



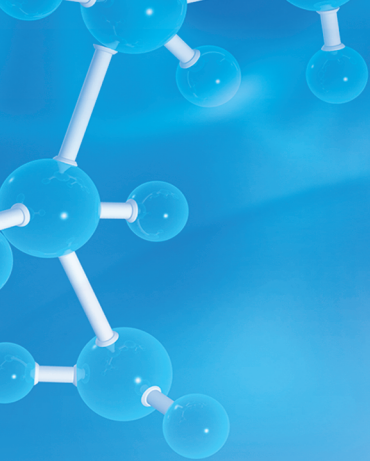
FLASOG

FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Uso del Misoprostol en obstetricia y ginecología

Tercera edición

Mayo 2013



Impresión con la contribución de:

Tecnoquímicas, Totalmente Confiable



Tecnoquímicas



FLASOG

FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

USO DE MISOPROSTOL
EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Tercera Edición

Mayo 2013

EDITORES

Hoover O. Canaval Erazo
Edgar Iván Ortiz Lizcano

Comité Ejecutivo de FLASOG

José Fernando De Gracia (Presidente)
Sara Edith Campana (Vicepresidente)
Flor María Marín (Secretaria Ejecutiva)
Carmen Isabel Solórzano Ruiz (Tesorera)
Edgar Iván Ortiz Lizcano (Presidente Electo)
Nilson Roberto de Melo (Pasado Presidente)

Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos

Pío Iván Gómez Sánchez (Coordinador General)
José Figueroa (México y Caribe)
Ruth Graciela De León (Centroamérica)
Rogelio Pérez De Gregorio (Bolivariana)
Cristião Fernando Rosas (Cono Sur)
Lic. Susana Chávez (Sociedad Civil – Perú)

Comité Mortalidad Materna de FLASOG

José Douglas Jarquín (Coordinador General)
Antonio Peralta Sánchez (México y Caribe)
Jesús Octavio Vallecillo (Centroamérica)
Pedro Faneite Antique (Bolivariana)
Carlos Ortega Soler (Cono Sur)

COAUTORES

Nilson Roberto de Melo (Brasil)
Pío Iván Gómez Sánchez (Colombia)
Luis Távara Orozco (Perú)
José Fernando De Gracia (Panamá)
Pedro Faneite Antique (Venezuela)
Vicente Yuen Chong (Ecuador)
José Douglas Jarquín (El Salvador)
Néstor César Garello (Argentina)
María Cecilia Arturo Rojas (Colombia)
José de Jesús Montoya Romero (México)
Carlos Futchner Soruco (Bolivia)
Sandra Xymena Olaya Garay (Colombia)
Vera Lucía Mota da Fonseca (Brasil)
Lorenza Ospino Rodríguez (Colombia)
Rodolfo Gómez Ponce de León (Argentina)
Mónica Andrea Beltrán Avendaño (Colombia)
Andrés Calle Miñaca (Ecuador)
Catalina María Valencia González (Colombia)
María Fernanda Escobar Vidarte (Colombia)
Gustavo Adolfo Vásquez Zapata (Colombia)
Andrés Sarmiento Rodríguez (Colombia)
Jorge Andrés Rubio Romero (Colombia)
Jorge Andrés Rubio Romero (Colombia)
Manuel Baquerizo Olaya (Ecuador)
Catalina Valencia González (Colombia)
Francisco Edna Estrada (Colombia)
Mike Jimmy Castañeda Castañeda (Colombia)
Rafael Padrón Burgos (Colombia)
Arturo Cardona Ospina (Colombia)
Carmen Isabel Solorzano Ruiz (Nicaragua)
Mario Julio Mendoza Henríquez (Colombia)
Sara Edith Campana Soto (Panamá)
Margarito Castro Rodríguez (Guatemala)
César Mendivil Ciodaro (Colombia)
Camilo Rueda Beltz (Colombia)
Rubén Darío Mora Reyes (Panamá)
Paulino Vigil De Gracia (Panamá)
Enrique Herrera Castañeda (Colombia)
Eduardo Romero Vélez (Colombia)
Virna Patricia Medina Palmezano (Colombia)
Carlos Quintero Jaramillo (Colombia)
Javier Andrés Carvajal Valencia (Colombia)
Jorge Ricardo Paredes Aguirre (Colombia)
José Enrique Sanín Blair (Colombia)
Flor María Marín Cisneros (Nicaragua)
Vilma Inés Castilla Puentes (Colombia)
Fabio Zarama Márquez (Colombia)
Luis Alfonso López Jimenez (Colombia)
Armando Solano Gamez (Colombia)
Ivonne Jeannette Diaz Yamal (Colombia)

PRESENTACIÓN

Para la Federación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología – FLASOG, es preocupante el incremento de las tasas de morbi-mortalidad materna en nuestros países y, en particular, las complicaciones derivadas de la atención profesional a la mujer gestante y su impacto negativo sobre las posibilidades de acceso a los servicios de atención en salud de mediana y alta complejidad, principalmente aquellas provenientes de las comunidades más vulnerables donde los servicios esenciales como la salud pública integral se ven limitados en muchos escenarios en relación a la atención ginecológica y obstétrica. Con este panorama y preocupados por la situación epidemiológica de la región, FLASOG se permite actualizar y articular las mejores experiencias clínicas y de investigación en el desarrollo de esta nueva edición del *Manual de uso de misoprostol en Obstetricia y Ginecología - 2013*, la cual se espera contribuya notoriamente a las mejores prácticas clínicas en beneficio de nuestras mujeres latinoamericanas.

En el ámbito de la prestación de servicios, la salud es el área a la cual se le hace mayor énfasis en cuanto a calidad, como derecho de todo ser humano, y para recuperarla o preservarla hay que instaurar un trabajo conjunto con el cual se sumen recursos, conocimientos y voluntades orientados a cuidar a nuestras pacientes. Con este noble propósito se pretende que este manual sirva de guía para que los profesionales de la salud se desempeñen bajo el rigor y las bondades de los tratamientos más actualizados, que hemos organizado por capítulos, al igual que se orienten acerca del correcto funcionamiento de este medicamento, el misoprostol.

Es trascendental y de gran importancia mantener por escrito las aplicaciones, guías y revisiones que regulan las acciones del fármaco para sustentar la práctica médica más idónea. No se escatimó en los esfuerzos para realizar las actuaciones correctas y productivas orientadas en plasmar la mejor evidencia a favor de la actividad biológica y farmacológica del misoprostol.

Por último, deseo agradecer a todos aquellos profesores amigos que con su trabajo inteligente y desinteresado hicieron posible la actualización de este manual, el cual queremos dedicar a la memoria de las miles de mujeres que murieron requiriendo acciones e intervenciones en pro de la salud materna, en todos y cada uno de los países de Latinoamérica.

Dr. José Fernando de Gracia
Presidente Comité Ejecutivo
Federación Latinoamericana de
Sociedades de Obstetricia y Ginecología

Ciudad de Panamá - Panamá, marzo de 2013

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Tecnoquímicas S.A. (Colombia) por la contribución financiera para la preparación e impresión de este manual. Se expresa un invaluable reconocimiento a los doctores Pío Iván Gómez (Coordinador del Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos) y Luis Távara Orozco (Director Ejecutivo) de la FLASOG, al igual que las valiosas intervenciones de la doctora María Cecilia Arturo, quienes aportaron su conocimiento en la editorialización y preparación de esta tercera edición.

Se expresan votos de agradecimiento especiales a cada uno de los coautores por sus aportes y participación en las discusiones que sobre el desarrollo científico de esta nueva edición se efectuaron.

Dr. Edgar Iván Ortiz Lizcano
Presidente Electo
Federación Latinoamericana
de Sociedades de Obstetricia y Ginecología

Santiago de Cali - Colombia, marzo de 2013

PRÓLOGO DE LA PRIMERA EDICIÓN

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 facilitarles a otros colegas la clave 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 vasta experiencia clínica en América Latina ha demostrado su eficiencia con grandes ventajas, entre ellas, su facilidad de conservación, estabilidad de la misma, aplicación y costo reducido, comparado con las prostaglandinas naturales.

El alto índice de morbi-mortalidad materna es una gran preocupación todavía en nuestro continente. Estamos seguros de que el uso apropiado del misoprostol en el embarazo redundará en beneficio de nuestras mujeres. Consecuente con esta realidad, el Comité Ejecutivo de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología, junto con su Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos, ha gestionado la realización de este manual que ponemos 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 de 2005

PRÓLOGO SEGUNDA EDICIÓN

Escribir y/o editar un libro no es una tarea fácil. Al lograrlo, los autores sienten una inmensa satisfacción, que será mucho mayor si las personas, en este caso la comunidad médica, lo acepta y lo encuentra útil para sus cotidianidades y su ejercicio profesional. Esto anima al escritor y/o editor a continuar produciendo. Y en muchas ocasiones se decide realizar una revisión de su trabajo anterior con miras a mejorarlo en cuanto a contenido y forma, basado en las nuevas experiencias y el avance científico del momento.

Es el caso del *Manual de uso de misoprostol en Obstetricia y Ginecología*. Su primera edición tuvo impacto en la comunidad médica por la valiosa información aplicable a diferentes situaciones clínicas en el campo de la obstetricia y la ginecología. Gracias a esta aplicación se pudo desarrollar y ampliar la experiencia de su uso, la cual ha sido recogida por los autores para presentar esta segunda edición, más completa, detallada y, sobre todo, fundamentada en el concepto de la medicina basada en la evidencia y las buenas prácticas médicas.

Disfruten de un manjar bibliográfico. Apliquen sus orientaciones cada vez que tengan la oportunidad y no priven a las mujeres de ser beneficiadas con el uso racional de este medicamento.

Dr. Ángel Luis Terrero E.
Presidente
Federación Latinoamericana
de Sociedades de Obstetricia y Ginecología

Santo Domingo - República Dominicana, marzo de 2007

CONTENIDO DEL MANUAL FLASOG

Este manual pretende proporcionar orientaciones que ayuden a los médicos y 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 clínica particular. Igualmente, se mostrarán manejos basados en estudios sobre el uso de *misoprostol* fuera del embarazo, como su empleo previo a la realización de una histeroscopia o de la inserción del DIU.

Existen muchos usos potenciales para el *misoprostol* en la gestación; sin embargo, los profesionales de la salud deben juzgar las evidencias y el debate activo en torno a este campo y decidir cómo su empleo influirá en su práctica médica, dependiendo de las circunstancias de cada caso.

En la tentativa de incluir los diferentes usos del *misoprostol* en ginecología y obstetricia, este manual está dividido en diez capítulos:

- Introducción
- Usos ginecológicos y obstétricos del misoprostol
- Farmacología y vías de administración
- Inducción de trabajo de parto con feto vivo
- Inducción de trabajo de parto con feto muerto en el 2^{do} y 3^{er} trimestre
- Manejo en el aborto (1^{er} y 2^{do} trimestre)
- Manejo en el aborto incompleto
- Manejo en el huevo anembrionado y el aborto retenido
- Prevención y control de la hemorragia posparto
- Maduración de cuello uterino antes de la instrumentación quirúrgica

No es fácil resumir en un manual de rápida consulta los centenares de publicaciones sobre el *misoprostol* que han aparecido y siguen apareciendo en la literatura médica internacional durante la última década. Los profesores autores de este manual mantuvieron su aceptación voluntaria con este noble objetivo, en pro de aportar conocimiento valioso para todos los profesionales de la salud de la región, quienes gracias a este documento tendrán una herramienta académica de consulta que les permitirá obtener las conclusiones prácticas que necesitan para aplicar en su ejercicio médico diario.

A todos los profesores coautores, los más sinceros agradecimientos de la Dirección de FLASOG y del Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos, por su fundamental contribución a la práctica ginecológica y obstétrica en nuestra querida América Latina.

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

El *misoprostol* sigue siendo muy usado por los médicos en todo el mundo, datos de la encuesta aplicada sobre el empleo del *misoprostol*, las respuestas de uso fueron: evacuación uterina en caso de feto muerto intra-útero (61%), en abortos retenidos (57%) y para inducir el parto (46%) (1). Varias características particulares del fármaco le confieren esa alta tasa de utilización, su fácil almacenamiento, los bajos costos y las diversas formas de administración, reconociéndose que hay limitaciones en la aprobación de todas sus indicaciones terapéuticas en la mayoría de nuestros países y no en todas las instituciones hospitalarias ha sido protocolizado su empleo, por ello debe oficializarse su uso apropiado con el propósito de reducir sus complicaciones (2, 4).

El *misoprostol* es un análogo de prostaglandina E1 (PgE1) inicialmente indicado para el tratamiento de la úlcera péptica, especialmente en la gastropatía por anti-inflamatorios no esteroideos (5, 7). Gran variedad de estudios científicos en todo el mundo han demostrado la efectividad en inducir cambios cervico-uterinos, ya desde los años 80's se incrementó su uso para abortos clandestinos en América (8, 9). De igual manera se debe reconocer el papel trascendental en la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad materna asociadas al aborto inseguro (10, 11). Como todo los medicamentos a los que no se les protocoliza o regulariza su empleo, se desarrolla una venta no

soportada sobre la indicación médica formal y termina siendo regularizado por personal no calificado como ocurrió hacia los años 90's, dándosele amplia distribución por los vendedores de las farmacias (12, 13, 22).

Se reconoce que el *misoprostol* logra un estímulo uterino capaz de provocar contracciones uterinas, por ello muchas investigaciones orientaron la indicación médica para la inducción del trabajo de parto o inducción del aborto retenido, con feto muerto (14,15), así como en los casos de inducción del parto con feto vivo (16,20) o de igual manera para la interrupción precoz del embarazo (21, 23, 24).

Muchas bondades se le atribuyen al *misoprostol*, aunado a sus características de ser un medicamento barato y altamente estable a la temperatura ambiente (19), fácil de almacenar, que logra producir cambios interesantes a nivel de la maduración del cuello uterino y que permite sea administrado de diversas formas, logrando producir cambios claves en un cuello inmaduro (18). La inducción fallida de una gestante con cuello no favorable es más factible que ocurra y consecuentemente se asocia a un índice mayor de operaciones cesáreas (19, 25). El uso del *misoprostol* contribuye de manera contundente a disminuir las tasas de fallas de las inducciones obstétricas y las tasas de cesáreas (26-30, 32). Sin embargo, el *misoprostol* apenas para el año 2003 se aceptó por la Food and Drug Administration de los EE.UU. (FDA).

