misoprostol for labour induction. Reproductive Health Library' commentary. Oxford: Reproductive Health Library, WHO, N° 7, 2004.
33. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000941. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD000941. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD000941.
34. Theiry M. Preinduction cervical ripening. Obstet Gynecol Ann 1983;12:103-6.
35. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, Templeton A. Medical management of early demise using sublingual misoprostol. BJOG 2002; 109: 462-65.
36. PonPongsatha S, Tongsong T. Therapeutic termination of second trimester pregnancies with intrauterine fetal death with 400 micrograms of oral misoprostol. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30:: 217-20.
37. Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intrauterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda. Afr Health Sci. 2001 Dec;1(2):55-9.
38. Fairley TE, Mackenzie M, Owen P, Mackenzie F. Management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol; experience of two regimens. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 118: 28-31.
39. Chittacharoen A, Herabutya y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. Obstet Gynecol 2003; 101: 70-73.
40. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 538-41.
41. WHO. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Gineve: WHO 2000 pag S147-148.

42. Ministerio de Salud. Obito Fetal. Guías Nacionales de atención integral de la salud sexual y reproductiva. Lima (Perú): Ministerio de Salud 2004; tercer módulo pag 31-2.
43. El-Rafaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Human Reprod* 1995; 10: 475-8.
44. Mariani Neto C, Leao EJ, Barrett EM, Kenj G, De Aquino MM. Use of misoprostol for labour induction in stillbirths. *Revista Paulista de Medicina* 1988; 105: 325-8.
45. Le Roux PA, Pahal G, Hoffman L, Randa N, El-Rafaey H, Rodeck CH. Second trimester of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2001; 95: 52-4.
46. Yapar EG, Senöz S, Urkutur M, Batioglu S, Gökmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69:97-102.
47. de Heus R, Graziosi G, Christiaens G, Bruinse H, Mol B. Medical management for termination of second and third trimester pregnancies : a comparison strategies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 16-21.
48. Dickinson J, Evans S. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun; 101(6):1294-9.
49. Egarter CH, Husslein PW, Rayburn WF. Uterine hyperstimulation after low dose prostaglandin E2 therapy: tocolytic treatment in 181 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 794-796.

Capítulo 4
Aborto Terapéutico

Dr. Alejandro Jesús Velasco Boza*

INTRODUCCION Y DEFINICIONES

La Organización Mundial de la Salud estima que a escala mundial 1 de cada 8 muertes maternas se debe a complicaciones relacionadas con el aborto, y esto evidencia la gran importancia que tiene esta práctica como problema de Salud (1).

De acuerdo con una publicación de la OMS, en países desarrollados donde el aborto es legal y se practica dentro del sistema de salud, la mortalidad materna es menor a un deceso por cada 100 mil abortos realizados. En cambio en países en vía de desarrollo donde el aborto es legalmente restringido se estima que la mortalidad oscila entre 100 y 1000 muertes por cada 100 mil procedimientos. Esto es debido a las condiciones inadecuadas y la capacitación insuficiente de las personas que realizan los abortos en la clandestinidad a que lo obliga su carácter de ilegales (2). Para reducir estas defunciones se ha tratado de provocar cambios sociales y legales, y de buscar métodos y técnicas de interrupción del embarazo que resulten más seguros (3).

Actualmente, en muchos países de Europa, Norte América y en un creciente número de países del tercer mundo se utilizan medicamentos

para interrumpir un embarazo como métodos alternativos a la evacuación uterina por medios físicos (curetaje o aspiración) (4-6).

El aborto es la interrupción de la gestación antes del inicio del período perinatal, definido por la OMS (CIE 10) a partir de las 22 semanas completas (154 días) de gestación (el tiempo cuando el peso al nacer es normalmente 500 g). Se acostumbra a clasificar el aborto como precoz cuando ocurre antes de las 13 semanas de embarazo, y tardío a partir de las 13 hasta las 21 semanas.

El Aborto Terapéutico es aquel que se realiza cuando se considera que el embarazo afecta la salud de la mujer y es aceptado universalmente como una función del personal que atiende la salud de la población.

Hasta la década de 1980 el aborto era siempre quirúrgico, un método invasivo, realizado mediante instrumentos que pueden favorecer el ascenso de gérmenes desde la vagina o el cuello hasta la cavidad uterina (7). Los más utilizados son: Dilatación y Curetaje; y Dilatación con Aspiración al Vacío o vacuo, tanto manual (AMEU) como eléctrico.

Más recientemente se está utilizando con amplia aceptación el Aborto Médico, Medicamentoso ó Farmacológico, en el que la interrupción de la gestación se consigue mediante la administración de medicamentos, entre los cuales el más accesible en América Latina es el **misoprostol**; por ser de bajo costo, no necesitar refrigeración y ser de fácil administración, lo que facilita su utilización.

INDICACIONES

El misoprostol está indicado:

- En todos los casos en que se requiera **la interrupción segura del embarazo**, sea **en el primer o en el segundo trimestre** de la gestación.
- Para la **preparación y dilatación del cuello antes de un aborto quirúrgico** (8,9).

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda el uso de este medicamento en la interrupción del embarazo en mujeres) con las siguientes condiciones (10):

- Que presenten mala salud general: historia de enfermedades cerebro- vasculares o cardio-vasculares, hepatopatías, neuropatías. Diabetes Mellitus e hipertensión arterial descompensadas.
- Asma bronquial descompensada.
- Coagulopatías.
- Alergia a las prostaglandinas.
- Sospecha de embarazo ectópico, embarazo ectópico confirmado o masa anexial no diagnosticada.
- Embarazo molar (Debe preferirse aspiración intrauterina y curetaje) (11).
- Dispositivo intrauterino (DIU) in situ (el DIU se debe retirar antes de administrar el misoprostol).

CONDICIONES NECESARIAS PARA EL ABORTO MEDICAMENTOSO:

1. La mujer debe tener un perfil psico-social adecuado que nos permita una buena comunicación y brindar la información imprescindible acerca del procedimiento.
2. Debe estar disponible un servicio de aborto quirúrgico en una unidad de emergencia, en caso de complicación ó fallo del método.
3. Solicitud y autorización de la mujer o de su representante legal para practicar el aborto (consentimiento informado).

PROCEDIMIENTOS PARA EL ABORTO MEDICAMENTOSO.

Se recomienda lo siguiente:

1. Examen físico general y ginecológico para precisar la edad gestacional. En aquellos lugares donde exista la posibilidad de hacer ecografía abdominal o transvaginal debe realizarse para descartar el embarazo ectópico.
2. Grupo sanguíneo y factor Rh, y en aquellos casos en que la mujer sea Rh negativo se debe utilizar una dosis de suero anti D previo al tratamiento.

Donde los recursos lo permitan, realizar también:

3. .Hemoglobina y hematocrito, Serología para el diagnóstico de sífilis, H.I.V y antígeno de superficie para Hepatis B y C.

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración:

Recomendamos la vía vaginal por ser más efectiva que la vía oral y provocar menos efectos secundarios que la vía sub-lingual (12-15).

Recordemos que la absorción del misoprostol es más rápida por la vía sublingual y oral que por la vía vaginal, lo que hace que las concentraciones sanguíneas sean más elevadas cuando es administrado por esas vías; pero la vida media es más prolongada con la administración vaginal lo que permite concentraciones sanguíneas más estables (Ver capítulo 1, Farmacología). El mayor inconveniente de la vía sublingual es que puede provocar más reacciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos, y también escalofríos e hipertermia con más frecuencia que con la administración vaginal.

Dosis:

Recordemos que la sensibilidad del útero al misoprostol aumenta a medida que la edad gestacional es mayor (Ver capítulo 1, Farmacología). Por lo tanto, la dosis a utilizar depende de la edad del embarazo.

➤ **Durante el 1er Trimestre**

En embarazo de hasta 12 semanas recomendamos el siguiente esquema de tratamiento:

1. misoprostol vaginal 800 mcg cada 12 horas hasta completar 3 dosis.

Siempre que sea posible se recomienda realizar un ultrasonido evolutivo para comprobar el éxito del método. Si no se dispone fácilmente de ultrasonido deben usarse los criterios clínicos. En caso en que se obtenga como resultado del ultrasonido o se sospeche clínicamente de restos ovulares o coágulos sanguíneos se puede utilizar una dosis adicional de misoprostol como se describe en el capítulo 5 “Tratamiento del aborto incompleto”.

PREGUNTA

Se puede usar misoprostol en mujeres adolescentes?

RESPUESTA

En las mujeres adolescentes, el uso del misoprostol siguiendo este esquema es especialmente beneficioso ya que en ellas el aborto quirúrgico tiene habitualmente mayores complicaciones (6, 16, 17).

➤ **Durante el 2do Trimestre (13 a 20 semanas)**

Recomendamos:

1. Dosis inicial de 400 mcg por vía vaginal si la gestación es de 13 a 15 semanas y 200 mcg si es de 16 a 20 semanas.
2. Repetir igual dosis si no ha habido respuesta a las 12 horas.
3. Si no hay respuesta a las 24 horas duplicar la dosis inicial (800 mcg hasta 15 semanas y 400 mcg entre 16 y 20 semanas) y repetirla 12 horas después si no hay evidencias de aborto inminente, hasta un máximo de 4 dosis.

PREGUNTA

Es cierto que es conveniente agregar agua para disolver el comprimido?

RESPUESTA

Cuando se usa misoprostol por la vía vaginal con cualquiera de las indicaciones propuestas, recomendamos humedecer las tabletas con 0,5 a 1,0 ml de agua o suero fisiológico para facilitar la disolución de la tableta y la de absorción más rápida de la droga (Ver capítulo 1 Farmacología)

Tasa de éxito en la interrupción del embarazo con misoprostol.

A pesar de que hay una gran variedad de resultados en diferentes estudios, así como diferentes esquemas; en general, la tasa de éxito definida como la expulsión del producto de la concepción es de alrededor del 90% o un poco menos, tanto en el primer como en el segundo trimestre del embarazo (18). Sin embargo, esto depende del tiempo de espera para obtener el efecto. Por ejemplo, la tasa de abortos en las primeras 24 horas es un poco superior a 80% (19) y aumenta por lo menos hasta 72 horas después e la administración del misoprostol (20,21). Los resultados finales no están relacionados con el número de gestaciones o de abortos previos, paridad, raza o edad. Algunos autores describen una reducción de la eficacia del misoprostol en presencia de infección como vaginitis, vaginosis o cervicitis, sin embargo, otros autores no han encontrado ese mismo efecto (22,23).

PREGUNTA

Se puede aumentar la eficacia del misoprostol usándolo en combinación con otras drogas?

RESPUESTA:

La eficacia puede aumentar usando una combinación de Mifepristone (ó RU 486) 200 mg por vía oral seguido por misoprostol 800 mcg por vía vaginal. El único estudio comparativo aleatorizado doble ciego comparando este régimen con misoprostol sólo, 800 mcg por vía vaginal, mostró una eficacia de 88% para misoprostol sólo y 96% para la combinación, pero la frecuencia de vómitos fue de 13% con misoprostol sólo y 33% con ambas drogas (4).

*También se ha usado Metrotexate 50 mg oral seguido de misoprostol vaginal 800 mcg al 3^{er}, 4^{to} y 5^{to} día después de haber sido administrado el Metrotexate (25), si embargo la tasa de éxito es similar a cuando es utilizado el misoprostol sólo. Por tratarse de una droga citotóxica y no haber evidencia de que no existe riesgo y si por la preocupación del que el medicamento es teratogénico **no recomendamos su uso** (26).*

Tiempo hasta conseguir el efecto

En la mayor parte de los casos la expulsión del producto de la concepción ocurre dentro de las primeras 24 horas, pero puede demorar 48 horas y hasta 72 horas en un menor número de casos (27-29).

Si pasado ese plazo no ha ocurrido el aborto, la conducta depende de la urgencia en vaciar el útero y de la decisión de la mujer. Si no hay urgencia y la mujer está dispuesta a aceptar, se puede repetir el mismo procedimiento hasta una semana después del inicio del primer tratamiento (20).

Si hay urgencia en vaciar el útero o la mujer no está dispuesta a aceptar una nueva tentativa de tratamiento con misoprostol, se debe utilizar la técnica alternativa en que el servicio tenga mejor experiencia, recordando que aún en los casos en que no se produce el aborto, la administración del misoprostol ayuda a reblandecer y dilatar el cuello del útero en casi todos los casos.

PREGUNTA:

Esos son los únicos esquemas que se pueden usar en el primer y segundo trimestre?

RESPUESTA

NO. La literatura muestra una enorme variedad de esquemas sin que hayan estudios que permitan identificar ventajas evidentes de un esquema sobre otro. Los esquemas que recomendamos se han mostrado tan efectivos como otros, pero nos parece que el intervalo de 12 horas es mas practico y elimina la posibilidad de suma de los efectos de una dosis con la siguiente, lo que podría ser peligroso en abortos tardíos, en que la hipercontractilidad puede llevar a la rotura uterina (30). Algunos servicios usan 400 mcg cada seis horas, sin aumento del riesgo

➤ **Como preparación del cérvix antes del aborto quirúrgico.**

Utilizar el misoprostol vaginal 400 mcg 3 ó 4 horas previas al procedimiento quirúrgico. Con esto se logra la maduración y dilatación del cuello, lo cual facilita la maniobra quirúrgica, disminuyendo el riesgo de laceración del cuello y de perforación uterina (13,31).

EFFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES

Los efectos adversos en su mayoría no llegan a generar complicaciones médicas o quirúrgicas mayores, y en gran medida desaparecen en las primeras 24 horas posteriores a la administración del medicamento.

El sangrado vaginal y los cólicos son efectos que están presentes en la mayoría de los casos de aborto con misoprostol y es expresión de que el medicamento está produciendo contracciones uterinas efectivas tal como ocurre en el aborto espontáneo. Esto debe ser del conocimiento de la paciente para que no genere preocupación y ansiedad considerándolo una complicación. Se reporta que el dolor abdominal de tipo cólico está presente en el 85% de las pacientes. Se recomienda el uso de analgésicos no opiáceos, reservando los opiáceos si el dolor es de mayor intensidad. No hay inconveniente en usar antiinflamatorios no esteroidales para contrarrestar el dolor.

Otros efectos secundarios comunes, en orden de frecuencia son: náuseas, vómitos y diarreas (29,32-37). Estas manifestaciones gastrointestinales que se presentan en menos del 10% hasta algo más del 30% de los casos según los diversos autores, están más presentes cuando se utilizan dosis más altas, intervalos más cortos entre dosis o la vía oral o sublingual (12,38,39). Por lo general, desaparecen después de algunas horas.

Otro efecto secundario característico es la fiebre con o sin escalofríos (38). Algunas mujeres también padecen dolor de cabeza o mareos, pero es difícil saber si estos síntomas son atribuible al medicamento (40,41).

La complicación más frecuente es el sangrado excesivo. El sangrado transvaginal que ocurre durante un aborto inducido con misoprostol suele ser más intenso que el de la menstruación regular y en general no se diferencia del sangrado que ocurre en el caso de un aborto espontáneo (37, 42).

Se considera sangrado excesivo cuando la paciente refiere que se ha cambiado dos toallas sanitarias completamente saturadas de sangre en un tiempo menor de una hora y en un período de dos horas consecutivas. El sangrado prolongado o intenso ocurre en aproximadamente una de cada 100 mujeres.

El fallo del método puede considerarse también como complicación, porque no se puede permitir la continuación del embarazo por el aumento del riesgo de teratogenicidad después del uso de misoprostol en el inicio de la gestación (43). Por eso mismo, los servicios o los médicos que utilizan protocolo farmacológico, deben también facilitar y proveer a las pacientes con servicio de evacuación endouterina por otros medios, si el misoprostol no tiene el efecto esperado (26).

Una complicación excepcional pero que es necesario mencionar por su gravedad, es la rotura uterina en casos de abortos tardíos, principalmente si existe el antecedente de cesárea en un parto anterior (30).

PRECAUCIONES

A pesar de que el uso del misoprostol para la interrupción del embarazo se ha generalizado en una gran mayoría de los países del mundo, se habla poco de precauciones que el médico debe tomar para su utilización.

- En el primer trimestre del embarazo este tratamiento puede ser usado sin requerir la hospitalización de la mujer, ya que el sangrado que se produce es solo un poco mayor que el de una menstruación normal.
- En la interrupción del 2do trimestre, sea cual fuese la indicación, es imprescindible que la paciente permanezca en el hospital hasta que el feto y la placenta hayan sido expulsados por el mayor riesgo de complicaciones que pudieran presentarse durante el procedimiento.
- Se ha relatado un mayor riesgo de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres que recibieron misoprostol en el primer trimestre del embarazo Sin embargo, el riesgo absoluto de teratogenicidad por exposición al misoprostol es relativamente bajo, del orden de 10 por 1000 en los fetos expuestos. En los registros de población, la incidencia de alteraciones no parece ser alta, aún considerando que la exposición al misoprostol es relativamente frecuente en la población (44).
- Uso en mujeres lactando. Se desconoce si los metabolitos activos (ácido del misoprostol o misoprostol) se excretan en la leche materna, aunque casi todas las sustancias encontradas en el suero de la madre se excretan por esta vía. Es prudente desechar la leche materna durante las 24 horas que siguen a la administración del misoprostol para prevenir la posibilidad de cólicos o diarreas en el lactante (45)

SEGUIMIENTO

Las mujeres que se someten a un aborto deben recibir instrucciones claras, simples, oralmente y por escrito, sobre como cuidarse después de abandonar el centro de salud, incluyendo cómo reconocer complicaciones que puedan requerir asistencia médica. Iniciada la aplicación de misoprostol, el caso debe quedar bajo vigilancia médica, lo que implica que las mujeres deben tener la posibilidad de ponerse en contacto con un médico o un profesional de la salud que pueda responder sus preguntas y brindarle apoyo; o de permanecer internadas si el embarazo es del segundo trimestre. En el primer trimestre es necesario descartar el embarazo ectópico y en el segundo trimestre la posibilidad de degeneración molar, que no es contraindicación pero requiere de cuidados especiales.

Las mujeres deben ser informadas que deberán tener un sangrado similar o mayor al de una menstruación abundante. Los síntomas que requieren atención clínica incluyen sangrado excesivo, fiebre que dura más de un día y dolor abdominal. Recordar que una fiebre transitoria, con o sin calofríos, puede ser un efecto secundario del misoprostol, pero si hay sospecha de infección debe iniciarse de inmediato tratamiento con antibióticos.

Las náuseas son frecuentes, a veces acompañadas de vómitos, generalmente se calman a las 24 horas del aborto. El personal debe advertir a la mujer que tendrá dolores de tipo cólico, los cuales pueden, por lo general, aliviarse con analgésicos que no requieren prescripción. La información para reconocer las complicaciones y cómo buscar ayuda

debe estar disponible de una manera pictórica para aquellas mujeres que no saben leer.

Después de abortos del primer trimestre, la mayoría de las mujeres pueden retomar sus actividades y responsabilidades habituales dentro de horas o días. **Muchas mujeres continúan “manchando” por una o dos semanas después del aborto medicamentoso.**

La visita de control es una oportunidad para que el profesional hable con las mujeres sobre sus experiencias, si es necesario. Por ejemplo, las mujeres que tienen un aborto por razones médicas o como producto de una violación pueden sentir necesidad de hablar sobre la sensación de pérdida o ambivalencia, o desear asesoramiento adicional.