Tanto las dos versiones anteriores del “Manual FLASOG de Uso del Misoprostol en Obstetricia y Ginecología”, así como la actual se enfocan en dar las orientaciones precisas, basadas en la mejores evidencias científicas que le permitan a los profesionales de la salud tener las herramientas para soportar y aplicar el mejor uso del **misoprostol** en la práctica médica ginecológica y obstétrica.

La utilización de medicamentos por fuera de su indicación aprobada es a veces muy común y avalada por los grupos médicos, en ese sentido la Food and Drug Administration de los EE.UU. (FDA), expresa: “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 al mejor juicio. Si un médico usa una droga con una indicación diferente de aquella para la cual la droga fue aprobada, él 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”(31).

Este nuevo Manual de FLASOG se soporta sobre las ediciones anteriores, reconoce y fortalece su desarrollo sobre la experiencia de notables profesores y catedráticos conocedores del tema que revisaron los avances con el uso actual del **misoprostol**. Se hace reconocimiento a la primera edición en el año 2005 liderada por el doctor Aníbal Faúndes (Brasil) y los colaboradores: José Guilherme Cecatti (Brasil), Agustín Conde-Agudelo (Colombia), Jorge Escobedo (Guatemala), Ricardo

Rizzi (Argentina), Luis Távara (Perú) y Alejandro Velazco (Cuba). La segunda edición sirvió de manera contundente para actualizar y sedimentar el desarrollo de esta nueva versión 2013, en esa oportunidad la edición del año 2007 fue igualmente liderada por el profesor Aníbal Faúndes (Brasil) y contó con la producción académica en cada uno de sus capítulos así: Farmacodinámica y vías de administración (Drs. José Guilherme Cecatti y Olímpio Barbosa de Moraes Filho), Inducción del parto con feto vivo (Dr. Jorge Escobedo), Interrupción del embarazo con feto muerto y retenido (Dr. Luis Távara Orozco), Aborto terapéutico (Drs. Alejandro Jesús Velasco Boza y Rodolfo Gómez Ponce de León), Tratamiento del aborto incompleto (Dr. Ricardo G. Rizzi) y Hemorragia postparto (Dr. Agustín Conde-Agudelo).

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, Gülmezoglu 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 non steroidal antiinflammatory drugs. *Pharmacoeconomics* 1993 Feb; 3 (2):140-71.
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. Faundes 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, Faundes 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, Leao 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):538-541.
16. Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet* 1992; 339: 64.
17. 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.
18. Reichler A, Romem Y, Divon MY. Induction of labor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995 Dec; 7 (6): 432-6.
19. Bauer T, Brown D, Chai L. Vaginal misoprostol for term labor induction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1391-3.

20. el Refaey H, Jauniaux E. Methods of induction of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997 Dec; 9 (6): 375-8.
21. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes A. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plann* 1993; 24 (5): 319-23.
22. 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.
23. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000 Mar 30; 342 (13): 946-56.
24. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, Ibrahimoglu L. Comparison of 25 and 50 µg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 16-21.
25. 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.
26. 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.
27. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguz A, Salamat S, Beydoun SN, O'Sullivan MJ, Yasin SY, 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 (3): 114-8.
28. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 905-8.
29. Golberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
30. 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.
31. 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.
32. Abdel-Aleem H. Misoprostol for labour induction. Reproductive Health Library' commentary. Oxford: Reproductive Health Library, WHO N° 7, 2004.

Capítulo 2

USOS GINECOLÓGICOS Y OBSTÉTRICOS DEL MISOPROSTOL

Introducción

Este documento de normas, indicaciones y procedimientos para el uso apropiado del *misoprostol*, en todos los niveles de atención de los sistemas nacionales de salud en los países de América Latina, permite contar con un instrumento de consulta inmediata por parte de los profesionales de la salud, en mayor proporción para manejo de los cuadros clínicos que pueden desarrollarse durante la gestación y el parto con complicaciones, incluyendo el aborto. Se presenta una selección de condiciones clínicas comunes y de mayor importancia en la salud de la mujer embarazada; se determinan los procedimientos, las dosis, las recomendaciones precisas y las mejores indicaciones terapéuticas a ser aplicadas (1, 2, 7).

El *misoprostol* es un medicamento de uso muy frecuente por médicos ginecólogos y obstetras en todo el mundo (3-6). Es variada y amplia la bibliografía actual de soporte; se seleccionaron las referencias más recientes, incluyendo las ediciones anteriores de nuestra publicación como Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG), las Pautas de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (7) y varios protocolos clínicos de otras sociedades científicas (5).

Los receptores de las prostaglandinas son constitutivos, no como los receptores de oxitocina que son inducidos por ésta en

el último trimestre de la gestación, lo cual permite el uso de las prostaglandinas a lo largo del embarazo. Las prostaglandinas, incluido el *misoprostol*, se encuentran en casi todas las células del organismo. Son ácidos grasos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos, que se originan del ácido araquidónico y están formados por 2 cadenas y 1 anillo de 5 carbonos. Las prostaglandinas se diferencian solamente por cambios menores en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas. La designación de cada prostaglandina (Pg), como la PgE1, PgE2 y PgE3, se refiere únicamente a la presencia de mayor o menor número de enlaces dobles en la cadena lateral alifática. El *misoprostol* es un nuevo análogo sintético de la prostaglandina E1 (PgE1), y se constituye por partes equivalentes de 2 isómeros. Su evidente capacidad para producir contracciones uterinas abrió el escenario de su uso en la ginecología y la obstetricia, con lo cual se ha observado una disminución sustantiva en el número de complicaciones derivadas del aborto, y como medicamento resulta muy valioso en el manejo de las hemorragias obstétricas del primer trimestre, la inducción del trabajo de parto y el control del sangrado posparto, acciones que impactan de manera sustancial en los indicadores maternos de morbi-mortalidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (8,10) y la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) (7) recomiendan su inclusión como parte de los medicamentos esenciales de uso obstétrico, considerando que el *misoprostol* es un medicamento que aporta enormemente en el mejoramiento de la calidad de atención en salud de

las mujeres en el mundo. Sin embargo, a pesar de las evidencias demostradas, su uso continúa siendo limitado, debido principalmente a la necesidad de ampliar la información que todavía no se solidifica entre los profesionales de la salud de nuestras regiones.

Utilidad del misoprostol

Hay suficiente soporte con ensayos clínicos y en la medicina evidencial en los que el ***misoprostol*** ha sido empleado para diversas indicaciones ginecológicas y obstétricas, como en la inducción del trabajo de parto con feto vivo, inducción del trabajo de parto con feto muerto, hemorragia posparto, aborto terapéutico, manejo del aborto incompleto, manejo del aborto retenido, la evacuación del huevo anembrionado y la maduración cervical previo a la instrumentación en ginecología.

La evacuación uterina cuando se presente una falla temprana en el embarazo es una indicación de uso de ***misoprostol*** muy importante. Con frecuencia el curso del embarazo se ve alterado por muerte del embrión, ruptura precoz de las membranas amnióticas (espontánea, por infección, trauma, etc.) o crecimiento del saco gestacional sin evidencia ecográfica del embrión (huevo anembrionado), lo que genera la necesidad de evacuar la cavidad uterina; pero en la mayoría de las situaciones el cuello uterino se encuentra cerrado, firme, y debe ser manipulado para permitir su apertura y facilitar la expulsión del contenido y, si es necesario, la realización de un legrado uterino para

limpieza de la cavidad. Es ahí donde el manejo farmacológico con ***misoprostol*** se convierte en el camino más expedito, facilitador y terapéutico para permitir que el cuello se dilate, reblandezca y permita la instrumentación quirúrgica con cureta rígida o a través de cánulas para aspiración, evitando de manera sustancial y contundente una serie de complicaciones posibles como: dolor intenso, perforación uterina, evacuación uterina incompleta, hemorragia intra y pos-procedimiento, desgarros cervicales, mayor tiempo anestésico, utilización de un mayor número de medicamentos durante el procedimiento (9, 10).

El bajo costo del ***misoprostol***, su buena estabilidad a la temperatura ambiente, además del bajo riesgo de presentar complicaciones y la muy buena capacidad de estimular las contracciones uterinas, ha permitido que a nivel mundial su empleo se vea cada vez más favorecido. El ***misoprostol*** es económico, y por ello se convierte en una intervención farmacológica de bajo costo en el escenario intrahospitalario. Para que esta intervención se pueda implementar en una institución hospitalaria, es necesario que el medicamento esté registrado para uso ginecológico y obstétrico. Ya el *"Comité de Expertos de la OMS sobre Selección y Uso de Medicamentos Esenciales"* incluyó los comprimidos de ***misoprostol*** de 25 µg en su lista, lo que permite que las listas nacionales de medicamentos esenciales incluyan una dosis baja de ***misoprostol*** para ser empleado en la inducción del trabajo de parto.

Las revisiones científicas sugieren que es necesario realizar más estudios clínicos aleatorizados, diseñados adecuadamente para responder los interrogantes sobre las dosis y planes óptimos que garanticen la eficacia y la seguridad del medicamento. Es necesario desarrollar más investigación clínica para establecer un régimen óptimo para la administración por vía bucal o por vía sublingual del misoprostol, así como definir su efectividad y seguridad relativas en comparación con otras vías y otros métodos de inducción del trabajo de parto, y su aceptabilidad en las pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Priority Medicines for Mothers and Children. World Health Organization, Geneva. Available at www.who.int/childmedicines/prioritymedicines/en/
2. World Health Organization (WHO). WHO Recommendations for Induction of Labour, 2011. World Health Organization, Geneva. 2000. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf
3. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10).
4. Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG.* 2005 Mar; 112 (3):269–72.
5. ACOG. Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Issues Revision of Labor Induction Guidelines. Induction of Labor. Bulletin Number 107, August 2009.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health/National Institute for Health and Clinical Excellence (NCCWCH/NICE). Induction of labour. London (UK); National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 32 p. (Clinical guideline N°. 70).
7. International Federation of Gynecology and Obstetrics. FIGO. Guidelines on the prevention and treatment Of PPH with misoprostol. 2012.
8. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines 17th List (March 2011). World Health Organization, Geneva. 2000. Available online at http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf
9. World Health Organization (WHO). WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2007. 116 p.
10. World Health Organization (WHO). WHO/RHR. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (2nd edition), 2012.

Capítulo 3

FARMACOLOGÍA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Introducción

Con el objetivo de promover la evacuación del útero grávido y efectuar modificaciones anatómico-funcionales del cuello uterino inmaduro, recientemente algunos compuestos se están utilizando para estimular la maduración del cuello uterino o en la inducción del trabajo de parto y en el manejo de la falla gestacional temprana. Entre ellos, el uso de las prostaglandinas ocupa en la actualidad un lugar importante (1-3).

Historia

La primera prostaglandina clínicamente utilizada en el ejercicio profesional de la atención ginecológica y obstétrica fue la PgF₂α, desde 1968 (4). Pero su empleo se abandonó debido a los efectos colaterales presentados, como el producir náuseas, vómitos y diarrea. En la década de 1970 varios estudios empezaron a utilizar la PgE₂ con la misma finalidad, por distintas vías de administración y diversas dosis, mostrando su efectividad en la inducción de la actividad contráctil del útero (5, 6).

En las tres últimas décadas, la PgE₂ se tornó en el fármaco de elección para la maduración del cuello e inducción del trabajo de parto en pacientes con cuello inmaduro; esta prostaglandina es empleada en muchos países

desarrollados (7). Factores limitantes a su uso, como el riesgo de hiperestimulación uterina y la posible hipoxia intrauterina, la 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 (8, 10), han conducido a la búsqueda de alternativas más seguras y más accesibles.

En el año 1992, el dinoprostone (PgE₂) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU., con el objetivo de lograr la maduración del cuello uterino (11). Además del costo elevado y de presentar un tiempo de vida media corta, esta prostaglandina necesita estar almacenada a temperaturas entre 2°C y 8°C y ser administrada en la forma de gel dentro del canal cérvico-uterino en dosis repetidas y a intervalos regulares (6, 12, 14). Para reducir los inconvenientes de las aplicaciones repetidas de la PgE₂ en el canal cervical, también se desarrolló un pesario de silicona para uso intravaginal que contiene 10 mg de dinoprostone, que libera 0,3 mg/hora del medicamento, para ser usado hasta por 12 horas, cuando es insertado en el fondo de saco vaginal posterior (12, 15). Esta presentación permite su remoción cuando se desee o en los casos de presentación de una hiperestimulación uterina (14, 16). Sin embargo, hay limitaciones que se refieren a su elevado costo y a la labilidad térmica, lo que dificulta su adecuado almacenamiento, además de la necesidad eventual del uso de oxitocina después de que el cuello uterino esté maduro (7, 17, 18).

Desde la década de 1980 un metil-análogo sintético de la PgE1, el misoprostol, pasó a ser también utilizado en ginecología y obstetricia, después de ser liberado comercialmente para el manejo de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (10, 19). Este medicamento presenta buena estabilidad térmica, fácil almacenamiento a la temperatura ambiente, menor riesgo de efectos colaterales y un costo muy reducido, si se compara con las prostaglandinas naturales (2, 3, 10). Con todas estas ventajas, el misoprostol se torna en la droga de elección para maduración del cuello uterino, la inducción del trabajo de parto y el manejo del aborto terapéutico (21).

En la utilización del ***misoprostol***, América Latina ha tenido un rol fundamental al abrir un escenario de aplicaciones e indicaciones en la práctica clínica en obstetricia (21). El primer estudio publicado internacionalmente sobre el uso del misoprostol para inducción del trabajo de parto, en casos de óbito fetal, fue realizado por Mariani Neto y colaboradores, en São Paulo, Brasil (22), utilizando 400 µg 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 el publicado por Margulies y colaboradores, en 1992, en Argentina (23).

El ***misoprostol*** se convirtió de manera rápida en uno de los principales medicamentos utilizados para la inducción del aborto, la maduración del cuello uterino y la inducción del trabajo

de parto, aunque aún no esté aprobado para este fin en muchos países (23). Recientemente se está utilizando también para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto con muy buenos resultados (25, 27). El ***misoprostol*** cuenta con importantes ventajas para su uso en la práctica clínica (27). Su costo es aproximadamente 100 veces menor que cualquiera otra prostaglandina, tiene un tiempo de vida media largo, es de fácil administración y no requiere de refrigeración para su almacenamiento o transporte (17).