Siempre que sea posible se debe repetir la ecografía después del aborto farmacológico para confirmar el éxito del método. En los casos en que queden restos placentarios o de membranas ovulares, deben ser extraídas de preferencia con aspiración intrauterina manual (AMEU) o eléctrica (46). Si no hay hemorragia y la mujer está en buenas condiciones clínicas y, además acepta esta alternativa de tratamiento, se puede intentar el tratamiento médico de los restos del aborto con misoprostol como se describe en el capítulo 5 de este manual.

Referencias bibliográficas

1. WHO – World Health Organization. Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2000, 38pp. Disponible online em www.who.int/reproductive-health/publications/maternal_mortality_2000/mme.pdf
2. WHO – World Health Organization. Unsafe abortion - Global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000 - 4th edition, WHO

- 2004, 82pp. Disponível online em: http://www.who.int/reproductive-health/publications/unsafe_abortion_estimates_04/estimates.pdf
3. Cabezas E. Salud reproductiva; aborto provocado. En Rodríguez Armas O. Santiso Gálvez R. Calventi V. Ginecología Fertilidad Salud Reproductiva (Flasog) Caracas: Ateproca 1996; (1):691–724.
 4. Nothnagle M, Taylor JS. Medical methods for first-trimester abortion. *Am Fam Physician* 2004 Jul 1;70(1):81-3.
 5. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol* 2004 Jul;104(1):174-85.
 6. Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):CD002855.
 7. Levallois P, Rioux JE. Prophylactic antibiotics for suction curettage abortion: results of a clinical controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Jan;158(1):100-5.
 8. Rogo K. Improving technologies to reduce abortion-related morbidity and mortality. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Jun; 85 Suppl 1:S73-82
 9. Newhall EP, Winikoff B. Abortion with mifepristone and misoprostol: regimens, efficacy, acceptability and future directions. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Aug; 183(2 Suppl):S44-53.
 10. Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH. misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Dec;15(6):513-8.
 11. Lichtenberg ES, Grimes DA, Paul M. Abortion complications: Prevention and management. In: Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, Grimes DA, Stubblefield PG, eds. *A clinician's guide to medical and surgical abortion.* Philadelphia (PA): Churchill Livingstone; 1999; 197-216.
 12. Wiebe ER, Trouton K. Comparing vaginal and buccal misoprostol when used after methotrexate for early abortion. *Contraception* 2004 Dec; 70(6):463-6.
 13. Tang OS, Mok KH, Ho PC . A randomized study comparing the use of sublingual to vaginal misoprostol for pre-operative cervical priming prior to surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Hum Reprod* 2004^a May; 19(5):1101-4.

14. Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States. *Contraception* 2003 Jun; 67(6):463-5.
15. el-Refaey H, Templeton A. Early induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. *Contraception* 1994 Feb; 49(2):111-4.
16. Velazco A, Varela L, Tanda R, et. al misoprostol for abortion up to 6 weeks gestation in adolescence. *En J Contracept Reprod Health Can* 2000; 5:227-33.
17. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002 Feb; 99(2):316-32
18. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clin Pharmacokinet* 1997 Jul; 33(1):7-17
19. Peek MJ. Drugs in pregnancy. Drugs for obstetric conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 Dec;15(6):999-1011
20. Bugalho A, Mocumbi S, Faundes A, David E. Termination of pregnancies of <6 weeks gestation with a single dose of 800 microg of vaginal misoprostol. *Contraception* 2000 Jan; 61(1):47-50.
21. Carbonell JL, Velazco A, Varela L, Fernández C. The use de misoprostol for termination de early pregnancy. *Contraception* 1997; 55:165-8.
22. Phupong V, Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Sriyirojana N, Blanchard K, Winikoff B. Comparative study between single dose 600 microg and repeated dose of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Contraception* 2004 Oct; 70(4):307-11
23. Liao AH, Han XJ, Wu SY, Xiao DZh, Xiong CL, Wu XR. Randomized, double-blind, controlled trial of mifepristone in capsule versus tablet form followed by misoprostol for early medical abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Oct 15;116(2):211-6.
24. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR Jr. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002 Jun;17(6):1477-82.

25. Creinin MD, Potter C, Holovanisin M, Janczukiewicz L, Pymar HC, Schwartz JL, Meyn L. Mifepristone and misoprostol and methotrexate/misoprostol in clinical practice for abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Mar;188(3):664-9.
26. WHO – World Health Organization. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 1st edition, Geneva: WHO, 2003,112pp.
27. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Prostaglandins for induction of second-trimester termination and intrauterine death. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 Oct;17(5):765-75.
28. Tang OS, Ho PC. Medical abortion in the second trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002 Apr;16(2):237-46.
29. Carbonell JL, Rodriguez J, Velazco A, Tanda R, Sanchez C, Barambio S, Chami S, Valero F, Mari J, de Vargas F, Salvador I. Oral and vaginal misoprostol 800 microg every 8 h for early abortion. *Contraception* 2003 Jun; 67(6):457-62.
30. Dickinson JE. misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005 Feb;105(2):352-6.
31. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1):CD000941
32. Say L, Kulier R, Gulmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25; (1):CD003037
33. Bentov Y, Sheiner E, Katz M. misoprostol overdose during the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Jul 15;115(1):108-9.
34. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, Gopalan S, Horga M, Jerve F, Mittal S, Thi Nhu Ngoc N, Peregoudov A, Prasad RN, Pretnar-Darovec A, Shah RS, Song S, Tang OS, Wu SC; WHO Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG* 2004 Jul; 111(7):715-25.

35. Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwat O, Sirimai K, Svirirojana N, Mavimbela N, Winikoff B. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2004 May; 103(5 Pt 1):860-5.
36. Grimes DA, Creinin MD. Induced abortion: an overview for internists. *Ann Intern Med* 2004 Apr 20; 140(8):620-6.
37. Kruse B, Poppema S, Creinin MD, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S65-75.
38. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004^b Sep; 111(9):1001-5.
39. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71):9-12
40. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception* 2004 Sep; 70(3):183-90.
41. Inal MM, Ertopcu K, Arici A, Ozelmas I. The effect of oral versus vaginal misoprostol on cervical dilatation in first-trimester abortion: a double-blind, randomized study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003 Dec; 8(4):197-202
42. Hakim-Elahi E, Tovell HM, Burnhill MS. Complications of first-trimester abortion: a report of 170,000 cases. *Obstet Gynecol* 1990; 76:129-35.
43. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000 Aug; 55(8):503-10.
44. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG*. 2000 Apr; 107(4):519-23.
45. Gynuity y RHTP (2004). Instrucciones para empleo Inducción de aborto con misoprostol en embarazos hasta 63 días. Disponible en: http://www.gynuity.org/documents/ifu_eab_sp_000.pdf.
46. Forna F, Gulmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Volume (1) 2001.

INTRODUCCION Y DEFINICIÓN

Se llama aborto a la separación del producto de la concepción antes de un nivel de maduración, sin la cual no puede ser viable. Este tiempo corresponde a las 22 semanas completas (154 días completos), o cuando el feto no supera los 500 gramos de peso (1).

El aborto puede ser espontáneo o provocado. Se estima que el aborto espontáneo ocurre en el 15% al 20% de todos los embarazos humanos (2). Tanto el aborto espontáneo como el provocado puede ser completo o incompleto. El aborto es completo cuando la evacuación del contenido uterino es total, y es incompleto si la evacuación es parcial, quedando en el interior del útero restos ovulares y/o membranas.

El diagnóstico clínico de aborto incompleto se establece cuando luego de la expulsión de material ovular se observa la persistencia de metrorragia, canal cervical permeable y dolor (3). El examen ecográfico permite confirmar el diagnóstico.

El aborto incompleto es una grave preocupación de salud pública y su falta de tratamiento adecuado puede provocar alta morbilidad e incluso muerte. El principal peligro del aborto incompleto no infectado es el shock hipovolémico seguido de muerte en casos de hemorragias profusas. En algunos países menos desarrollados las muertes atribuibles al aborto

pueden llegar a constituir entre el 22 y el 56% de todas las muertes maternas directas (4,5).

El tratamiento tradicional del aborto incompleto es el legrado evacuador que se realiza bajo anestesia o una aspiración endouterina manual (AMEU) o por vacío eléctrico. En algunos casos es preciso reponer el volumen de sangre en caso que la pérdida sanguínea haya provocado una anemia aguda.

El legrado evacuador tiene como complicaciones la perforación uterina, lesiones postoperatorias cervicales (6) y la posibilidad de sinequias uterinas o síndrome de Asherman, sobre todo si se debe repetir por evacuación insuficiente (7). La AMEU como tratamiento del aborto incompleto es un procedimiento rápido, menos doloroso, tanto que la analgesia y sedación no siempre son necesarias y secuelas son menores a las que se ocurren con el legrado con cureta (8).

Podemos concluir que el manejo convencional de la evacuación uterina luego de un aborto incompleto, no está exento de complicaciones y fracasos y además consume importantes insumos hospitalarios, con un alto costo económico para el sector público, además de costo indirecto, social, familiar y laboral de las pacientes. Se hace necesario, por lo tanto, que los servicios busquen las formas de que, el tratamiento se pueda hacer con menores riesgos, con costo reducido, con la misma eficiencia y mayor confort para la mujer (9.) mayores opciones de tratamiento G y el deseo de ofrecer servicios de calidad. El atractivo de los métodos clínicos para la evacuación del aborto incompleto, es justamente que ofrecen la posibilidad de cumplir con estos requisitos (10).

En antiguos libros de Obstetricia ya se hablaba de un tratamiento clínico para el aborto incompleto. Pelossi e Iffy postulaban que la infusión

intravenosa de sustancias oxióticas, facilitaba la evacuación espontánea del contenido uterino, en franca discrepancia con Williams, quien refiere que rara vez la oxitocina es eficaz en el tratamiento del aborto incompleto (11; 12). La disponibilidad actual del misoprostol, que actúa sobre el miometrio en cualquier edad gestacional, ofrece la posibilidad de conseguir la evacuación del aborto incompleto mediante un tratamiento exclusivamente farmacológico.

Desde el primer estudio publicado acerca del uso del Misoprostol en el tratamiento del aborto incompleto, publicado en 1993 (13), las investigaciones publicadas hasta ahora todavía no son suficientes como para definir un protocolo uniforme ya establecido que podamos recomendar como rutina a ser adoptada. En su lugar resumiremos la información disponible y propondremos conductas que pueden ser objeto de investigación clínica con proyecto específico y consentimiento informado de las mujeres que acepten voluntariamente participar como sujetos de estudio.

INDICACIÓN:

Tratamiento del aborto incompleto en pacientes que se presentan con:

- edad gestacional **menor o igual a 12 semanas por fecha de la última menstruación (FUM) y tamaño uterino compatible.** Puede utilizar con precaución, en pacientes con un tamaño uterino mayor de 12 semanas por FUM, pero con una edad gestacional confirmada igual o menor a 12 semanas (Por ejemplo. aumento del tamaño uterino por miomas)
- escaso sangrado
- sin infección

- en buen estado general
- que acepten voluntariamente utilizar un tratamiento todavía experimental, con consentimiento informado.

CONTRAINDICACIONES:

- Que presenten mala salud general: historia de enfermedades cerebro- vasculares o cardio-vasculares, hepatopatías, neuropatías. Diabetes Mellitus e hipertensión arterial descompensadas
- Sangrado abundante
- Infección genital y/o sepsis
- mal estado general
- hipotensas
- historia de asma bronquial o de alergia a prostaglandinas
- sospecha de embarazo ectopico,
- antecedentes de sangrados anormales, o que estén tomando anti-coagulantes
- síntomas de inestabilidad hemodinámica o shock.
- coagulopatías.
- sospecha de embarazo ectópico, embarazo ectópico confirmado o masa anexial no diagnosticada.
- Restos de embarazo molar (Debe preferirse aspiración intrauterina y curetaje)

VÍAS Y DOSIS SUGERIDOS

Se ha utilizado la vía oral en forma de tabletas o de soluciones disueltas en agua, la vaginal, la combinación de ambas y la sublingual sin que sea posible hasta ahora precisar si una es más efectiva que las otras en el tratamiento del aborto incompleto. La vía rectal no ha sido investigada con esta indicación, pero sí en el del tratamiento de la úlcera péptica (14) y en la hemorragia post-parto (Ver capítulo VI, Hemorragia Post-parto de este Manual).

También se describen muchas formas de dosificar el misoprostol para este fin. Se han usado dosis que de 400, 600 y 800 mcg por cualquiera de estas vías, sea en dosis única o repetida hasta 3 veces, a intervalos tan cortos como cada 4 horas hasta tan largos como 48 horas (14; 15). Cualquiera de las vías demuestra ser efectiva por si sola, en tanto haya sido bien dosificada y administrada la droga (16; 17).

TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO

Como se puede verificar en la tabla 1, la tasa de éxito, definida como vaciamiento uterino completo dispensando el curetaje o aspiración, parece depender más del tiempo de espera para obtener el efecto que de la dosis o vía de administración.

Autor	Via	Dosis	Veces	Interv	T' obser.	Exito	n
1	Oral	400	1	-	12 hrs	13%	23
2	Oral	400	4	4 hrs	24 hrs	51%	321
3	Vag	800	1	-	8-10 hrs	93%	14
4	Oral	800	2	4 hrs	24 hrs	64%	103
4	Vag	800	2	4 hrs	24 hrs	61%	195
5	Vag	400	1	-	8 dias	90%	31
6	Vag	600	2	24 hrs	7 dias	100%	07
7	Vag	400	3	48 hrs	15 dias	100%	5

(1. de Jonge et al; (2) Chung et al; (3) Demetrioulis et al ; (4) Pang et al ; (5) Gronlund et al ; (6) Bagratee et al ; (7) Ngai et al)

COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

La principal complicación es la hemorragia durante el período de tratamiento. Seleccionando adecuadamente las candidatas a tratamiento farmacológico del aborto incompleto esta complicación parece ser muy poco frecuente, sin embargo los estudios han encontrado que la pérdida total de sangre parece ser un poco mayor con el uso del tratamiento medico que cuando se practica la evacuación inmediata del útero muy poco frecuente, sin embargo los estudios han encontrado que la pérdida total de sangre parece ser un poco mayor con el uso del tratamiento farmacológico que cuando se practica la evacuación inmediata del útero (13,18). En compensación, se elimina la posibilidad de lesiones traumáticas y el total de complicaciones parece ser menor con el tratamiento con misoprostol que con el tratamiento quirúrgico (19,20). Una complicación rara pero ya descrita es la hipertermia severa (14) Autores con experiencia han advertido sobre este riesgo cuando se usa la via oral o sub-lingual en dosis excesivas o a intervalos muy cortos (21).

Los efectos indeseados más comunes son náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Menos frecuentemente puede provocar hipotensión, fiebre, escalofríos y temblor. Las investigaciones muestran que la aparición de estos síntomas ocurre con mas frecuencia cuando se utiliza la vía oral sobretodo si las tabletas son administradas disueltas en agua, o por vía sublingual y son menos frecuentes cuando se usa la vía vaginal (22).

Autor	Vía	Dosis unitaria	Dosis en 24h	Nausea %	Vomito %	Diarrea %	Dolor %	Hemorragia %
1	vag.	600	600	34,6	15,4	21,2	86,5	-
2	vag	800	800	15,0	7,5	-	15	10
3	vag	400	400	45,5	23,3	13,3	36,7	3,3
4	vag	800	800	-	13	38	-	-
4	oral	400	400	-	30	50	-	-

(1) Bagratee et al; (2) Demetroulis et al; (3)Ngai et al; (4) Crenin et al.

En resumen, la administración oral tiene un efecto más rápido y es tan eficiente como la vaginal, pero al parecer con mayor sintomatología indeseada. La vía sublingual, que ha sido poco estudiada, y menos con esta indicación, puede ser una excelente opción, por la comodidad de su ingreso al organismo, por la velocidad en que se alcanza su nivel en plasma y por su poderoso efecto uterotónico (14). Es probable, sin embargo, que también se acompañe de mayor frecuencia de efectos secundarios que cuando el misoprostol es administrado por la vía vaginal (14).

PRECAUCIONES

Es importante mencionar que hasta ahora el uso de misoprostol para tratamiento del aborto incompleto no está aprobado en ningún país y por lo tanto continúa siendo experimental. Más aún, la FDA recién sancionó la validez de la utilización de la droga para uso obstétrico en abril del 2002, 14 años después de su admisión como medicamento para el tratamiento de la úlcera gástrica. Además, a diferencia de su uso en la inducción del parto o de aborto terapéutico, no hay gran experiencia con el uso de misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto.

Basado en esas consideraciones su uso con esta indicación debe ser con un protocolo de investigación clínica debidamente aprobado por el Comité de ética correspondiente y con consentimiento informado de cada una de las pacientes tratadas. Debido a que parece haber mayor pérdida de sangre que cuando se realiza la evacuación inmediata, debe verificarse que la mujer no presente anemia, y debe ofrecerse la posibilidad de esa evacuación, por AMEU o curetage en cualquier momento en que la paciente lo precise o lo solicite

Cada Servicio, Cátedra, Investigador o Médico Tratante, debe hacer su propia experiencia, si es posible mediante trabajos colaborativos, multicéntricos, aleatorizados, buscando la mejor vía para la administración del medicamento, sus dosis y los menores efectos adversos. Se recomienda que estos protocolos establezcan criterios para la suspensión del tratamiento dentro de un plazo prudente después de su inicio o en cualquier momento si comienza una hemorragia importante y se valora que la medicación no ha logrado el resultado esperado, debiéndose recurrir a un procedimiento quirúrgico.

SEGUIMIENTO

Se deben respetar los parámetros clínicos que han guiado a través de los tiempos el resultado de la evacuación uterina con los métodos convencionales, desaparición de la hemorragia, ausencia de signos de infección, desaparición del dolor. En los lugares donde este disponible, la ecografía vaginal a los 7 a 10 días después del inicio del tratamiento permitirá la comprobación fehaciente de la total evacuación del contenido uterino.

PREGUNTA

Se puede usar también el misoprostol en casos de aborto retenido de primer trimestre?