Farmacocinética

En casi todas las células de nuestro organismo se encuentran las prostaglandinas (Pg's), teniendo como precursor al ácido araquidónico. Pasaron durante años olvidadas hasta que en 1960 el Dr. Bergstrom logró cristalizar las prostaglandinas PgE y PgF. Las prostaglandinas 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.

Sin embargo, las prostaglandinas que se encuentran en su forma natural tienen tres inconvenientes que limitan su aplicación clínica: 1) un rápido metabolismo que da como resultado una reducida actividad oral y una corta duración de su acción cuando se administra por vía parenteral; 2) muchos efectos secundarios; y 3) inestabilidad química que conduce a una vida útil corta que limita su almacenamiento.

El *misoprostol* difiere estructuralmente de la PgE por la presencia de un éster de metilo en C-1, un grupo de etilo en C-16 y un grupo de hidroxilo en C-16 en lugar de C-15 (Figura 1). El éster de metilo en C-1 incrementa el poder de inhibir las secreciones gástricas y mejora la duración de la acción del *misoprostol*, mientras que el movimiento del grupo de hidroxilo de C-15 a C-16 y la agregación de un grupo de metilo en C-16 mejoran la actividad vía oral, aumentando la duración de su acción y mejorando el perfil de seguridad del fármaco.

La designación de PgE1, PgE2 y PgE3 se refiere únicamente a la presencia de un mayor o menor número de enlaces dobles en la cadena lateral alifática (28, 29). El *misoprostol*, un análogo sintético de la PgE1, está constituido por partes equivalentes de dos isómeros en equilibrio.

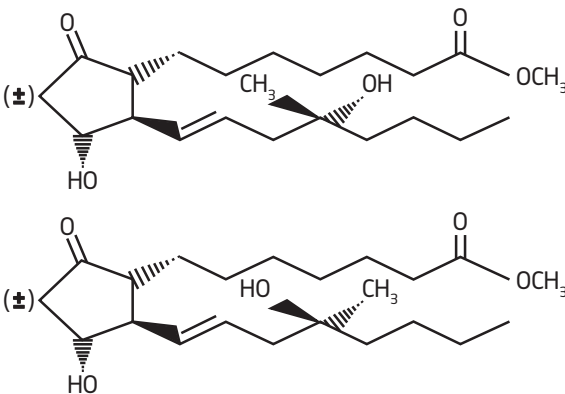


Figura 1. Estructura química del *misoprostol*: contiene cantidades aproximadamente iguales de dos diastereómeros de prostaglandina análoga a la E1.

Fórmula: C₂₂H₃₈O₅ (11 alfa, 13E)-(±)-11,16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1-oiato de metilo. Peso Molecular: 382.534 g/mol. Fuente: Tecnoquímicas S. A.

Propiedades farmacocinéticas y vías de administración

Hay varios estudios sobre la farmacocinética del *misoprostol* con dosis elevadas (200 y 400 µg) (30, 33-55, 58). El primero de estos estudios comparó la farmacocinética del *misoprostol* en las dosis de 200 y 400 µg, administradas por las vías vaginal y oral.

Diversas publicaciones en relación a los esquemas de manejo del *misoprostol* han empleado varias vías de administración:

- Oral
- Sublingual
- Bucal
- Vaginal
- Rectal

Se dispone del *misoprostol* para su empleo vía oral en tabletas de 200 µg, que en muchas circunstancias deben partirse para tratar de obtener dosis menores, lo cual representa una dificultad técnica por el riesgo de usar dosis mayores o menores a las requeridas.

Recientemente tenemos disponibles en varios países de América las presentaciones farmacéuticas de *misoprostol* en tabletas de 25, 50 y 100 µg para uso principalmente vaginal, con las que se logra dosificar de manera más precisa este fármaco y permite encontrar los mejores resultados terapéuticos en cada una de las indicaciones clínicas que están soportadas para su empleo en la práctica médica gineco-obstétrica. Durante la última década se han realizado varios estudios que

evalúan el perfil farmacocinético de las vías de administración del **misoprostol**; principalmente, tres propiedades farmacocinéticas han sido revisadas: la concentración máxima, el tiempo hasta obtener el pico máximo y el área bajo la curva en relación a la concentración plasmática versus la curva de tiempo (32, 33). El tiempo transcurrido hasta la concentración máxima (Tmax) representa el grado de rapidez con el cual el fármaco puede ser absorbido; la concentración máxima (Cmax) refleja el grado de absorción logrado por el fármaco; a su vez, el área bajo la curva de la concentración plasmática versus la curva de tiempo (ADC, equivalente a la biodisponibilidad) señala la exposición total al fármaco (81).

1. Vía oral

Cuando el **misoprostol** es administrado por vía oral, su absorción es rápida y extensa (88%). Los primeros estudios se concentraron en las propiedades farmacocinéticas después de la administración por vía oral, donde el medicamento se absorbe rápidamente y casi completamente desde el tracto gastrointestinal. Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa y la cantidad de su absorción gástrica. Además, el fármaco pasa por un metabolismo de primer paso hepático extenso y rápido (desesterificación) para formar el ácido misoprostico; posteriormente es metabolizado en los otros tejidos corporales.

Luego de la administración de una dosis única de 400 µg de **misoprostol** oral, el nivel plasmático aumenta rápidamente y alcanza su pico máximo entre los

12,5 y los 60 minutos después de la administración (promedio 30 minutos), disminuyendo rápidamente hasta 120 minutos, y permanece en niveles bajos posteriormente (30-32).

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

La inhibición de la secreción ácida gástrica ocurre aproximadamente 30 minutos después de una única dosis dada vía oral, logrando un efecto máximo dentro de los 60 a 90 minutos. La duración e intensidad de la inhibición del ácido gástrico es dosis dependiente, con un probable efecto techo con 400 µg.

La vida media de eliminación del ácido misoprostico es de 20 a 40 minutos, pero puede llegar hasta 80 minutos en individuos con algún grado de disfunción renal. Menos del 1% de la dosis oral es excretada en la orina sin modificación. Aproximadamente 15% de la dosis es excretada en las heces, con un 74% que es eliminada en la orina dentro de los 7 días siguientes. La distribución del **misoprostol** aún no está completamente dilucidada, y como puede causar estimulación uterina, solamente deberá ser utilizado durante el embarazo cuando este sea el efecto buscado.

Las propiedades farmacocinéticas del ***misoprostol*** pueden ser afectadas por algunos factores como la edad y algunas disfunciones de órganos blancos (35).

El ***misoprostol*** administrado por la vía oral logra una rápida y amplia metabolización en mayor proporción a nivel del hígado, a través del primer paso, en cuyo órgano presenta una desesterificación para ser derivado a ácido misoprostico, principal metabolito activo. Debe resaltarse que el ***misoprostol*** no logra inducir ni inhibir el sistema enzimático a nivel hepático, el cual es el responsable del metabolismo de la mayoría de los medicamentos (citocromo P-450), así como no altera la irrigación sanguínea del hígado (34, 35).

Es por ello que en mujeres con patologías hepáticas de compromiso leve o moderado se deberá ajustar la dosis del fármaco, dado que se incrementan los valores del AUC y de la C_{max} en comparación con individuos sanos (30, 34).

El ***misoprostol*** pasa a la leche materna en concentraciones muy bajas, en comparación con los niveles sanguíneos, y llega a valores casi indetectables hacia las 5 horas después de la administración vía oral (37, 38). Por ello, se recomienda postergar la lactancia por un periodo mínimo de 6 horas cuando se administra en la prevención de la hemorragia posparto.

VÍA ORAL

Absorción

- Es rápida y muy eficiente (88%).
- Puede estar disminuida por presencia de alimentos y el uso frecuente de antiácidos.

Metabolismo

- Posee un metabolismo complejo, con un primer paso a nivel hepático.
- Eliminación por la vía urinaria en un 74% y por la vía fecal en un 15%.
- Una pequeña cantidad se elimina por leche materna. Se recomienda postergar la lactancia materna hasta después de 6 horas de la administración del medicamento.

Concentración plasmática

- Los más altos niveles sanguíneos se obtienen entre 12 y 60 minutos después de la toma.
- La concentración más baja se detecta en sangre 120 minutos después de la toma.
- La vida media de su principal metabolito, el ácido misoprostico, es de 20 a 40 minutos.

Efecto terapéutico

- El tono uterino inicia su elevación 8 minutos después de la toma, aproximadamente, y alcanza su máximo nivel terapéutico alrededor de los 26 minutos luego de la ingesta.

2. Vía vaginal

La biodisponibilidad del ***misoprostol***, por la vía vaginal, es tres veces mayor que cuando se usa por la vía oral. Después de la administración vaginal la concentración

plasmática de ***misoprostol*** se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo a los 240 minutos después de la administración por esta

vía (13, 30, 32). Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta 6 horas después de la administración (Fig. 2). Además, cuando al medicamento aplicado vía vaginal se le añade agua, los niveles séricos permanecen más elevados hasta 6 horas después de la administración (20, 32), lo que sugiere que la absorción esté aumentada en esta situación; ello tiene una implicación terapéutica clínica muy significativa (Fig. 3).

Esto último está de acuerdo con comentarios observacionales que describen que las tabletas no se disuelven en todas las mujeres que reciben el *misoprostol* por vía vaginal (36, 39, 40). Es probable que de esta observación se tenga como resultado la costumbre de algunos clínicos de humedecer las píldoras antes o durante su introducción en la vagina. Como muchas de las píldoras de *misoprostol* se elaboraron para disolverse en el pH ácido del estómago, la solubilidad del *misoprostol* administrado vaginalmente debe ser mejor investigada (42-45). Este es un detalle que hay que considerar solamente cuando se utilicen por vía vaginal productos comerciales del *misoprostol* desarrollados originalmente para su uso por vía oral, lo que representa la mayor parte de las situaciones.

El estudio de la contractilidad uterina mostró que después de la administración vaginal el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 21 minutos y alcanza su pico máximo con casi los 46 minutos. Todas las embarazadas desarrollaron

contracciones uterinas, que aumentaron de intensidad progresivamente durante todo el periodo de observación, o sea, durante las primeras 4 horas (31, 41, 81).

Se ha encontrado un mecanismo adicional de acción del *misoprostol* al ser administrado por vía vaginal, a través de desencadenarse liberación local de óxido nítrico. Este efecto se presenta solamente en mujeres embarazadas (46-48). Los mecanismos de acción en el reblandecimiento cervical se originan por la acción potenciada de las prostaglandinas y en el óxido nítrico (46,49). En las gestaciones al término existe correlación clara entre la liberación de óxido nítrico a nivel del cuello uterino y el puntaje de Bishop (50).

La mayor efectividad terapéutica del *misoprostol* administrado vía vaginal puede explicarse por este mecanismo adicional, entendiéndose una acción similar al producirse un efecto local sobre el cuello, aunado a lograr que los niveles plasmáticos sean más sostenidos y se obtenga una mayor biodisponibilidad que cuando es administrado por la vía oral. Cada vez se publican más estudios sobre el uso de *misoprostol* para desencadenar aborto durante el primer y segundo trimestres, que igualmente corroboran lo observado en relación a una mayor efectividad terapéutica mediante la administración vaginal, comparada con la administración vía oral.

Los resultados de los estudios disponibles apuntan a que la vía vaginal permite que el *misoprostol* permanezca con niveles séricos elevados por

más tiempo, aún cuando se utilizan preparados originalmente desarrollados para ser administrados por vía oral (24, 32). Así, la administración vaginal resulta en presentar niveles plasmáticos sostenidos, con 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 trimestres de gestación que también demuestran mayor efectividad con la administración vaginal, comparada con la administración oral. Zieman y colaboradores realizaron el primer estudio farmacocinético para comparar las vías de administración oral y vaginal (30). En contraste con la vía oral, después de la administración vía vaginal la concentración plasmática se incrementa gradualmente, alcanzando su pico máximo después de 70 a 80 minutos, para luego disminuir a niveles perceptibles del fármaco, presentes aún después de 6 horas.

*“Aunque la concentración pico después de la administración oral es más alta que para la administración vaginal, el “área bajo la curva” es mayor cuando se administra por vía vaginal. La mejor biodisponibilidad del **misoprostol** vaginal puede ayudar a explicar por qué resulta más efectivo en el aborto médico.”*

Se ha demostrado que el coeficiente de variación del área bajo la curva (ADC) después de la administración vaginal es

mayor al que se observa después de la administración vía oral (30). Si es lógico suponer que el efecto farmacológico del medicamento es dependiente de la concentración plasmática, el intervalo de administración con el uso vía vaginal, teóricamente, debería ser mayor de 4 horas. Es por ello que la dosis debe ser repetida con intervalos cada 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 vía vaginal (81). Se debe enfatizar que el conocimiento de la farmacocinética del **misoprostol** por vía oral o vía vaginal está basado solamente en la administración de altas dosis (400 µg); hasta ahora no se ha logrado éxito en medir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos del **misoprostol** después de utilizarse dosis tan bajas como las recomendadas usualmente para situaciones clínicas obstétricas con feto vivo.

Esto significa que la absorción vaginal del **misoprostol** es inconsistente. En la práctica clínica, con frecuencia se aprecian residuos de tabletas, muchas horas después de la administración vaginal, señalando que la absorción es variable e incompleta, lo cual puede suceder por la variación entre pacientes en relación a la cantidad y al pH del fluido vaginal. La variación en el sangrado uterino durante el aborto terapéutico puede igualmente afectar en la mucosa vaginal la absorción del **misoprostol**. La disponibilidad de tabletas para uso vaginal ha logrado mejorar la absorción del **misoprostol** por esta vía.