RESPUESTA:

La mayor parte de las publicaciones colocan juntos el aborto incompleto y el aborto retenido del primer trimestre incluyendo "huevo ciego". Cuando los trabajos separan los dos grupos, la diferencia en los resultados es pequeña, por lo que por ahora podemos decir que lo que está en este capítulo se aplica también a aborto retenido del primer trimestre (23)

Referencias bibliograficas

1. WHO – World Health Organization – Glossary of Terms. World Health Organization, 2003. 3pp – disponible online: http://www.who.int/reproductive-health/publications/interagency_manual_on_RH_in_refugee_situations/a3.pdf
2. Blumenthal PD. Abortion: epidemiology, safety, and technique. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992 Aug; 4(4):506-12
3. Otaño Lucas en Gadow y Fiorillo “Obstetricia en Esquemas” Ed. El Ateneo. Buenos Aires 2004. pag. 206.
4. Rees H, Katzenellenbogen J, Shabodien R et al. The epidemiology of incomplete abortion in South Africa. An incomplete Abortion Reference Group. *S Afr med J.* 1997 Apr; 87(4):417-8.
5. Ballagh SA, Harris HA, Demasio K. Is curettage needed for uncomplicated incomplete spontaneous abortion? *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov; 179(5):1279-82.
6. Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod* 1998 Dec; 13(12):3347-50.
7. Forna F, Gulmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1):CD001993.
8. Chung TK, Cheung LP, Lau WC, Haines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion: a medical approach to management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994 Aug; 34(4):432-6
9. Kay BJ, Katzenellenbogen J, Fawcus S, Abdool Karim S. An analysis of the cost of incomplete abortion to the public health sector in South Africa--1994. *S Afr Med J.* 1997 Apr; 87(4):442-7.
10. Coughlin LB, Roberts D, Haddad NG, Long A. Medical management of first trimester incomplete miscarriage using misoprostol. *J Obstet Gynaecol.* 2004 Jan; 24(1):67-8.
11. Iffy-Kaminetzky “Obstetricia y Perinatología”. Editorial Panamericana, 1985, p. 595.

12. Hellman LM y Pritchard JA "Williams Obstetricia" Salvat Editores, 1975, p. 442.
13. Henshaw RC, Cooper K, el -Refaey H, et al. Medical management of miscarriage: non-surgical uterine evacuación of incomplete and inevitable spontaneous abortion. *BMJ* 1993; 306:894-5.
14. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. misoprostol: A Quarter Century of Use, Abuse, and Creative Misuse. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(2):128-140.
15. Chong YS, Chua S, Shen L, Arulkumaran S. Does the route of administration of misoprostol make a difference? The uterotonic effect and side effects of misoprostol given by different routes after vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Apr 15;113(2):191-8.
16. Pang MW, Lee TS, and Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod.* 2001 Nov; 16(11):2283-7.
17. Phupong V, Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Sriyirojana N, Blanchard K, Winikoff B. Comparative study between single dose 600 microg and repeated dose of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Contraception.* 2004 Oct; 70(4):307-11.
18. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16(7):1493-6.
19. Graziosi GC, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Sep; 86(3):337-46
20. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol.* 2004 Jul;104(1):174-85.
21. Chong YS, Chua S, Arulkumaran S. Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy: safety concerns. *Hum Reprod* 2002; 17(10): 2777.
22. Creinin MD, Moyer R, Guido R. misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 768-772.
23. Tang OS, Lau WNT, Ng EHY, Lee SWH, Ho PC. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal and sublingual misoprostol in the

management of first trimester silent miscarriages. *Human Reproduction* 2003; 18: 176-81.

24. Bagratee JS, Khullar V, Regan L, Moodley J, Kagoro H. A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2004 Feb;19(2):266-71.

25. de Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *British Medical Journal* 1995 Sep 9; 311(7006):662.

26. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod*. 2001 Feb; 16(2):365-9.

27. Gronlund A, Gronlund L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidegaard O. Management of missed abortion: comparison of medical treatment with either mifepristone + misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. A multi-center trial in Copenhagen county, Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Nov; 81(11):1060-5.

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

Dado el conocido efecto del misoprostol sobre la contractilidad uterina, llegando a provocar hipertensión y polisistolía, resulta lógico pensar que también podría ser útil para conseguir la retracción uterina, sea para prevenir o para tratar la hemorragia post-parto causada por hipotonía uterina. Sin embargo los estudios publicados hasta la fecha no permiten recomendar el uso del misoprostol con estas indicaciones, porque no han mostrado ventajas sobre ningún tratamiento o placebo, o porque no hay suficientes evidencias de que sea útil con estas indicaciones. Por lo tanto, **NO** recomendamos el uso rutinario del misoprostol en la hemorragia post-parto. Presentamos un resumen de los límites de su aplicación en estos casos y en anexo, una revisión más amplia de la literatura sobre este asunto.

1. PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

La hemorragia posparto es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo. La evidencia actual sugiere que el manejo activo del tercer periodo del parto mediante la administración de un oxitócico durante o inmediatamente después del parto, la ligadura y corte temprano del cordón umbilical y la tracción controlada de este para la expulsión de la placenta disminuye la incidencia de la hemorragia posparto,

alumbramiento prolongado, necesidad de transfusión sanguínea y anemia materna cuando se lo compara con el manejo expectante, definido como una política de “no intervención” que permite la expulsión espontánea de la placenta (1).

La propuesta de usar el misoprostol como alternativa a la ocitocina se basa en que estimula la contracción uterina en forma rápida y fuerte. Además, tiene un excelente perfil de seguridad, es estable en climas cálidos y es de bajo costo (2).

A partir del estudio de El-Refaey y col, en 1996 (3), se realizaron varias investigaciones clínicas destacándose el estudio aleatorizado multicéntrico a gran escala, con enmascaramiento doble ciego, que incluyó 18.530 mujeres, coordinado Organización Mundial de la Salud (OMS) (4). El análisis de todos estos estudios se incluye en el ANEXO I de este manual. Revela que el misoprostol hasta ahora no se ha demostrado tan útil con esta indicación como se esperaba y permite las siguientes recomendaciones.

INDICACIONES

El misoprostol **no debe reemplazar** los útero-tónicos inyectables en hospitales y clínicas que utilicen en forma rutinaria el manejo activo del alumbramiento.

El uso de útero-tónicos inyectables (oxitocina intravenosa o intramuscular o preparaciones de ergometrina) como parte del manejo activo del tercer periodo del parto es más efectivo que el misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto. El misoprostol se asocia con mayor riesgo de efectos colaterales relacionados con las prostaglandinas.

Sin embargo, en muchos lugares del mundo, especialmente en países menos desarrollados, los oxitócicos no son fácilmente disponibles y muchos de los partos ocurren en casa. En esos ambientes el misoprostol que no requiere refrigeración y se administra oralmente, representa una intervención profiláctica razonable para la prevención de la hemorragia posparto.

Por lo tanto el misoprostol estaría indicado como parte del manejo activo del alumbramiento para la prevención de la hemorragia posparto **solamente** en lugares donde no hay disponibilidad de útero-tónicos inyectables o donde existen problemas para su almacenamiento o administración (5,6).

CONTRAINDICACIONES

En el momento actual el misoprostol sólo debe administrarse en lugares donde hay fácil acceso a ocitocina. Si se usa en el contexto de una investigación, no debe utilizarse en mujeres con hipersensibilidad conocida al medicamento u otras prostaglandinas.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

De preferencia por la vía oral en dosis única de 600 mcg. En mujeres que no pueden ingerir el misoprostol, este puede administrarse en forma rectal aplicando directamente 600 µg o como micro-enema disolviendo 600 µg en 5 ml de solución salina.

COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

La principal complicación es la incapacidad de prevenir la hemorragia post-parto. Por las informaciones disponibles hasta ahora no es posible

confiar que el misoprostol oral en la dosis propuesta sea totalmente eficaz en la prevención de pérdidas de 1.000 ml o más de sangre.

Usado con esta indicación los efectos adversos más comunes son temblor, temperatura corporal ≥ 38 °C, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, estreñimiento, vértigo.

PRECAUCIONES

Excepto en las condiciones extremas descritas arriba, en que no haya otra posibilidad de tratamiento, el uso de misoprostol en la prevención de la hemorragia post-parto debe considerarse experimental, y por lo tanto requiere de un protocolo de investigación aprobado por un Comité de Ética y cada usuaria debe leer un término de consentimiento informado y concordar voluntariamente en participar en la investigación. Además deben existir condiciones de ofrecer tratamiento alternativo y transfusión sanguínea en caso de no obtenerse el efecto esperado.

2. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

ANTECEDENTES

La hemorragia posparto puede ocurrir a pesar del uso del manejo activo del alumbramiento, requiriendo de terapia útero-tónica con oxitocina y/o ergometrina.

Desde que en 1998, O'Brien y col. (7) reportaron la administración exitosa de 1000 mcg de misoprostol intrarrectal en 14 mujeres con hemorragia posparto refractaria al tratamiento con oxitocina, ergometrina o ambas, se publicaron cinco estudios observacionales no controlados adicionales utilizando entre 200 y 1.000 mcg, por vía rectal, oral e intrauterina, relatando resultados favorables (8-12).

Una investigación clínica aleatorizada mostró mejores resultados con misoprostol rectal, 800 mcg que ocitocina endovenosa (13), pero otro estudio clínico aleatorizado controlada con placebo no mostró diferencias entre el uso de una combinación de 200 mcg de misoprostol vía oral mas 400 mcg vía sublingual y 400 mcg vía rectal versus ocitocina.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

En el momento actual, Febrero de 2005, no existe la evidencia suficiente que permita recomendar el uso de misoprostol en el tratamiento de la hemorragia posparto. Por lo tanto el misoprostol podría usarse **solamente** en lugares donde no hay disponibilidad de útero-tónicos inyectables.

En vista que el misoprostol tiene un potencial considerable de disminuir la mortalidad maternal por hemorragia posparto, principalmente en países menos desarrollados, existe una necesidad urgente de realizar investigaciones clínicas aleatorizadas que evalúen su eficacia y seguridad antes de recomendar su uso rutinario en el tratamiento de la hemorragia posparto. Los futuros estudios deben tener tamaño de muestra adecuado, involucrar mujeres con hemorragia posparto severa y evaluar las vías de administración y dosis apropiadas.