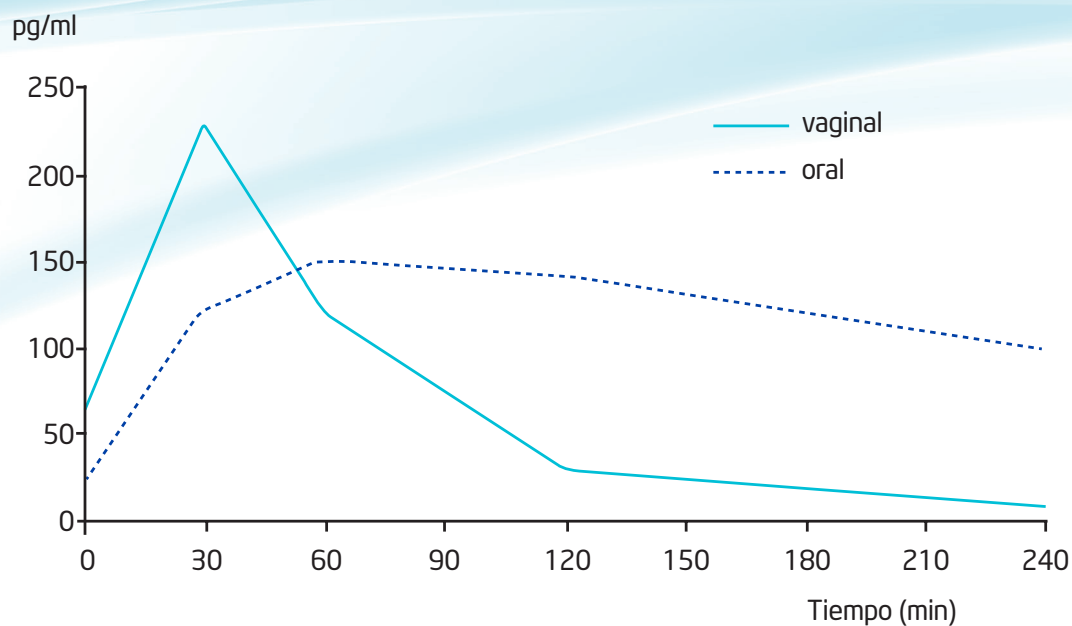


Figura 2. Concentración plasmática media del ácido misoprostólico en diferentes intervalos de tiempo, según la administración vía oral y vaginal de 400 μg de *misoprostol* (modificado de Ziemann et al., 1997) (30).

Por otro lado, estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada revelaron un aumento del tiempo de vida media ($t_{1/2}$), C_{max} y AUC con respecto a sujetos sanos. En cuanto a pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, con una depuración de creatinina (CLcr) entre 0,5 – 37 mL/minuto, se ha podido observar un aumento de casi el doble del tiempo de vida media de eliminación, de la C_{max} y del AUC, comparados con individuos sanos. No obstante, no se pudo apreciar una correlación clara entre el AUC y el grado de insuficiencia renal (35).

Variable	Vaginal (n=10)	Oral (n=10)	p
C_{max} (pg / mL)	165 = 86	277 = 124	0,03
T_{max} (min)	80 = 27	34 = 17	< 0,001
AUC 0-240 min	503,3 = 296,7	273,3 = 110,0	0,033
AUC 0-360 min	956,7 = 541,7	300,0 = 103,3	0,029

Tabla 1. Comparación del perfil farmacocinético de la administración oral y vaginal

También se ha realizado algún estudio acerca de la influencia de la utilización del misoprostol como agente inductor del parto en pacientes asmáticas, observando que su uso es seguro cuando se utiliza en personas con esta afección (36), ya que el *misoprostol* no solo no tiene actividad broncoconstrictiva sino que produce un leve efecto broncodilatador (37).

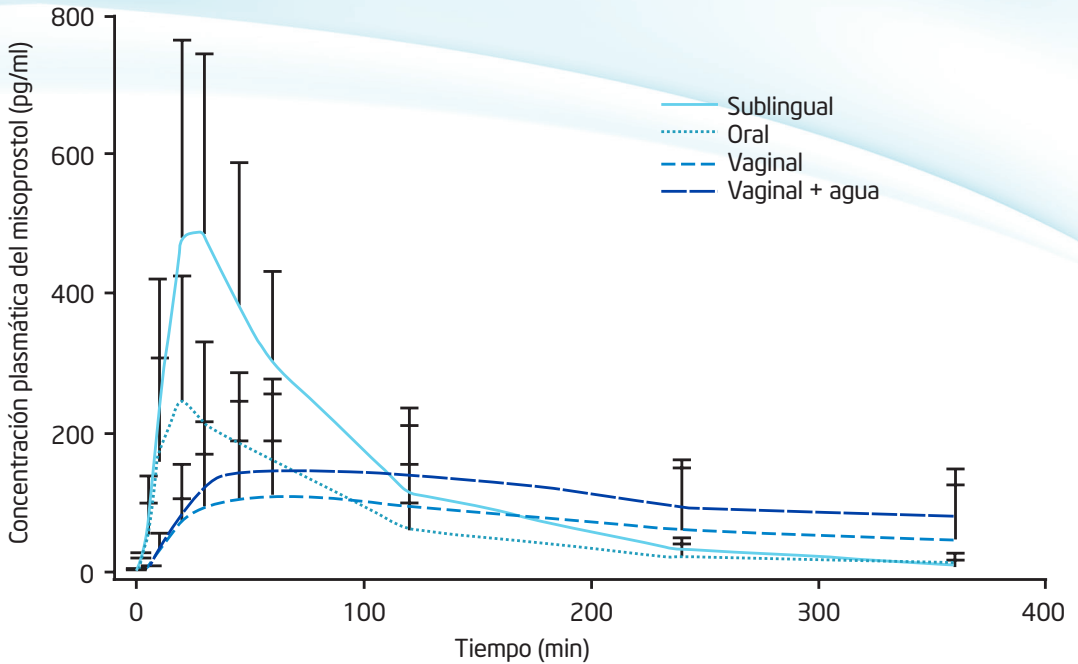


Figura 3. Concentración plasmática media del ácido misoprostólico en el tiempo (arrowbars=1 SD). [Tang. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Hum Reprod 2002. Image of Oxford University Press].

Ha sido descrito un transporte vaginal-uterino directo para favorecer la absorción de la progesterona. Un mecanismo similar puede existir para la absorción vaginal del **misoprostol**, y ello podría explicar la eficacia terapéutica mejorada con la administración por esta vía.

VÍA VAGINAL

Absorción

- Por vía vaginal se tiene una biodisponibilidad farmacológica 3 veces mayor a la obtenida cuando se administra por la vía oral.
- La absorción vía vaginal se favorece al humedecer la tableta con agua.
- Permanecen más tiempo los niveles séricos por esta vía que con la administración oral.

Concentración plasmática

- La máxima concentración se obtiene entre 60 y 120 minutos post-aplicación.
- La mínima concentración se observa hacia las 6 horas después de la aplicación.

Efecto terapéutico

- El aumento del tono uterino se logra hacia los 21 minutos aproximadamente, obteniéndose el mayor efecto terapéutico alrededor de los 46 minutos post-aplicación.
- El efecto local se produce gracias a una importante liberación de óxido nítrico (efecto descrito solo en mujeres embarazadas), logrando potenciar el efecto local de las prostaglandinas.

3. Vía sublingual

Recientemente, la administración del **misoprostol** sublingual ha sido estudiada para el manejo del aborto terapéutico y en la maduración cervical. La tableta de **misoprostol** es altamente soluble y puede disolverse en 20 minutos o menos cuando se aplica bajo la lengua. Un estudio farmacocinético comparó la absorción del medicamento a través de las vías oral, vaginal y sublingual (32), en el se evidenció que el **misoprostol** usado vía sublingual presentaba el tiempo más corto hasta alcanzar la concentración pico, la más alta concentración pico y la mayor biodisponibilidad al compararse con las otras vías. (Fig. 3).

Cuando el **misoprostol** se administra por la vía sublingual, la curva de concentración plasmática es semejante a la observada en la administración vía oral, pero con niveles séricos más elevados (32) (Fig. 3). Se presenta aumento importante del tono uterino a los 10 minutos de la administración sublingual del **misoprostol** (51). Parece claro que esta propiedad ofrece la ventaja de tornar la vía sublingual como la más apropiada para situaciones clínicas donde se desea alcanzar niveles plasmáticos más elevados, en un periodo de tiempo más corto. Por ejemplo: en la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto, cuando una acción terapéutica más rápida y temprana es muy necesaria (52, 56).

La concentración pico se alcanza alrededor de 30 minutos después de la administración con las vías sublingual y oral, mientras que después de la administración vaginal demora alrededor de 75 minutos (55, 81). Por ello, parece

ser que las vías sublingual y oral tienen un inicio más rápido de acción. Después de administrar 400 µg de **misoprostol**, en una dosis por vía sublingual se alcanza una concentración pico más alta que con el empleo vía oral y vaginal, lo cual es debido a la rápida absorción por el plexo venoso y la mucosa sublingual, adicional al hecho de evitar el metabolismo de primer paso hepático. El flujo sanguíneo bajo la lengua y el pH relativamente neutral en la cavidad bucal se constituyen en factores muy favorables para una rápida absorción. El inicio rápido y la concentración pico-máximo explican el porqué de todas las posibles vías, la biodisponibilidad sistémica, medida por el ADC en las primeras 6 horas, es mayor cuando el fármaco se administra vía sublingual. En contraste con el estudio anterior de Ziemann y colaboradores (30), el ADC-360 después de la administración vía oral y vaginal es similar, pero apenas llega al 54% y 58%, respectivamente, de la que se observa después del uso con la administración vía sublingual (53, 54, 57, 58).

La diferencia en los hallazgos sobre la biodisponibilidad puede explicarse por la amplia variación en la absorción del **misoprostol** a través de la mucosa vaginal en las diferentes pacientes (59, 60). Además, aunque se ha demostrado que la absorción por la vía vaginal es más lenta y el pico máximo es más bajo que por las otras vías de administración, el nivel plasmático del **misoprostol** se mantiene en el nivel bajo por tiempo más largo; es así como alrededor de las 6 horas después de la administración vaginal los niveles séricos del ácido misoprostóico son más altos que los alcanzados con las vías sublingual y oral (56, 58, 81). Por

ello, el efecto del *misoprostol* puede sostenerse por encima de las 6 horas, posterior al empleo de una única dosis, aunque el nivel del umbral plasmático para la acción terapéutica aún se desconoce (61).

Algunas usuarias reportaron captar un sabor desagradable cuando se usa el *misoprostol* por vía sublingual o bucal. También está descrita la sensación de entumecimiento, tanto en la boca como en la garganta, cuando se administra por vía sublingual.

VÍA SUBLINGUAL

Absorción

- Es muy rápida, logra aumento del tono uterino a los 10 minutos de la aplicación.

Concentraciones plasmáticas

- Tiene similar curva farmacocinética que la observada en la administración vía oral, pero con niveles séricos más elevados.

Efecto terapéutico

- Se obtiene aumento del tono uterino a los 10 minutos de su administración.
- La vía sublingual es apropiada para emplearse en las condiciones clínicas en que se requiera que su acción sea lo más rápido posible.
- Tener precaución en los casos de uso para la inducción del trabajo de parto, porque puede producir más fácilmente estados de polisistolía. No se recomienda su empleo en condiciones clínicas donde se tenga feto vivo.

4. Vía rectal

La administración por la vía rectal ha venido siendo estudiada recientemente para el manejo de la hemorragia posparto. Esta vía es menos comúnmente usada para otras aplicaciones. La forma de la curva de absorción después de la administración rectal es similar a la de la vía vaginal, pero el ADC es apenas 1/3 del ADC con la administración vaginal (Fig. 4).

El pico máximo de la concentración plasmática (Tmax medio) después de la aplicación rectal de *misoprostol* es de 40 a 65 minutos (10, 26), pero en un estudio más reciente se evidenció un Tmax más corto de solo 20 minutos, observándose el doble de la concentración plasmática, comparado cuando se administra por vía bucal, para luego ir declinando lentamente, llegando a su pico mínimo alrededor de los 240 minutos (4 horas) (Fig. 4) (38).

El estudio del uso del *misoprostol* para el manejo de la hemorragia posparto de O'Brien y colaboradores (25) 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 no era muy detallado hasta hace poco tiempo, estudios disponibles, comparando la vía rectal con la oral, muestran un comportamiento de los niveles séricos muy parecido a lo que se conoce para la administración vía vaginal. Aunque se encuentren algunas publicaciones acerca de la baja aceptabilidad de esta vía, se necesita mayor número de estudios bien elaborados para investigar la preferencia de médicos y usuarias para las distintas vías de utilización de este medicamento.

VÍA RECTAL

Absorción

- El medicamento es absorbido muy efectivamente por la vía rectal.
- Presenta un comportamiento farmacocinético similar al observado con la administración vía vaginal.

Concentraciones plasmáticas

- Desde su aplicación, la máxima concentración se presenta hacia los 20 a 40 minutos.
- La concentración mínima, posterior a su aplicación, se observa sobre las 4 horas.

5. Vía bucal

En la utilización de la vía bucal el fármaco se coloca en el espacio entre la encía y la mejilla y se deja absorber a través de la mucosa bucal. Son muy limitados los estudios clínicos, en comparación con los realizados para otras vías; estos han demostrado que la vía bucal puede ser efectiva para el manejo del aborto terapéutico, la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto (59, 61). La curva de absorción para la vía bucal es muy similar a la que se observa en la vía vaginal, pero los niveles séricos del medicamento obtenidos son menores durante las 6 horas de estudio (Fig. 4) (60).

Después de la administración bucal, el tiempo máximo (T_{max}) es de 75 minutos, el cual es similar al tiempo después de la administración vaginal, pero el ADC de la administración bucal es sólo la mitad que el de la administración vaginal. Otro estudio que comparó la administración bucal y sublingual también mostró que el ADC del *misoprostol* sublingual es 4 veces mayor al que se da con la administración bucal. La vía bucal es una opción posible para administrar el *misoprostol*, pero se necesitan más estudios para compararla con otras vías de administración. Son pocas las indicaciones de su uso clínico.

VÍA BUCAL

Absorción

- Debe colocarse la tableta entre la encía y la cara interna de la mejilla, donde se irá disolviendo de manera gradual.

Concentraciones plasmáticas

- Presenta menores niveles plasmáticos que cuando se administra por vía sublingual.
- Su pico sérico máximo se alcanza a los 60 minutos.
- Se han reportado niveles sanguíneos más prolongados del medicamento que los obtenidos con la administración vía oral.

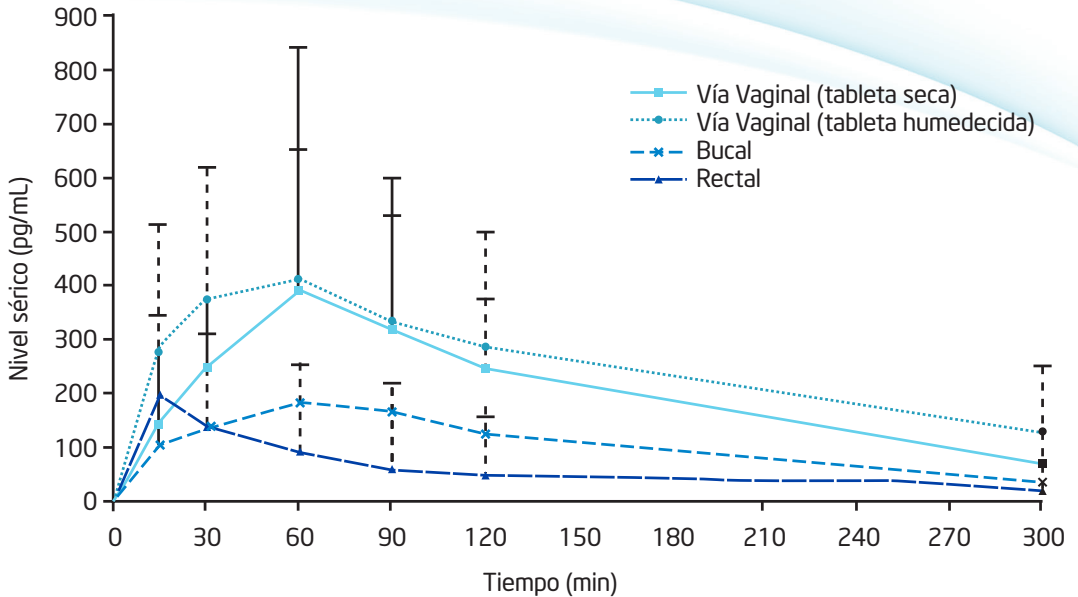


Figura 4. Niveles séricos promedio del ácido misoprostólico en pg/mL para 4 vías de administración del misoprostol, en un tiempo de 5 horas. Las barras de error representan la desviación estándar. [Meckstroth. *Misoprostol* absorption and uterine response. *Obstet Gynecol* 2006. Image of Lippincott Williams & Wilkins].

Misoprostol de liberación prolongada

A principio de los años 1980 se publicaron estudios sobre el efecto del *misoprostol* de liberación lenta, administrado vaginalmente (62, 63). Recientemente se publicaron los resultados de un estudio clínico piloto, utilizando esta forma de liberación prolongada adaptada a la vía oral; dicho estudio mostró datos prometedores que deberán ser evaluados en estudios clínicos a mayor escala. El efecto encontrado es dosis dependiente y mantiene un perfil similar, pero con un área bajo la curva menor que utilizando la vía vaginal (64).

Aplicación clínica de las diferentes vías de uso terapéutico

Aunque hay consenso de que el *misoprostol* aplicado vía vaginal tiene una eficacia clínica mayor que cuando se usa la vía oral, hay referencias que insinúan que las mujeres prefieren el *misoprostol* administrado vía oral; es por ello que este tema debe ser motivo de investigaciones futuras más detalladas.

La mayor biodisponibilidad del *misoprostol* cuando se administra por la vía vaginal puede ser la explicación del por qué esta vía es más eficaz que la vía oral. Por eso, los resultados con

dosis mayores de *misoprostol* por la vía oral son similares a los resultados con dosis menores por la vía vaginal (65). Los niveles séricos más elevados que se obtienen con la administración oral, y aun con la vía 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 posparto o la maduración cervical (66, 67). La misma justificación podría ser utilizada para la utilización del *misoprostol* por vía rectal (68, 38), aunque existen indicios de que la aceptabilidad de esta vía por las usuarias es mucho menor. Por ahora hay limitada experiencia clínica referente a la vía sublingual, aunque se reconozcan la utilidad y las 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 todas las mejores recomendaciones fundamentadas. Parece que la utilización vía sublingual para fines de la inducción del trabajo de parto no muestra ninguna ventaja evidente respecto a la vía oral (70) o a la vía vaginal (71).

Teóricamente, la mayor ventaja de las vías vaginal y rectal en relación a la administración vía oral es que en las primeras 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 las cuales los niveles plasmáticos del fármaco en estas vías permanecen más elevados a los 240 minutos con respecto a las vías oral y sublingual.

Sin embargo, parece clara la necesidad de nuevos estudios controlados y bien conducidos para establecer el 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, y también para diferentes indicaciones clínicas. Es importante recordar que el efecto aditivo de dosis repetidas puede presentar un inconveniente si se tratara de un embarazo a término con feto vivo, en donde la hipercontractilidad (hipertonía) uterina puede generar peligro para la salud del feto. En estas situaciones, la aplicación de otra dosis no debería administrarse antes de las 3 a 4 horas para las vías oral o sublingual, y antes de las 6 horas para las vías vaginal o rectal.

Debe considerarse el hecho de que todavía se dispone de presentaciones comerciales de *misoprostol* para vía oral en tabletas de 200 µg. Tener que dividir estas tabletas en partes iguales para la obtención de dosis menores como 25 o 50 µg 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, geles u otros tipos de preparados no homogenizados, sin un control de calidad adecuado que garantice dosis exactas, ni la seguridad terapéutica en la mujer. La vía de administración del *misoprostol* a utilizar debe ser valorada de acuerdo con la aceptación de la paciente y la indicación clínica propuesta por el equipo médico tratante. Las mujeres prefieren muchas veces la vía oral antes que la vaginal, pero deben estar orientadas sobre el mejor

juicio clínico del profesional de la salud que le esté suministrando la atención. Cuando se desea tener niveles séricos más elevados y en cortos períodos de tiempo, la vía oral y la vía sublingual son muy útiles en indicaciones como la hemorragia posparto, inducción del aborto, manejo del aborto incompleto y preparación del cérvix antes de la instrumentación.

Debe tenerse en cuenta que la vía sublingual en caso de emplearse en inducción de trabajo de parto puede llegar a producir fácilmente polisistolia; sin embargo, esta vía permite el desarrollo de contracciones más regulares que con la vía oral. Por lo tanto, la vía a ser empleada debe ser evaluada considerando la indicación médica precisa y las necesidades de cada paciente en particular. Técnicamente, las vías vaginal y rectal, con relación a la vía oral, alcanzan niveles circulantes más rápidos, gracias a que no ocurre el primer paso entero-hepático, evitando la metabolización del ***misoprostol*** en el sistema porta, razón esta que puede explicar la mayor permanencia de los niveles plasmáticos (240 minutos) que cuando se emplea la administración por las vías oral o sublingual (81).

La cinética de la absorción del ***misoprostol*** explica por qué algunas vías de administración se han asociado a incidencias mayores de los efectos adversos. La administración sublingual, que presenta la mayor C_{max} (concentración máxima), se asocia con la más alta incidencia de efectos colaterales cuando se compara con la administración por otras vías.

Farmacocinética en la leche materna

Las mujeres que van a suministrar lactancia materna pueden recibir medicación con ***misoprostol*** para la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto. Es importante contemplar todos los potenciales efectos sobre el neonato. Pero debemos aclarar que existen pocos estudios sobre la farmacocinética del ***misoprostol*** oral en la leche materna.

El ***misoprostol*** es detectado en la leche materna alrededor de 30 minutos después de su administración por vía oral. El pico máximo en la leche se obtiene a la hora, siendo más lento que el nivel plasmático (30 minutos). El nivel del medicamento en la leche materna desciende posteriormente y es indetectable entre las 4 y 5 horas después de su consumo.

Los niveles del ácido misoprostico en leche materna son apenas 1/3 del nivel plasmático (39, 40). No hay datos sobre la farmacocinética del ***misoprostol*** en la leche materna para otras vías diferentes al uso vía oral. Pero se espera que la concentración en leche materna sea menor cuando se administra el medicamento por la vía vaginal, en comparación con la administración vía oral, aunque posiblemente podrá perdurar mayor tiempo. Se desconoce el efecto al neonato de una exposición corta con niveles bajos de ***misoprostol***.

EFFECTOS EN EL ÚTERO Y EL CUELLO UTERINO

Los efectos sobre el tracto genital femenino, como la actividad uterotónica y el reblandecimiento del cuello uterino, cuando el ***misoprostol*** fue

inicialmente avalado como medicamento gastroprotector, fueron considerados como efectos adversos; pero hoy se sabe que son estos efectos bioquímicos secundarios del *misoprostol* los que se buscan en el actual ejercicio médico de la actividad profesional obstétrica y ginecológica.

Efectos en útero

El efecto del *misoprostol* sobre la contractilidad uterina ha sido ampliamente estudiado, entre otros, por autores como Gemzell-Danielsson y colaboradores (51) y por Aronsson y colaboradores (57) (Fig. 5). Posterior a la administración de *misoprostol* oral, en una única dosis, se sucede un aumento

en el tono uterino (9, 11); pero para producir actividad contráctil regular, se necesita un nivel sérico constante de *misoprostol*, haciendo necesario el empleo repetido de más dosis por la vía oral. El efecto del *misoprostol* usado vía vaginal sobre la contractilidad del útero es parecido al observado en el empleo vía oral: hay aumento en el tono del útero, pero después de 1 a 2 horas se va a observar la presencia de contracciones uterinas regulares, las cuales durarán por al menos 4 horas posterior al uso de *misoprostol* (18). La aparición de las contracciones en forma regular posterior a la administración vía vaginal puede explicar la mejor eficacia terapéutica reportada con la administración vaginal, comparada con la vía oral (9, 11).

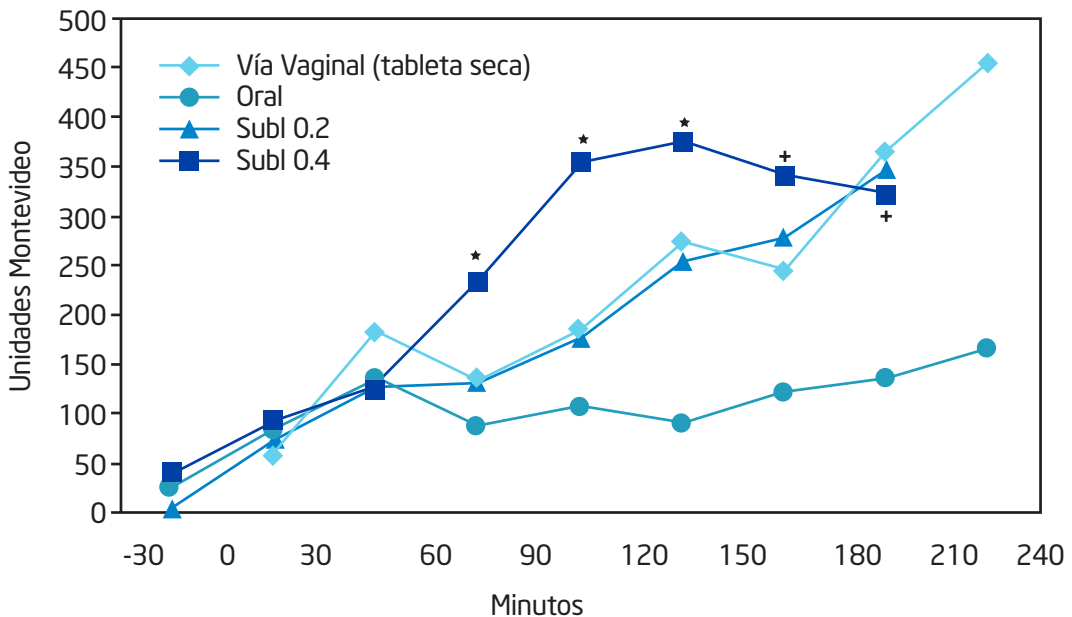


Figura 5. La actividad uterina medida en Unidades Montevideo (UM). Los grupos de tratamiento fueron: vaginal (0.4 mg), oral (0.4 mg) y sublingual (0.2 y 0.4 mg). [Aronsson. Effects of *misoprostol* on uterine contractility following different routes of administration. Hum Reprod 2004. Image of Oxford University Press].

El *misoprostol* vía sublingual ha sido estudiado en el manejo del aborto terapéutico en el primero y segundo trimestre (21, 22). Aronsson y colaboradores compararon los efectos del *misoprostol* sobre la contractilidad del útero empleando diversas vías de administración (57). Ellos encontraron un aumento en el tono uterino más rápido y acentuado después del uso del fármaco por la vía oral y sublingual, que después del empleo por la vía vaginal (69).

El tiempo promedio hasta lograr el incremento en el tono es de 8 a 11 minutos cuando se emplea la administración oral y la vía sublingual respectivamente, en comparación con 20 minutos observado cuando se usa la vía vaginal.