Referencias

1. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S, Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons , Ltd., Issue 4, 2004.
2. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
3. el-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. misoprostol for third stage of labour. *Lancet*. 1996 May 4; 347(9010):1257.
4. Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001 Sep 1; 358(9283): 689-95.
5. Kodkany BS, Derman RJ, Goudar SS, et al. Initiating a novel therapy in preventing postpartum hemorrhage in rural India: a joint collaboration between the United States and India. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49:91-6.
6. Potts M, Campbell M. Three meetings and fewer funerals--misoprostol in postpartum haemorrhage. *Lancet* 2004; 364:1110-1.
7. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH: Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 212-4.
8. Ozan H, Bilgin T, Ozsarac N, Ozerkan RK, Cengiz C: misoprostol in uterine atony: a report of 2 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27:221-2.
9. Adekanmi OA, Purmessur S, Edwards G, Barrington JW. Intrauterine misoprostol for the treatment of severe recurrent atonic secondary postpartum haemorrhage. *BJOG* 2001; 108:541-2.
10. Abdel-Aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A: Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72:75-6.
11. Shojai R, Piechon L, d'Ercole C, Boubli L, Ponties JE. Rectal administration of misoprostol for delivery induced hemorrhage. Preliminary study. *J Gynecol Obstet Reprod Biol* 2001; 30:572-5.

12. Oboro VO, Tabowei TO, Bosah JO: Intrauterine misoprostol for refractory postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80:67-8.
13. Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H, Moodley J, Rodeck CH. A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 835-9.

ANEXO

USO DE MISOPROSTOL EN LA HEMORRAGIA POSPARTO *Agustín Conde-Agudelo, MD, MPH*

USO DE MISOPROSTOL EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

Antecedentes

La hemorragia posparto es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo. La evidencia actual sugiere que el manejo activo del tercer periodo del parto mediante la administración de un oxitócico durante o inmediatamente después del parto, la ligadura y corte temprano del cordón umbilical y la tracción controlada de este para la expulsión de la placenta disminuye la incidencia de la hemorragia posparto, alumbramiento prolongado, necesidad de transfusión sanguínea y anemia materna cuando se lo compara con el manejo expectante, definido como una política de “no intervención” que permite la expulsión espontánea de la placenta. [1] Tradicionalmente, la oxitocina y los derivados del ergot en forma inyectable han sido usados como agentes útero-tónicos para la prevención de la hemorragia posparto. Sin embargo, los derivados del ergot tienen la desventaja de tener que conservarse refrigerados a una temperatura constante por ser inestables en climas tropicales, [2] y asociarse con un mayor riesgo de efectos colaterales maternos tales como náuseas, vómitos y elevación de la presión arterial. [1]

El misoprostol, análogo de la prostaglandina E1 que originalmente fue desarrollado para la prevención de las úlceras pépticas inducidas por anti-inflamatorios no esteroideos, estimula la contracción uterina en forma

rápida y fuerte. Además, tiene un excelente perfil de seguridad, es estable en climas cálidos y es de bajo costo. [3] Los efectos del misoprostol sobre la contractilidad uterina han sido estudiados en el embarazo temprano y al término. En 1996, El-Refaey y col, [4] en un estudio prospectivo no controlado, reportaron por primera vez el uso de misoprostol como agente útero-tónico en la prevención de la hemorragia posparto. Tomando como base este reporte inicial, se realizaron varias investigaciones clínicas aleatorizadas con tamaños muestrales relativamente pequeños que compararon el misoprostol con placebo y con oxitocina-ergometrina. Los resultados alentadores de estos estudios iniciales llevaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a realizar un estudio aleatorizado multicéntrico a gran escala, con enmascaramiento doble ciego, que incluyó 18.530 mujeres y comparó el misoprostol oral y la oxitocina (intravenosa o intramuscular) en el manejo activo del tercer periodo del parto. [5] Los resultados de este gran estudio mostraron que las mujeres que habían sido asignadas al grupo misoprostol tuvieron mayor probabilidad de presentar hemorragia posparto >1000 ml (riesgo relativo [RR] 1.39; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.19-1.63), hemorragia posparto >500 ml (RR 1.44; IC 95%, 1.35-1.54) y requerimiento de útero-tónicos adicionales (RR 1.40; IC 95%, 1.29-1.51) que las mujeres asignadas al grupo oxitocina. La diferencia global cruda en la tasa de hemorragia posparto >1000 ml entre el grupo misoprostol y el grupo oxitocina fue 1.1% (4% versus 2.9%). Sin embargo, una menor proporción de mujeres en el grupo misoprostol requirió transfusión sanguínea posparto (RR 0.74; IC 95%, 0.55-1.01). Con respecto a los efectos colaterales, el uso de misoprostol fue asociado con una tasa significativamente mayor de escalofrío, temperatura corporal >38 °C y efectos relacionados con las prostaglandinas tales como náuseas, vómito y diarrea. Los autores concluyeron que la administración intravenosa o

intramuscular de 10 unidades de oxitocina era preferible a la administración oral de 600 µg de misoprostol en el manejo activo del alumbramiento intrahospitalario. Es posible que el mayor tiempo requerido para alcanzar los niveles séricos máximos de misoprostol (20–30 minutos versus 3 minutos de la oxitocina) explique el mayor riesgo de pérdida sanguínea asociado con el uso de misoprostol.

Las recomendaciones y guías clínicas que ayudan a los clínicos y a los pacientes en la toma de decisiones acerca del tratamiento apropiado para una condición específica requiere considerar el balance entre los beneficios y los potenciales peligros de la intervención, la calidad de la evidencia, y la traslación de la evidencia a circunstancias específicas. Es también importante considerar los costos de la intervención, las necesidades individuales de los pacientes y los recursos y limitaciones de la institución prestadora de los servicios de salud antes de hacer una recomendación. El nivel de evidencia más alto para estudios de eficacia o efectividad lo constituyen las revisiones sistemáticas o meta-análisis de investigaciones clínicas aleatorizadas de alta calidad metodológica (Nivel Ia). [6] El siguiente nivel de evidencia es aquel obtenido a partir de al menos una investigación clínica aleatorizada de alta calidad metodológica (Nivel Ib). A continuación se realizara una recopilación de la última revisión sistemática del uso de misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto publicada por la Biblioteca Cochrane [7].

El objetivo de la revisión fue evaluar los efectos del uso profiláctico del misoprostol y otras prostaglandinas en el tercer periodo del parto para lo cual se seleccionaron estudios clínicos aleatorizados o cuasi aleatorizados que compararan una prostaglandina con otro agente útero-tónico o con no útero-tónico profiláctico (nada o placebo) como parte del manejo del alumbramiento. Un total de 24 estudios clínicos aleatorizados

(33.242 mujeres) fueron incluidos. Las comparaciones realizadas fueron las siguientes:

1) misoprostol oral versus ningún útero-tónico/placebo

Dos estudios utilizaron 400 µg y cuatro utilizaron dosis de 600 µg de misoprostol oral. Los resultados son de difícil interpretación dada la heterogeneidad existente entre dichos estudios. Comparado con el placebo o no tratamiento, el misoprostol administrado en cualquiera de las dos dosis fue igual o menos efectivo para la prevención de la hemorragia posparto. El misoprostol fue asociado significativamente con una proporción mas alta de vomito, temblor y pirexia que el uso de placebo. Estos efectos fueron relacionados con la dosis y consistentes a través de los estudios. Los resultados principales se muestran en la Tabla 1.

2) misoprostol oral versus útero tónico inyectable

Esta sección de la revisión sistemática incluyó siete estudios que utilizaron una dosis de 600 µg de misoprostol oral, cinco que utilizaron 400 µg, dos que utilizaron 500 µg y uno que utilizo 50 µg de misoprostol sublingual. Vale la pena mencionar que los resultados de esta comparación fueron dominados por el gran tamaño muestral del estudio de la OMS mencionado previamente. Globalmente, la administración de misoprostol oral (600 µg) mostró una mayor proporción de pérdida de sangre ≥ 1.000 ml ó ≥ 500 ml con significancia clínica y estadística, en comparación con los útero-tónicos convencionales inyectables. Igualmente, el uso de 400 µg de misoprostol se asoció con un incremento significativo de hemorragia posparto ≥ 500 ml y con un incremento no significativo de hemorragia posparto ≥ 1.000 ml. Además, el misoprostol se asoció con aumento de la pérdida de sangre en el alumbramiento

(diferencia de medias ponderada: 10.2 ml; IC 95%: 7.2-13.2 ml para 600 µg y 16.3 ml [1.6-31.0 ml] para 400 µg) y con incremento en el uso adicional de útero-tónicos (Tabla 2). Los temblores y el aumento de la temperatura corporal (> 38 grados C) son los principales efectos secundarios del misoprostol y se relacionan con la dosis administrada.

3) misoprostol rectal versus útero-tónico inyectable

Cuatro estudios compararon misoprostol rectal (tres utilizaron 400 µg y uno utilizó 600 µg) con ergometrina-oxitocina intramuscular u oxitocina 10 UI intramuscular. En general, el bajo número de eventos (hemorragia, uso adicional de útero-tónicos, efectos adversos) hacen que los resultados de esta comparación no sean altamente confiables. Aunque hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de hemorragia posparto en las mujeres que usaron misoprostol rectal, los resultados no fueron estadísticamente significativos. El uso de misoprostol rectal se asoció con un incremento significativo de temblores y pirexia.

Resultados similares a la revisión de la Biblioteca Cochrane fueron obtenidos en dos revisiones sistemáticas realizadas por otros autores en los años 2003 y 2004. [8,9]

Implicaciones para la práctica

De acuerdo con las revisiones sistemáticas y meta-análisis, que incluyeron investigaciones clínicas aleatorizadas de alta calidad metodológica (Nivel de evidencia Ia), el uso de útero-tónicos inyectables (oxitocina intravenosa o intramuscular o preparaciones de ergometrina) como parte del manejo activo del tercer periodo del parto es más efectivo que el misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto. El misoprostol se asocia con aumento en el riesgo de hemorragia posparto y con el uso adicional de útero-tónicos. Además, se asocia con mayor riesgo de efectos colaterales

relacionados con las prostaglandinas. Considerando que la tasa observada de efectos colaterales es alta y que estos pueden presentarse hasta 12 horas después de su administración, [10] es poco probable que dosis más altas de misoprostol oral puedan ser evaluadas para la prevención rutinaria de hemorragia posparto en mujeres sanas. Por lo tanto, el misoprostol no debe reemplazar los útero-tónicos inyectables en hospitales y clínicas que utilicen en forma rutinaria el manejo activo del alumbramiento.