De igual manera, el tiempo promedio para lograr el máximo tono uterino es significativamente más corto cuando se emplea el *misoprostol* oral o sublingual, en comparación con el uso del medicamento vía vaginal. Alrededor de 1 a 2 horas después de la administración del *misoprostol*, el tono comienza a descender. Cuando se usa la vía oral, este tiempo se asocia al fin de su actividad terapéutica, pero cuando se emplean las vías vaginal y sublingual, el tono uterino se reemplaza de manera gradual en actividad uterina contráctil regular, la cual se mantiene por un mayor tiempo cuando se ha utilizado la administración vaginal, en comparación con la vía sublingual, apreciándose una reducción en la actividad después de las 4 horas (comparado con 3 horas en el caso de

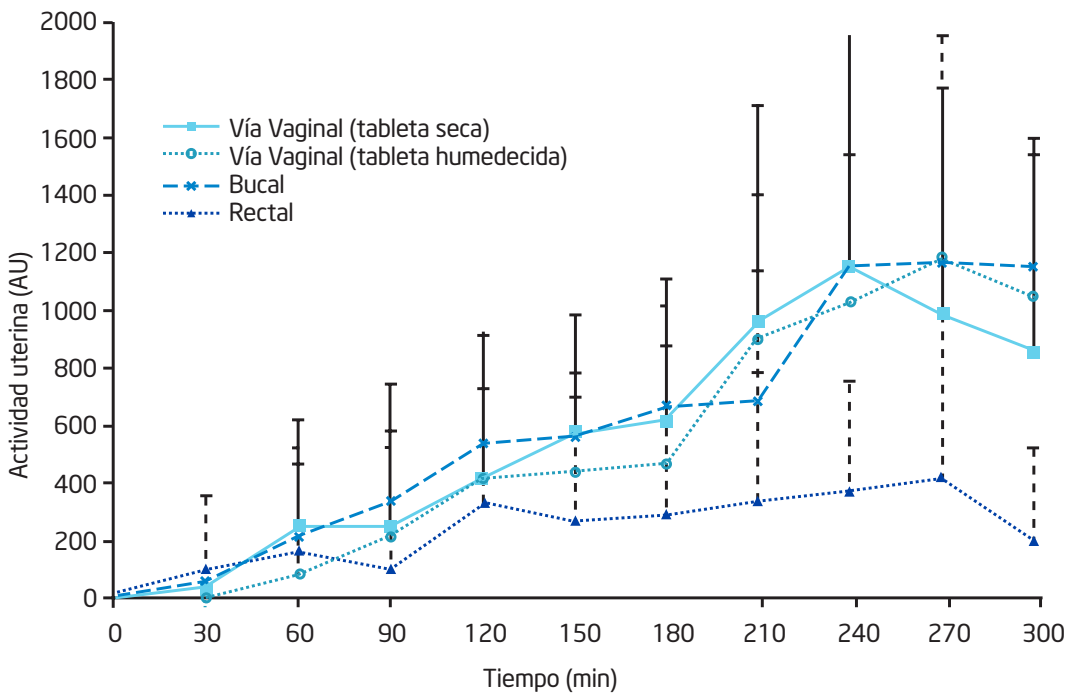


Figura 6. Actividad uterina medida en Unidades Alexandria para 4 vías de uso del misoprostol en 5 horas. Las Unidades Alexandria estiman el ADC de presión en el tiempo para contracciones uterinas. Las barras de error representan la desviación estándar. AU, Alexandria Units. [Meckstroth. Misoprostol Absorption and Uterine Response. Obstet Gynecol 2006. Image of Lippincott Williams & Wilkins].

la administración sublingual) (Fig. 5). El efecto uterino con la administración bucal y la rectal fue estudiado por Meckstroth y colaboradores (60) (Fig. 6), quienes demostraron que el patrón de tonicidad uterina y contráctil con la administración vía bucal es muy similar a la administración vía vaginal, encontrando que el ADC fue 2 veces menor.

El uso del *misoprostol* vía rectal tiene el ADC más baja; además, revela la actividad uterina más baja, en referencia a tono y contractilidad. A su vez, la media de inicio de la actividad uterina se apreció en 103 minutos, tiempo mucho mayor comparado con la administración por las otras vías (60).

Estudios a la fecha sobre la actividad contráctil uterina revelan que se requiere un nivel sostenido para el desarrollo de las contracciones uterinas regulares, más que obtener un nivel sérico alto. Aún así, los estudios no han podido determinar el umbral del valor plasmático necesario para el desarrollo de la contractilidad uterina, pudiéndose pensar que es solo necesario un nivel sérico bajo de *misoprostol* para desencadenar contracciones uterinas regulares; sin dejar a un lado el conocimiento del hecho que la sensibilidad uterina a las prostaglandinas se incrementa con una mayor edad gestacional. Los efectos clínicos o las acciones terapéuticas en las diversas indicaciones para el empleo del *misoprostol* usualmente aumentan con la gestación. Es así como se requiere una actividad contráctil más fuerte para estimular la inducción del parto que para inducir la expulsión del contenido uterino en el aborto terapéutico. Se

reconoce que en el aborto médico, el adicionar mifepristone (medicamento no disponible en Latinoamérica) con seguridad potenciará la acción del *misoprostol* y reducirá el umbral sérico necesario para obtener mejor contractilidad uterina.

Adicional a estimular la contractilidad del útero, se reconoce el efecto blanco donde el *misoprostol* actúa reblandeciendo el cuello uterino.

Efectos en el cuello uterino

Existen varios estudios clínicos que han logrado demostrar el efecto del *misoprostol* en la maduración del cérvix durante la gestación. El *misoprostol* está ampliamente utilizado gracias a que produce el efecto reblandecedor del cuello uterino previo a la inducción del trabajo de parto y a la evacuación quirúrgica del contenido uterino. Muchos estudios demostraron la menor necesidad de forzar el cérvix durante la dilatación mecánica cuando se empleaba *misoprostol* previo al procedimiento (51, 57). El efecto de reblandecer el cérvix se debe probablemente al efecto directo del *misoprostol* sobre el cuello uterino y no secundario a las contracciones uterinas inducidas por el medicamento.

El cuello uterino se constituye de tejido conectivo y músculo liso, donde las células de músculo liso componen el 8% de la porción distal del cérvix, pero se desconoce el mecanismo exacto del *misoprostol* que genera la maduración fisiológica del cuello. Entre los fenómenos bioquímicos implicados en la maduración cervical están

descritos: la disminución del contenido de colágeno total, el incremento en la solubilidad de las fibras de colágeno, y un aumento en la acción colagenolítica local. De manera similar a lo observado en una respuesta inflamatoria, han sido descritos los cambios en los componentes extracelulares de la matriz durante el fenómeno de la maduración cervical uterina (28); por ello, cuando se sucede la maduración del cuello uterino se presenta confluencia de células inflamatorias al interior del estroma cervical, incrementando las enzimas metaloproteinásicas de la matriz y con ello se desarrolla la degradación de las fibras de colágeno y la subsecuente maduración cervical (29). También se ha postulado que estas células llegan a producir varias citoquinas y prostaglandinas que logran efectuar en el metabolismo extracelular de la matriz; por otra parte, se ha demostrado que varios análogos de las prostaglandinas pueden reducir el contenido de hidroxiprolina en el cuello uterino durante la gestación (54).

Los cambios histoquímicos en el cuello uterino durante el embarazo, posterior al uso de *misoprostol*, han sido analizados empleando microscopía electrónica y análisis químicos para la absorción de prolina, donde la incorporación promedio de la prolina por microgramo de proteína y densidad de colágeno estimados bajo intensidad de luz, fue mucho menor que en los controles, indicando esto que la actividad del *misoprostol* puede ser principalmente sobre el estroma del tejido conectivo, observado por la desintegración y disolución de las fibras de colágeno a nivel cervical (55).

El mayor número de estudios sobre actividad contráctil uterina y reblandecimiento del cérvix, posterior al uso del *misoprostol*, se está desarrollando en mujeres embarazadas, aunque se reconoce que hay evidencia que plantea que estos hallazgos pueden también presentarse en el útero no grávido. Se ha observado que algunas mujeres no embarazadas presentan dolor tipo cólico posterior al uso de *misoprostol*; además, se ha demostrado que también existe un efecto de maduración cervical en mujeres no gestantes (3, 28).

EFFECTOS SECUNDARIOS E INCIDENCIA DE MALFORMACIONES EMBRIO-FETALES

Se sabe hoy día que el *misoprostol* es un fármaco seguro y bien tolerado. Los estudios preclínicos que evalúan su toxicidad revelan un buen margen de seguridad, donde las diferencias son 500 a 1000 mayores con las dosis letales en animales, en comparación con las dosis terapéuticas administradas a los humanos (29).

Los efectos secundarios, adversos, que son clínicamente significativos con el uso de *misoprostol*, son de tipo hematológico, endocrino, bioquímico, inmunológico, respiratorio, oftalmológico, plaquetario o cardiovascular, donde la presencia de diarrea se presenta como la principal reacción secundaria advertida de manera constante con este fármaco, aunque debe reconocerse que por lo general es de curso leve y autolimitado; la presencia de náuseas y de episodios de emesis pueden presentarse, pero se resuelven en el curso de las 2 a 6 horas siguientes.

Se desconoce la dosis tóxica del *misoprostol*, pero el fármaco ha sido considerado bastante seguro. Sin embargo, existe la publicación de un caso en el que una mujer muere por falla orgánica múltiple posterior al uso de una sobredosis de *misoprostol*, al haber ingerido 60 tabletas de 200 µg en el curso de 2 días (30).

Se ha reportado presencia de fiebre y escalofríos, síntomas que son relativamente comunes luego de usar dosis altas en el tercer trimestre o en período posparto. Con mayor frecuencia se han observado estos síntomas cuando se ha empleado el *misoprostol* para la prevención o tratamiento de la hemorragia posparto.

Varios ensayos clínicos con la administración de *misoprostol* para la prevención de la hemorragia posparto reportan la presencia de escalofríos como hasta en un 32% a 57% de las pacientes (32, 33). También estados de hiperpirexia se han reportado en algunos casos después de administrarse dosis de 600 µg, así como reportes de hiperpirexia con delirio y/o ingreso a unidades de terapia intensiva luego de la administración de 800 µg por vía oral (34).

Gran preocupación en los médicos con el uso del *misoprostol* es la posibilidad o riesgo de ruptura uterina, en el grupo de gestantes que presenten una cicatriz uterina por cesárea previa. Debe reconocerse que rara vez se ha reportado la ruptura uterina en el aborto terapéutico del primer trimestre (55), aunque es lógico tener presente

que el riesgo aumenta con una mayor edad gestacional. La literatura muestra suficiente evidencia en relación a que la mayoría de las rupturas uterinas que se presentan ocurren durante la inducción del trabajo de parto, siempre en el tercer trimestre, más aún cuando se tiene el antecedente de una cicatriz por cesárea previa, sin olvidar otros factores de riesgo para ruptura uterina (58), como sobre-distensión uterina, en los casos de polihidramnios, macrosomía fetal, al igual que en la corioamnionitis, el trabajo de parto prolongado, y la historia de resección quirúrgica de leiomiomas.

El desarrollo de un cuadro clínico con infección no se presenta comúnmente posterior al manejo del aborto terapéutico con *misoprostol*; solo se han reportado incidencias de solo un 0.92% (72, 76), pero se tienen reportes recientes que evidencian una infección letal con *Clostridium sordellii* posterior al uso de *misoprostol* vaginal para el manejo del aborto. Ello genera preocupación alrededor del uso de este método farmacológico; sin embargo, luego de extensas investigaciones aún no existe consenso en relación al mecanismo de infección en estos casos (73). Se estima que la incidencia global de infección es muy baja, y por ello, el manejo del aborto terapéutico no debe asociarse con una tasa mayor de infección comparado con el método quirúrgico.

La exposición temprana en la gestación al *misoprostol* se ha relacionado con varios defectos congénitos, pero muchos estudios han sido negativos en relación a presencia de mutagénesis con el empleo de *misoprostol*. Tampoco se ha demostrado que sea embriotóxico,

fetotóxico o teratogénico (74); por ello, se ha postulado que la presencia de las malformaciones puede originarse en alteraciones del flujo sanguíneo hacia el embrión en desarrollo, que se suceden durante la actividad contráctil inducida con *misoprostol*.

Se considera que el riesgo absoluto para presentarse malformaciones fetales, posterior a la exposición al *misoprostol*, es relativamente bajo, con rangos de alrededor del 1% en los fetos expuestos. La incidencia de anomalías feto-neonatales no parece ser alta al revisar los datos demográficos poblacionales, aun en poblaciones donde la exposición al *misoprostol* es relativamente común (72, 75, 77). Es factible, dependiendo del tiempo de exposición y al menor tiempo gestacional cuando se ha usado el *misoprostol*, que exista la remota posibilidad de tener defectos en la organogénesis.

Como las anomalías referenciadas más comúnmente aparecen los defectos del sistema nervioso central y en el desarrollo de las extremidades. El síndrome de Moebius ha sido relacionado con la exposición temprana al *misoprostol*; este se presenta con parálisis facial congénita con o sin presencia de defectos en las extremidades (78-80). También se han reportado algunas otras anomalías como los defectos transversales de los miembros, constricciones "en anillo" de las extremidades, la artrogriposis, cuadros de hidrocefalia, holoprosencefalia y la exostofia vesical (74).

La presencia de una malformación fetal es más comúnmente relacionada con la administración de un régimen único con *misoprostol* para la inducción del aborto, en comparación con un régimen secuencial empleando mifepristona y *misoprostol*; esto tal vez pueda relacionarse con la mayor actividad contráctil uterina, asociada al uso de dosis mayores y repetidas con el *misoprostol*. En consecuencia, el manejo del aborto terapéutico (inducido) con *misoprostol* debe ser realizado siempre bajo supervisión médica. FLASOG hace énfasis en la importancia de elaborar el "Consentimiento Informado" de cada paciente (usuaria) antes del manejo del aborto terapéutico, y ofrecer toda la orientación necesaria en relación a los posibles riesgos de presentarse anomalías fetales, en caso de continuar la gestación posterior a la exposición al *misoprostol*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction and augmentation of labor. ACOG Technical Bulletin no 217. Washington, DC. 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. Pre-induction cervical ripening. *Obstet Gynecol Ann* 1983;12:103-6.
6. Collins PW, Pappo R, et al. Chemistry and synthetic development of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985;30(11 Suppl): 114S-117S.
7. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for pre-induction cervical ripening and labour induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995a;172:1804-10.
8. Egarter CH, Husslein PW, Rayburne WF. Uterine hyper-stimulation after low-dose prostaglandin E₂ therapy: tocolytic treatment in 181 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:794-6.
9. 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.
10. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol. Surv* 2000;55(8):503-10.
11. 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.
12. 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 labour at term. *Obstet Gynecol* 1992;79:374-9.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Keirse MJ. Prostaglandins in pre-induction cervical ripening: metanalysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993;38:89-100.
18. 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.

19. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993;24(4):236-40.
20. 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.
21. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2: 2002. Oxford: Update Software.
22. Mariani Neto C, Leao 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.
23. Margulies M, Campos Pérez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet* 1992;339:64.
24. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
25. 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):212-4.
26. Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, Abdel-Aleem, H, Cheng LN, Hofmeyr GJ, Lumbiganon P, Unger C, Prendiville W, Pinol A, Elbourne D, el-Refaey H, Schulz K & WHO Collaborative Group To Evaluate Misoprostol in the Management of the Third Stage of Labour (2001) WHO multicentre randomized trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358 (9283):689-95.
27. Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, Mangesi VC, Mangesi L, Singata M. Misoprostol for treating postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4 (1):16.
28. Speroff L. Papel fisiológico y farmacológico de las prostaglandinas en obstetricia. *Clin Obst Ginecol* 1973;7:103.
29. Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17 (5):707-16.
30. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
31. 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):275-80.
32. 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.
33. 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.
34. Foote EF, Garnett WR, Lee DR, Karim A, Luketic VA, Keane WF, Halstenson CE, St Peter JV. Disposition of misoprostol and its active metabolite in impaired hepatic function. *Am J Ther* 1994;1 (2): 162-168.
35. Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35 (4): 384-9.

36. Kelsen SG, D'Alonzo GE. Acute and chronic effects of misoprostol in the control of asthma: a pilot study in five subjects. *Am J Ther* 1995;2:793-798.
37. Marcisz C, Jonderko G, Gina R, Szkliniarz J. Effect of misoprostol, a synthetic equivalent of prostaglandin E1, on bronchodilation in bronchial spasm. *Pol Tyg Lek* 1992;47 (34-35): 733-4.
38. 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;113 (2):191-8.
39. Andel-Aleem H, Villar J, Gumezoglu MA, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum alter postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol* 2003;108:25-28.
40. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, von Mandach U. Misoprostol versus Methylegometrine: Pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2168-73.
41. 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.
42. 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.
43. Gunalp S, Bildirici I. The effect of vaginal pH on the efficacy of vaginal misoprostol for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79 (4): 283-5.
44. Ramsey PS, Ogburn PL Jr, Harris DY, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182 (6): 1616-9.
45. Chandra S, Allen V, et al. The effect of vaginal pH on labor induction with vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17 (6): 387-91.
46. Vaisanen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in non pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193 (3 Pt 1):790-6.
47. Vaisanen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Increased release of cervical nitric oxide in spontaneous abortion before clinical symptoms: a possible mechanism for preabortal cervical ripening. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (11): 5622-5626.
48. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Ylikorkala O. Cervical nitric oxide release in women post term. *Obstet Gynecol* 2004;103 (4):657-62.
49. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomaki K, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188 (3):779-85.
50. Chiossi G, Verocchi G, Venturini P, Facchinetti F. Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13 (3): 203-8.
51. Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception* 2006;74 (1):31-5.

52. Walraven G, Dampha Y, Bittaye B, Sowe M, Hofmeyr J. Misoprostol in the treatment of postpartum hemorrhage in addition to routine management: a placebo randomized controlled trial. *BJOG* 2004;111 (9):1014-7.
53. Caliskan E, Dilbaz S, Doger E, Ozeren S, Dilbaz D. Randomized comparison of 3 misoprostol protocols for abortion induction at 13-20 weeks of gestation. *J Reprod Med* 2005;50 (3):173-80.
54. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Role of sublingual misoprostol for cervical ripening prior to vacuum aspiration in first trimester interruption of pregnancy. *Contraception* 2003;67:213-7.
55. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Sublingual versus vaginal route of misoprostol for cervical ripening prior to surgical termination of first trimester abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125 (1):109-13.
56. Høj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum hemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomized double blind clinical trial. *BMJ* 2005;331 (7519):723.
57. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of Misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Human Reprod* 2004; 19(1):81-4.
58. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. (Review) *Cochrane Library*, Issue 2. 2006.
59. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2005;91:2-9.
60. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol* 2006 Sep;108 (3 Pt 1):582-90.
61. Schaff EA, Di Cenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2005;71: 22-5.
62. Bygdeman M, Christensen NJ, Dimov V, Green K. Termination of pregnancy by a slow release device containing 16, 16-dimethyl-trans-delta 2 PGE1 methyl ester. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1984;10:359-65.
63. Cameron IT, Baird DT. A controlled release form of 16,16-dimethyl-trans-delta 2-PGE, methyl ester for early abortion. *Contraception* 1986;33:121-5.
64. Fiala C, Aronsson A, Granath F, Stephansson O, Seyberth HW, Watzler B, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol. *Hum Reprod* 2005;20 (12):3414-18.
65. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123(1): 87-91.
66. 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;332:983-987.
67. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000;95:905-8.

68. Hofmeyr GJ. Induction of labour with misoprostol. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001 Dec;13 (6):577-81
69. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, Gelbart BR. A randomized placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labor. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998;105: 971-75.
70. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:72-6.
71. 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.
72. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception* 2004; 70:183-90.
73. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, Poukens V, Whiteman DB, Iton A, Cheung M, Dassey DE, Shieh WJ, Zaki SR. Fatal toxic shock syndrome associate with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 2005; 353 (22):2352-60.
74. Philip NM, Shannon C, Winikoff B. Misoprostol and Teratogenicity: Reviewing the Evidence. Report of a Meeting at the Population Council. New York, 22 May 2002.
75. Alan Guttmacher Institute. 1996. Issues in brief: An overview of clandestine abortion in Latin America, <http://www.guttmacher.org/pubs/lb12.html>.
76. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 341(8855): 1258-1261.
77. Faundes A, Santos LC, Carvalho L, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracept* 1996;12 (1): 1-9.
78. Isaza C, Saldarriaga W, Pachajoa H. Uso inadecuado de misoprostol. ¿Un problema de salud pública? *Colomb Med* 2008 June; 39 (2): 61-65.
79. Pastuszek A, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KA, Cordelo SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338:1881-5.
80. Pottie Kevin. Is misoprostol teratogenic? Misoprostol use during early pregnancy and its association with Möbius' syndrome. *Can Fam Physician* 1999 February; 45: 315-316.
81. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Ginecol Obstet* 2007;99:S160-S167.

Capítulo 4

INDUCCIÓN DEL PARTO CON FETO VIVO

Introducción y definición

Se utiliza el término "inducción del trabajo de parto" para todos los procedimientos utilizados en medicina con el fin de provocar las contracciones uterinas y el parto en una embarazada con más de 22 semanas de gestación. El objetivo es finalizar una gestación cuando los beneficios de tener al recién nacido fuera del útero son mayores a que el embarazo continúe, siempre y cuando se haga un balance cuidadoso de los riesgos-beneficios, tanto para el recién nacido como para la madre. La inducción farmacológica del trabajo de parto ocurre en los Estados Unidos en un poco más del 15% de todos los embarazos y cada vez ha ido en aumento de acuerdo con el 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 colaboradores (2) describieron la oxitocina, extraída de la hipófisis posterior, como responsable del inicio natural del trabajo de parto. La molécula de oxitocina fue sintetizada 5 años más tarde por Du Vigneaud y colaboradores (3, 4); 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 físico-químicos, como el desprendimiento manual de las membranas ovulares, la amniotomía, el empleo de antagonistas de la progesterona, como el mifeprestone (RU-486), y la administración de prostaglandina E2 (PgE2) y los análogos de la PgE1, entre otros (5).

El *misoprostol* es un análogo de prostaglandina E1. Estuvo indicado inicialmente para el tratamiento de las úlceras pépticas; sin embargo, desde la primera experiencia en Argentina por Margulis y colaboradores (6), el *misoprostol* se ha venido utilizando cada vez con más frecuencia para inducción del trabajo de parto con feto vivo (7-11). El *misoprostol* administrado por vía oral o vaginal ha demostrado ser más eficaz para la maduración del cuello uterino que el dinoprostone, gel cervical de PgE2 o la oxitocina, e induce el trabajo de parto por sí mismo (12-16).

Nivel de atención

En instituciones hospitalarias de mediana y alta complejidad de atención en salud. El objetivo es finalizar una gestación cuando los beneficios de tener al recién nacido fuera del útero son mayores que la continuación del embarazo (17-20).

INDICACIONES

Las indicaciones para inducir un trabajo de parto con *misoprostol* son similares a las existentes para otros métodos de inducción descritos. Se hace énfasis en que el empleo del *misoprostol* es más útil cuando el cuello uterino se encuentra inmaduro (Puntaje de Bishop menor a 6), donde el estado de maduración cervical según la puntuación de Bishop va a determinar la rapidez de la respuesta y si habrá necesidad o no de múltiples dosis en la inducción del trabajo de parto (21-23).

Hay soporte científico en la medicina basada en las evidencias para su uso en las siguientes condiciones clínicas:

- Corioamnionitis
- Hipertensión inducida por el embarazo
- Síndrome Preeclampsia - Eclampsia
- Ruptura prematura de las membranas ovulares
- Embarazo posmaduro o postérmino
- Compromiso fetal (restricción del crecimiento intrauterino, isoimmunización, etc.)
- Condiciones médicas maternas (diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, enfermedad pulmonar o renal crónica, enfermedades autoinmunes, enfermedades hematológicas, neoplasias, etc.)

Cuando las indicaciones para la inducción del parto son de tipo logístico, como por ejemplo, usuarias procedentes de lugares rurales a largas distancias de los hospitales y otras causas variadas, debe tenerse la seguridad de la edad

gestacional o que se determine madurez de los pulmones del feto al momento de tomarse la decisión de la evacuación (23, 24).

CONTRAINDICACIONES

Deben distinguirse claramente todas las contraindicaciones para el uso del ***misoprostol*** en la inducción del trabajo de parto, de las contraindicaciones para el uso de ***misoprostol*** en general y las de un reforzamiento del trabajo de parto de inicio espontáneo.

Contraindicaciones para el uso de misoprostol en la inducción del trabajo de parto

La principal contraindicación es el antecedente de tener cesárea previa o de otra cicatriz uterina (miomectomías, histerorrafias, etc.), independiente del tiempo transcurrido, por el mayor riesgo de rotura uterina durante la inducción (23, 25):

PREGUNTA

¿El riesgo de rotura uterina es semejante al riesgo de esta complicación durante la inducción del trabajo de parto con oxitocina?

RESPUESTA

*El riesgo de rotura de cicatriz de cesárea es 4 a 5 veces mayor durante la inducción con ***misoprostol*** que con oxitocina (26 - 28). A pesar de que algunos autores defienden su uso en casos de cicatriz de cesárea (29), creemos que su uso debe ser formalmente contraindicado en presencia de cualquier cicatriz uterina (30, 31).*

Contraindicaciones para uso del misoprostol

- Mala salud materna, en general: historia o antecedente de enfermedades cerebrovasculares o cardiovasculares, hepatopatías, nefropatías, neuropatías, etc.
- Diabetes mellitus o hipertensión arterial crónica, no compensadas.
- Asma bronquial descompensada.
- Trastornos de la coagulación.
- Alergia a las prostaglandinas.

Contraindicaciones para la utilización del misoprostol en la inducción del trabajo de parto espontáneo

Cada servicio de obstetricia debe tener sus propias normas, guías o protocolos clínicos. Se propone considerar las siguientes contraindicaciones:

ABSOLUTAS

Situación fetal transversa
 Prolapso del cordón umbilical
 Placenta previa
 Vasa previa
 Cirugía previa del cuello uterino
 Cesárea previa
 Embarazo gemelar con primer feto en situación transversa
 Antecedentes de hipersensibilidad al medicamento

RELATIVAS

Embarazo gemelar con ambos fetos en cefálica
 Polihidramnios
 Feto en presentación podálica
 Hipertensión arterial crónica, no compensada o con deterioro materno
 Enfermedad cardíaca de la madre

Dosis y vías de administración

En la búsqueda del plan de manejo con la dosis más efectiva y que tenga menos efectos adversos, se han utilizado múltiples esquemas para la inducción del trabajo de parto; se ha podido encontrar que administrar 25 o 50 µg de **misoprostol** por vía vaginal es altamente efectivo y tiene menos riesgos de presentar complicaciones que con el uso de dosis mayores (23, 32, 33).

Se recomienda humedecer la tableta con agua, antes o después de colocarla en la vagina, porque estudios farmacológicos encontraron que la adición de agua aumentaba las concentraciones sanguíneas del fármaco. Sin embargo, un estudio clínico no encontró que la adición de agua modificara los resultados (34). Se ha usado también la administración vía oral en diferentes regímenes o esquemas de dosificación con efectividad variable.

La dosis de 100 µg de **misoprostol** oral es muy similar en términos de eficacia y seguridad a la dosis vaginal de 25 µg (21). Sin embargo, considerando que las concentraciones sanguíneas de **misoprostol** son más estables y no alcanzan picos tan elevados con la vía vaginal que cuando se administra por la vía oral, se recomienda dar preferencia a la administración vía vaginal hasta que existan evidencias más firmes sobre la seguridad de la administración oral, con esta indicación obstétrica (11, 35-37, 59-61, 68).

Otras vías de administración, como la sublingual, la bucal (entre la mejilla y la encía) y la rectal, también han sido utilizadas en varios ensayos clínicos; sin embargo, no existen todavía evidencias suficientes, ni con mejores resultados que los evidenciados con la vía vaginal, que permitan recomendar su uso rutinario (37-39, 69) por estas vías.

PREGUNTA

¿Las dosis deben ser las mismas en caso de embarazo al final del 2^{do} trimestre o inicio del 3^{ro}, por ejemplo, con 26 a 30 semanas de gestación?

RESPUESTA

*Se sabe que la sensibilidad del útero al **misoprostol** aumenta con la edad gestacional y es posible que la dosis de 25 mg se muestre insuficiente en esas edades gestacionales. En este caso se justifica aumentar la dosis a 50 mg, manteniendo el intervalo entre las dosis y todas las otras precauciones que se describen a continuación (41).*

Administración

- **Misoprostol** administrado vía vaginal, a una dosis de 25 µg; repetir la dosis a las 6 horas, en caso de no obtenerse una buena respuesta contráctil.
- **Misoprostol** administrado vía oral, a una dosis de 50 µg; repetir la dosis a las 6 horas, en caso de no obtenerse una buena respuesta contráctil.
- **Misoprostol** administrado vía sublingual, a una dosis de 25 µg; repetir la dosis a las 6 horas, en caso de no obtenerse una buena respuesta.

En caso específico de cursar con una Ruptura Prematura de las Membranas Ovulares (RPM o RPMO), se debe evitar la manipulación vaginal; se recomienda optar por la vía oral o la administración vía sublingual, a las siguientes dosis:

- **Misoprostol** administrado vía oral 50 µg; repetir la dosis a las 4 o 6 horas, de no obtenerse una buena respuesta contráctil.
- **Misoprostol** administrado vía sublingual 25 µg; repetir la dosis a las 4 o 6 horas, de no obtenerse una buena respuesta contráctil.