Sin embargo, la situación en muchos lugares del mundo, especialmente en países menos desarrollados, es muy diferente a las condiciones ideales de los estudios clínicos aleatorizados porque los oxitócicos no son fácilmente disponibles por problemas en su almacenamiento o por falta de equipos para la administración parenteral. Además, muchos de los partos en estos países ocurren en casa. En contraste, el misoprostol no requiere refrigeración, se administra oralmente y en muchos países es más barato que los útero-tónicos inyectables. Así, en lugares donde los oxitócicos inyectables no son disponibles fácilmente o donde existen problemas para su almacenamiento o administración parenteral, el misoprostol oral representa una intervención profiláctica razonable para la prevención de la hemorragia posparto. Actualmente, en la India se está llevando a cabo un estudio de administración de misoprostol por parte de comadronas a mujeres cuyo parto ocurre en casa o en centros asistenciales con dotación mínima. [11] Además, existen reportes provenientes de Indonesia donde las parturientas se auto-administran misoprostol tan pronto como el niño nace [12]

Indicaciones

El misoprostol puede ser utilizado como parte del manejo activo del alumbramiento para la prevención de la hemorragia posparto en lugares donde la administración de útero-tónicos inyectables es problemática.

Contraindicaciones

El misoprostol no debe administrarse a mujeres con hipersensibilidad conocida al medicamento u otras prostaglandinas.

Advertencias y precauciones

No administrar misoprostol a madres que están lactando porque puede causar diarrea en los lactantes.

Dosis y vías de administración

600 µg vía oral en dosis única. En mujeres que no pueden ingerir el misoprostol, este puede administrarse en forma rectal aplicando directamente 600 µg o como micro-enema disolviendo 600 µg en 5 ml de solución salina.

Reacciones adversas

Los efectos adversos mas comunes son temblor, temperatura corporal ≥ 38 °C, diarrea, dolor abdominal, nausea, vomito, cefalea, estreñimiento, vértigo.

Farmacocinética

El misoprostol es rápidamente absorbido en el tracto gastrontestinal después que se administra por vía oral, detectándose en el plasma a los 2 minutos y alcanzando su máximo nivel a los 20 minutos. [13] Cuando se lo administra por vía rectal, el nivel sérico máximo es inferior al reportado con la vía oral y, en promedio, es alcanzado 23 minutos mas tarde. [14] En general, la vía oral tiene la captacion mas rapida pero la mas corta duracion y la vía rectal tiene captación mas lenta pero la duracion del efecto es mas prolongada. Algunos autores han encontrado que la vía sublingual tiene captación rapida, duracion prolongada y mayor biodisponibilidad.

USO DE MISOPROSTOL EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

Antecedentes

La hemorragia posparto puede ocurrir a pesar del uso del manejo activo del alumbramiento. Un aspecto crucial del manejo de la hemorragia posparto es la terapia útero-tónica siendo la oxitocina y/o la ergometrina los fármacos más utilizados. En 1998, O'Brien y col. [15] reportaron que la administración intrarrectal de 1000 µg de misoprostol en 14 mujeres con hemorragia posparto refractaria al tratamiento con oxitocina, ergometrina o ambas, produjo contracción sostenida del útero dentro de los tres minutos siguientes a la administración con una eficacia de 100% en el control de la hemorragia. Después de este reporte preliminar, se publicaron cinco estudios observacionales adicionales. [16-20] Los resultados de los seis estudios observacionales no controlados publicados hasta la fecha pueden resumirse de la siguiente manera: 41 mujeres tratadas con misoprostol 1000 µg rectal (32 mujeres), 200 µg rectal (5 mujeres), 200 µg vía oral repetidos 2 horas después (2 mujeres) y 800 µg intrauterino (2 mujeres). En 39 de las 41 mujeres (95%) el misoprostol controló la hemorragia.

En 2001, Adekanmi y col. [17] reportaron el uso exitoso de 800 µg de misoprostol insertado dentro de la cavidad uterina en una mujer con hemorragia uterina posparto severa recurrente. Los autores sugirieron que el uso de misoprostol intrauterino debería ser considerado en mujeres con hemorragia uterina intratable antes de ser llevada a histerectomía. En este mismo año, Lokugamage y col. [21] publicaron los resultados de una investigación clínica aleatorizada con enmascaramiento simple que comparó el uso de Syntometrina intramuscular más oxitocina intravenosa

(n=32) versus 800 µg de misoprostol rectal (n=32) para el tratamiento de la hemorragia posparto secundaria a hipotonía uterina en un hospital universitario de Sudáfrica. La medida de resultado primaria fue la cesación subjetiva de la hemorragia dentro de los 20 minutos siguientes a la administración del tratamiento. Comparado con la combinación syntometrina-oxitocina, la administración rectal de misoprostol mostró una reducción estadísticamente significativa en el número de mujeres que continuaron sangrando después de 20 minutos de administrado el tratamiento (6% versus 34%; RR, 0.18; IC 95%, 0.04-0.67). Además, 2 horas después de la administración, el grupo misoprostol tuvo contracción uterina mas fuerte que la combinación syntometrina-oxitocina. Este estudio, sin embargo, no tuvo el poder estadístico necesario para evaluar los efectos de misoprostol rectal sobre la morbilidad materna o tasas de histerectomía.

En Agosto de 2004, Hofmeyr y col.[22] publicaron los resultados de una investigación clínica aleatorizada realizada en Sudáfrica con doble enmascaramiento y controlada con placebo cuyo objetivo fue determinar los efectos colaterales y la efectividad de altas dosis de misoprostol para el tratamiento de la hemorragia posparto. Doscientos cuarenta y cuatro mujeres que habían recibido manejo activo rutinario del alumbramiento con oxitocina o syntometrina y con sangrado posparto “mayor al usual” relacionado con hipotonía uterina participaron en el estudio. Todas las mujeres recibieron el tratamiento usual con líquidos intravenosos y útero-tónicos. Posteriormente, fueron asignadas al grupo misoprostol (una combinación de 200 µg vía oral mas 400 µg vía sublingual y 400 µg vía rectal) o a placebos similares. Seis mujeres fueron excluidas por desconocerse el grupo al cual habían sido asignadas. En el grupo

misoprostol hubo una tendencia hacia la reducción de hemorragia ≥ 500 ml una hora después del ingreso al estudio (6/117 versus 11/120, RR 0.56; IC 95%, 0.21-1.46). No hubo diferencias estadísticamente significativas en pérdida promedio de sangre, niveles de hemoglobina < 6 g/dl o transfusión sanguínea un día después del parto. En las mujeres asignadas al grupo misoprostol hubo mayor riesgo de temblor (63/116 versus 30/118; RR 2.14; IC 95%, 1.50-3.04) y pirexia $> 38.5^{\circ}\text{C}$ (11/114 versus 2/118; RR 5.69; IC 95%, 1.29-25). En el grupo misoprostol se practicó histerectomía a tres mujeres de las cuales murió una. Adicionalmente, dos mujeres murieron en este grupo. No ocurrieron muertes maternas o histerectomías en el grupo placebo. En conclusión, este estudio no confirmó los efectos benéficos del misoprostol en el tratamiento de la hemorragia posparto reportado en estudios observacionales previos. Algunos problemas metodológicos relacionados con este estudio deben ser mencionados. El hecho que uno de los criterios de inclusión fuera definido en forma no precisa como “sangrado mayor al esperado” y que las mujeres fueran capaces de recibir información detallada acerca del estudio y firmar consentimiento informado podría haber causado una selección de mujeres con casos menos severos. Además, el estudio tuvo bajo poder estadístico para detectar una reducción estadísticamente significativa en las medidas de resultado primaria.

A finales de 2004, Walraven y col. [23] reportaron los resultados de una investigación clínica aleatorizada que comparó la administración de una combinación de 200 μg vía oral y 400 μg vía sublingual de misoprostol con placebo en el tratamiento de la hemorragia posparto en adición al tratamiento de rutina. Un total de 160 mujeres con parto vaginal, antecedente de manejo activo del alumbramiento con

útero-tónicos, hemorragia ≥ 500 ml e hipotonía uterina como posible factor etiológico fueron incluidas en el estudio. La pérdida de sangre adicional promedio fue 325 ml (IC 95% 265-384 ml) con misoprostol y 410 ml (IC 95%, 323-498 ml) con placebo.

Implicaciones para la práctica

En el momento actual, Febrero de 2005, no existe la evidencia suficiente que permita recomendar el uso de misoprostol en el tratamiento de la hemorragia posparto. En vista que el misoprostol tiene un potencial considerable de disminuir la mortalidad maternal por hemorragia posparto, principalmente en países menos desarrollados, existe una necesidad urgente de realizar investigaciones clínicas aleatorizadas que evalúen su eficacia y seguridad antes de recomendar su uso rutinario en el tratamiento de la hemorragia posparto. Los futuros estudios deben tener tamaño muestral adecuado, involucrar mujeres con hemorragia posparto severa y evaluar las vías de administración y dosis apropiadas.

Referencias bibliográficas

[1] Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S, Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester , UK: John Wiley & Sons , Ltd.

[2] Hogerzeil HV, Walker GJA. Instability of metylergometrina in tropical climates: An overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:25-9.

[3] Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38-47.

[4] el-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. misoprostol for third stage of labour. *Lancet*. 1996 May 4;347(9010):1257.

[5] Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*. 2001 Sep 1;358(9283):689-95.

- [6] Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Levels of evidence and grades of recommendations. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. www.cebm.net/levels_of_evidence.asp (accessed 31 January 2005).
- [7] Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum Haemorrhage. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Chichester , UK: John Wiley & Sons , Ltd.
- [8] Joy SD, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. misoprostol use during the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;82:143-52.
- [9] Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16:143-50.
- [10] Lumbiganon P, Villar J, Piaggio G, Gülmezoglu AM, Adetoro L, Carroli G. Side-effects of oral misoprostol during the first 24 hours after administration in the third stage of labour. *BJOG* 2002;109:1222-6.
- [11] Kodkany BS, Derman RJ, Goudar SS, et al. Initiating a novel therapy in preventing postpartum hemorrhage in rural India: a joint collaboration between the United States and India. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49:91-6.
- [12] Potts M, Campbell M. Three meetings and fewer funerals--misoprostol in postpartum haemorrhage. *Lancet* 2004;364:1110-1.
- [13] Abdel-Aleem H, Villar J, Gulmezoglu AM, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, Watzer B: The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrums after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;4419:1-4.
- [14] Khan RU, El-Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:968-74.
- [15] O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH: Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998;92:212-4.
- [16] Ozan H, Bilgin T, Ozsarac N, Ozerkan RK, Cengiz C: misoprostol in uterine atony: a report of 2 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:221-2.
- [17] Adekanmi OA, Purmessur S, Edwards G, Barrington JW. Intrauterine misoprostol for the treatment of severe recurrent atonic secondary postpartum haemorrhage. *BJOG* 2001;108:541-2.
- [18] Abdel-aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A: Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:75-6.
- [19] Shojai R, Piechon L, d'Ercole C, Boubli L, Ponties JE: [Rectal administration of misoprostol for delivery induced hemorrhage. Preliminary study] (French). *J Gynecol Obstet Reprod Biol* 2001;30:572-5.

[20] Oboro VO, Tabowei TO, Bosah JO: Intrauterine misoprostol for refractory postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2003;80:67-8.

[21] Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H, Moodley J, Rodeck CH. A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:835-9.

[22] Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, et al. misoprostol for treating postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial [ISRCTN72263357]. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:16.

[23] Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo randomised controlled trial. *BJOG* 2004;111:1014-7.

Tabla 1. Meta-análisis de misoprostol oral versus ningún útero-tónico/placebo

Resultado	No. de estudios	misoprostol n/N	Placebo n/N	RR (IC 95%)
Hemorragia posparto >500 ml 600 µg	3	54/217	65/254	0.98 (0.72-1.33)
Uso adicional de útero-tónicos 600 µg	3	79/531	90/534	0.89 (0.67-1.17)
400 µg	2	49/450	56/450	0.88 (0.61-1.26)
Transfusión sanguínea 600 µg	2	1/499	3/500	0.43 (0.06-2.90)
400 µg	2	1/450	2/450	0.60 (0.08-4.52)
Remoción manual de placenta 600 µg	2	4/500	3/500	1.33 (0.30-5.93)
400 µg	2	1/450	3/450	0.43 (0.06-2.89)
Alumbramiento >30 minutos 600 µg	2	9/499	5/500	1.80 (0.61-5.34)
400 µg	2	9/450	4/450	2.25 (0.70-7.26)
Nauseas 600 µg	2	6/499	1/499	4.33 (0.74-25.46)
400 µg	1	1/199	0/199	3.00 (0.12-73.21)
Vómito 600 µg	2	12/685	4/719	3.21 (1.06-9.75)
400 µg	1	1/199	1/199	1.00 (0.06-15.88)
Cefalea 600 µg	2	5/499	2/499	2.20 (0.50-9.77)
400 µg	1	2/199	0/199	5.00 (0.24-103.5)
Dolor abdominal 600 µg	2	59/499	33/499	1.79 (1.20-2.67)
400 µg	2	10/449	9/449	1.11 (0.45-2.72)
Diarrea 600 µg	2	1/499	1/499	1.00 (0.06-15.91)
400 µg	1	0/199	0/199	No estimable
Temblores 600 µg	4	226/716	64/753	3.53 (2.75-4.53)
400 µg	2	113/449	43/449	2.63 (1.90-3.63)
Pirexia (≥ 38°C) 600 µg	3	145/685	18/719	7.91 (4.95-12.64)
400 µg	1	28/200	5/200	5.60 (2.21-14.21)

Tabla 2. Meta-análisis de misoprostol oral versus útero-tónicos inyectables

Resultado	No. de estudios	misoprostol n/N	Placebo n/N	RR (IC 95%)
Muerte materna 600 µg	1	2/9264	2/9266	1.00 (0.14-7.10)
Hemorragia posparto >1000 ml	7	410/11360	307/11389	1.34 (1.16-1.55)
600 µg	2	12/521	13/519	0.92 (0.43-1.98)
500 µg	4	36/1068	25/1093	1.48 (0.90-2.44)
400 µg				
Hemorragia posparto >500 ml	7	1793/9213	1248/9227	1.42 (1.34-1.52)
600 µg	2	79/521	73/519	1.08 (0.82-1.41)
500 µg	4	151/1067	112/1091	1.39 (1.11-1.73)
400 µg				
Uso adicional de útero-tónicos	5	1691/10791	1205/10800	1.40 (1.31-1.51)
600 µg	2	74/521	51/519	1.45 (1.03-2.02)
500 µg	4	137/1033	77/1067	1.83 (1.41-2.38)
400 µg				
Transfusión sanguínea	6	102/11181	127/11191	0.80 (0.62-1.04)
600 µg	2	9/521	11/519	0.81 (0.34-1.95)
500 µg	4	7/1001	7/1033	1.04 (0.38-2.83)
400 µg				
Remoción manual de placenta	5	234/10797	242/10809	0.97 (0.81-1.16)
600 µg	1	11/501	15/499	0.73 (0.34-1.57)
500 µg	2	8/624	11/644	0.74 (0.30-1.83)
400 µg				
Alumbramiento >30 minutos	4	22/1761	21/1765	1.05 (0.58-1.91)
600 µg	1	13/501	14/499	0.92 (0.44-1.95)
500 µg	1	1/243	1/256	1.05 (0.07-16.8)
400 µg				
Nauseas	5	126/10786	102/10807	1.26 (0.98-1.62)
600 µg	1	138/445	175/401	0.71 (0.59-0.85)
500 µg	3	12/593	12/615	1.05 (0.48-2.27)
400 µg				
Vómito	7	116/11360	80/11387	1.47 (1.11-1.95)
600 µg	1	79/445	77/401	0.92 (0.70-1.23)
500 µg	4	15/1029	22/1072	0.72 (0.38-1.37)
400 µg				
Diarrea	4	61/10061	22/10065	2.73 (1.69-4.40)
600 µg	1	17/445	14/401	1.09 (0.55-2.19)
500 µg	4	6/1011	6/1051	1.06 (0.36-3.13)
400 µg				
Cefalea	2	91/1113	95/1126	0.97 (0.74-1.28)
600 µg	1	46/445	78/401	0.53 (0.38-0.75)
500 µg				
Temblor	7	2242/11359	685/11387	3.29 (3.03-3.56)
600 µg	2	332/465	155/421	1.94 (1.69-2.23)
500 µg	4	262/1041	144/1071	1.88 (1.58-2.25)
400 µg				
Pirexia (≥ 38°C)	7	721/11344	106/11365	6.78 (5.55-8.30)
600 µg	1	0/20	0/20	No estimable
500 µg	2	22/438	7/455	3.26 (1.41-7.54)
400 µg				

Tabla 3. Meta-análisis de misoprostol rectal versus útero-tónicos inyectables

Resultado	No. de estudios	misoprostol n/N	Placebo n/N	RR (IC 95%)
Hemorragia posparto >1000 ml	1	17/396	14/407	1.25 (0.62-2.50)
600 µg	2	15/477	15/500	1.05 (0.53-2.05)
400 µg				
Hemorragia posparto >500 ml	1	39/396	33/407	1.21 (0.78-1.89)
600 µg	3	82/708	77/733	1.11 (0.87-1.43)
400 µg				
Uso adicional de útero-tónicos	3	71/592	45/618	1.64 (1.16-2.31)
400 µg				
Transfusión sanguínea	1	12/396	13/407	0.95 (0.44-2.05)
600 µg	3	4/592	3/618	1.40 (0.31-6.19)
400 µg				
Remoción manual de placenta	1	1/110	6/113	0.17 (0.02-1.40)
400 µg				
Alumbramiento >30 minutos	1	12/396	2/407	6.17 (1.39-27.4)
600 µg				
Nauseas	1	8/105	5/110	1.68 (0.57-4.96)
400 µg				
Vómito	1	2/396	2/407	1.03 (0.15-7.26)
600 µg	2	8/428	5/447	1.67 (0.56-5.02)
400 µg				
Cefalea	1	9/105	4/110	2.36 (0.75-7.42)
400 µg				
Dolor abdominal	1	12/105	13/110	0.97 (0.46-2.02)
400 µg				
Diarrea	1	11/396	9/407	1.26 (0.53-3.00)
600 µg	1	0/323	2/338	0.21 (0.01-4.34)
400 µg				
Temblor	1	47/396	16/407	3.02 (1.74-5.23)
600 µg	3	156/587	73/613	2.23 (1.74-2.86)
400 µg				
Pirexia (≥ 38°C)	1	16/396	6/407	2.74 (1.08-6.93)
600 µg	1	20/107	12/112	1.74 (0.90-3.39)
400 µg				