Intervalo entre dosis y dosis total

A pesar de que hay numerosos ensayos clínicos que han utilizado intervalos de 3 y 4 horas entre dosis, **recomendamos mantener intervalos superiores, entre 4 a 6 horas**, considerando que, de acuerdo con la farmacodinamia del medicamento, este mantiene niveles elevados en sangre hasta 4 horas después de la administración vaginal, por lo que su administración a intervalos menores de 4 horas puede resultar en concentraciones sanguíneas tan elevadas como si se estuviera administrando una mayor dosis unitaria (42).

Por razones prácticas se recomienda limitarse a tres (3) dosis durante el día (por ejemplo, a las 7, 13 y 19 horas). Si la paciente no ha iniciado un trabajo de parto activo, dejar descansar durante la noche y reevaluar en la mañana siguiente. No hay motivos que impidan repetir la inducción con el mismo

esquema durante el segundo día, si las condiciones clínicas materno-fetales y las psicológicas de la embarazada lo permiten (62).

Tiempo hasta conseguir el efecto terapéutico

De acuerdo con diversos estudios, se espera, en pacientes con puntaje de Bishop desfavorable y sin haberse iniciado la actividad uterina, que después de la primera dosis de **misoprostol** se obtenga actividad uterina de trabajo de parto en un promedio de 10 horas. El tiempo hasta el parto puede variar con promedios entre 13 y 20 horas, a las dosis e intervalos recomendados (43).

La rapidez en la resolución del trabajo de parto depende, entre otras variables, de la paridad y de las condiciones propias del cuello uterino. Este tiempo es más prolongado en mujeres embarazadas nulíparas o que inician la inducción del trabajo de parto con cérvix muy inmaduro (Puntaje de Bishop < 6).

Aspectos claves

Vía	Pico de acción	Duración de la acción
Oral	8 min	~2 hr*
Sublingual	11 min	~3 hr
Vaginal	20 min	~4 hr
Rectal	100 min	~4 hr

*Después de la administración oral, se incrementa el tono uterino, pero no es seguido por contractilidad uterina, a menos que se administren dosis repetidas.

Efectos secundarios y complicaciones

Aunque se presentan en menos del 2%, se deben tener presente los siguientes efectos secundarios o adversos, que suelen ser en su gran mayoría de corta evolución: náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, los cuales se presentan independientemente de la vía de administración que se elija (21, 44, 45).

Algunas de las complicaciones más frecuentemente observadas con el uso del **misoprostol** son manifestaciones relacionadas con la hipercontractilidad uterina:

- Taquisistolia: definida como la presencia de al menos seis (6) contracciones en 10 minutos, que se mantengan en dos (2) periodos de 10 minutos.
- Hipertonía: definida como una contracción de dos (2) o más minutos de duración.
- Síndrome de hiperestimulación uterina: es definido como taquisistolia con la presencia de alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal.

Como consecuencia de la hipercontractilidad uterina pueden presentarse complicaciones maternas y fetales serias, tales como:

- Desprendimiento prematuro de la placenta.
- Inminencia de rotura o rotura uterina, particularmente en casos con cicatriz uterina previa.
- Sufrimiento fetal agudo o estado fetal no satisfactorio.

En presencia de hiperestimulación uterina, se recomienda iniciar manejo tocolítico con nifedipino oral.

PREGUNTA

¿El riesgo de hipercontractilidad uterina es semejante al riesgo de esta complicación durante la inducción del trabajo de parto con oxitocina?

RESPUESTA

*La mayoría de los estudios que comparan la inducción de parto con oxitocina y **misoprostol** muestran mayor incidencia de hipercontractilidad uterina con el uso de este último medicamento. Sin embargo, no hubo diferencia en los efectos sobre el feto en relación al puntaje de Apgar y admisiones a las unidades de cuidados intensivos neonatales (26, 46 - 48). 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 (49). Por otra parte, la mayor parte de esos estudios se realizaron administrando 50 mg de **misoprostol** o 25 mg a intervalos más cortos que cada 6 horas. Por eso, nuestra recomendación de no usar dosis mayores de 50 mg, ni intervalos menores de 4 horas (50).*

Precauciones

Lo más importante en la inducción de un trabajo de parto con **misoprostol** 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. Por eso se recomienda:

1. Que la paciente esté internada en una institución hospitalaria desde el inicio de la inducción del trabajo de parto.
2. Monitorizar la frecuencia y la intensidad de las contracciones uterinas, así como la frecuencia cardíaca fetal, durante la hospitalización. Esta monitorización

puede ser clínica en caso de que no se disponga de equipos para evaluación electrónica. La frecuencia cardíaca fetal y la actividad uterina, así como los signos vitales de la gestante, deben ser vigilados y monitoreados en los 30 minutos siguientes a la administración del **misoprostol** y cada 30 minutos desde el inicio de las contracciones uterinas.

3. Disponer del recurso humano adecuado (capacitado), al igual que medicamentos tocolíticos, para utilizar en el tratamiento de la taquisistolia o la hipertonía (con o sin síndrome de hiperestimulación).

4. Disponer de una sala de operaciones (quirófano) para efectuar una cesárea de urgencia en caso de que la paciente tenga alguna de estas complicaciones y no responda al tratamiento médico instaurado.

5. No administrar una nueva dosis de **misoprostol** si ya hay actividad uterina igual o mayor que 2 contracciones en 10 minutos.

6. El **misoprostol** no debe emplearse para aceleración del trabajo de parto de inicio espontáneo; en esta situación se debe utilizar una infusión endovenosa continua con oxitocina.

7. No iniciar la infusión endovenosa con oxitocina antes de 6 horas después de administrada la última dosis del **misoprostol**.

Es preciso tener presente que los problemas que pueden surgir durante el uso del **misoprostol** para la maduración del cuello o inducción del trabajo de parto con feto vivo resultan principalmente de un optimismo exagerado y de creer que el **misoprostol** es capaz de "hacer milagros"; siempre se deberá efectuar el debido análisis y juicio clínico para optar por la mejor decisión terapéutica (53-55).

Se deben evaluar adecuadamente las condiciones del cuello y de la presentación fetal, y con base en esa evaluación hacer un pronóstico objetivo (no optimista) de la evolución esperada del trabajo de parto y compartir ese pronóstico con la usuaria (gestante) y su familia.

Además, es necesario informar a la mujer embarazada y su familia sobre las precauciones que se describen arriba, así como sobre las posibles complicaciones que pueden surgir durante la inducción del trabajo de parto.

No es aceptable que con el propósito de tener un parto rápido se utilicen dosis excesivas esperando el nacimiento en pocas horas, o sin considerar la evolución normal de la maduración y dilatación del cuello, y la farmacología del medicamento, o que se repitan las dosis del medicamento a intervalos muy cortos (<4 horas). Sin embargo, la principal precaución es respetar las contraindicaciones, principalmente el antecedente de cicatriz uterina, usar dosis unitarias no mayores de 25–50 µg, en intervalos no menores de 4 horas, y no administrar **misoprostol** si ya hay un franco trabajo de parto (2 o más contracciones en 10 minutos) (56).

Como la aparición de un fenómeno de hipercontractilidad es posible aun con todas las precauciones, es necesario que, toda vez que se use **misoprostol** para la inducción del trabajo de parto con feto vivo, se tenga la disponibilidad de agentes tocolíticos, para usarlos de inmediato de acuerdo con las normas y la experiencia de cada servicio (21, 51, 52).

Criterios de remisión a una institución hospitalaria de mayor complejidad

Durante la inducción del trabajo de parto con feto vivo, una vez se esté utilizando el **misoprostol**, deberá considerarse la posibilidad de necesitarse la referencia de las pacientes a una institución hospitalaria de mayor complejidad en atención de salud, cuando se esté en presencia de alguna de las condiciones siguientes y no se cuente con los medios disponibles para resolver de la mejor manera la situación clínica presentada:

- Sufrimiento fetal agudo
- Inminencia de ruptura uterina
- *Abruptio placentae*
- Trabajo de parto estacionario
- Embolia de líquido amniótico
- Alguna complicación descrita que no haya respondido al tratamiento médico

Seguimiento

Iniciada la aplicación del **misoprostol**, el caso debe ser seguido de cerca por el profesional de salud responsable de iniciar la medicación. La frecuencia cardíaca fetal y la actividad uterina, así

como las funciones vitales de la gestante, deben ser continuamente monitoreadas en intervalos de 30 minutos o hasta máximo de 2 horas, después de la administración del **misoprostol** vía vaginal, oral o sublingual, o después de adicionar oxitocina, si fuera el caso (56-60), y seguir cada 30 minutos desde el inicio de las contracciones uterinas. La monitorización clínica de la gestante no se debe terminar con la ocurrencia del parto, ya que puede haber inercia uterina posparto y/o retención de restos placentarios, que pueden provocar hemorragia posparto (64-67). Estos casos deben ser tratados con los procedimientos de rutina definidos en los protocolos de manejo de cada institución hospitalaria (63, 70-73).

Procedimientos en el servicio hospitalario

- Si no se tiene definida la edad gestacional, se recomienda realizar una ecografía obstétrica transabdominal (ultrasonido).
- Revisar en los estudios previos de ecografía (ultrasonido) la implantación placentaria, y si hay presencia de polihidramnios u oligohidramnios.
- Realizar un estudio de monitoreo fetal electrónico o clínico anteparto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG, Gordon S. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J Am Chem Soc* 1953; 75: 4879-80.
4. Theobald GW. Oxytocin reassessed. *Obstet Gynecol Surv* 1968 Feb; 23 (2):109-31.
5. Peek MJ. Drugs in pregnancy. Drugs for obstetric conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 Dec; 15 (6):999-1011.
6. Margulis M, Campos Perez G, Boto IF. Misoprostol to induce labor. *Lancet* 1992 Jan 4; 339:992, pag 64.
7. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faúndes A. Low dose vaginal misoprostol for induction of labour with a live fetus. *Int J Gynecol Obstet* 1995;49 (2):149-155.
8. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin M, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1811-1816.
9. 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.
10. American College of Obstetrician and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69:77-78.
11. Alfirevic Z, Howarth G, Gaussmann A. Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001338.
12. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43 (3):475-488.
13. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2): CD001338.
14. 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.
15. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 10. Art. No.: CD000941; DOI: 10.1002/14651858.CD000941.pub2.
16. Rozenberg P, Chevret S, Goffi net 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.
17. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health/National Institute for Health and Clinical Excellence (NCCWCH/NICE). Induction of labour. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 32 p. (Clinical guideline N° 70).

18. WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. Induction of labour data. Geneva, World Health Organization, 2010 (available at: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/best_practices/global_survey)
19. WHO Model List of Essential Medicines 17th List (March 2011). World Health Organization, Geneva. 2011. Available online at http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf
20. WHO recommendations for induction of labour. Geneva: World Health Organization, 2011. ISBN 978 92 4 150115 6. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf
21. Papanikolaou EG, Plachouras N, Drougia A, Andronikou S, Vlachou C, Stefanos T, Paraskevaidis 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.
22. 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.
23. 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.
24. Li XM, Wan J, Xu CF, Zhang Y, Fang L, Shi ZJ, Li K. Misoprostol in labour induction of term pregnancy: a meta-analysis. *Chin Med J* 2004; 117 (3):449-52.
25. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD000941.
26. Hofmeyr GJ. Induction of labour with an unfavourable cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 Oct; 17 (5):777-94.
27. Lokugamage AU, el Refaey H, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Dec; 15 (6):513-8.
28. Hofmeyr GJ. Induction of labour with misoprostol. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Dec; 13 (6):577-81.
29. Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (6):1237-43.
30. 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.
31. 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.
32. Thulasimani M, Ramaswamy S. Comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000 May; 95 (5):786.
33. Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005 Feb; 105 (2):352-6.

34. American College of Obstetricians and Gynecologist. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion. Induction of labor for vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002 Apr; 99 (4):679-80.
35. 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.
36. Borré O, Rodríguez-Yances B, Mendivil C, Angarita W, Borré J. Inducción del trabajo de parto con misoprostol vs oxitocina. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2000;51:8-11.
37. Sánchez-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.
38. Goldberg AB, Wing DA. Induction of labor: the misoprostol controversy. *J Midwifery Womens Health* 2003 Jul-Aug; 48 (4):244-8.
39. 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.
40. Cecatti JG, Tedesco RP, Pires HM, Calderon IM, Faundes A. Effectiveness and safety of a new vaginal misoprostol product specifically labeled for cervical ripening and labor induction. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006; 85 (6):706-11.
41. 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.
42. Feitosa FE, Sampaio ZS, Alencar CA Jr, Amorim MM, Passini R Jr. Sublingual vs. vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Aug; 94 (2):91-5.
43. 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.
44. Pongsatha S, Vijittrawiwat A, Tongsong T. A comparison of labor induction by oral and vaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Feb; 88 (2):140-1.
45. 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.
46. Muzonzini G, Hofmeyr G. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18; (4):CD004221.
47. Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb; 105 (2):365-71.
48. 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.
49. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clin Pharmacokinet* 1997 Jul; 33 (1):7-17.
50. 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):811-813.

51. El-Sherbiny MT, El-Gharieb IH, Gewely HA. Vaginal misoprostol for induction of labor: 25 vs. 50 microg dose regimen. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72 (1):25-30.
52. How HY, Leaseburge L, Khoury JC, Siddiqi TA, Spinnato JA, Sibai BM. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (4):911-5.
53. Wing DA. A benefit-risk assessment of misoprostol for cervical ripening and labour induction. *Drug Saf* 2002; 25 (9):665-76.
54. 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.
55. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71):9-12.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Misoprostol Safe Dosage Guidelines. November 2009. Available online at <http://www.who.org/news/misoprostol-safe-dosage-guidelines>
64. Saeed GA, Fakhar S, Nisar N, Alam AY. Misoprostol for term labor induction: a randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011 Mar;50(1):15-9.
65. Krause E, Malorgio S, Kuhn A, Schmid C, Baumann M, Surbek D. Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Dec; 159 (2):324-8.
66. Promila J, Kumkum A, Maninder K. A Comparison of vaginal vs. oral misoprostol for induction of labor double-blind randomized trial. *J Obstet Gynecol India* 2011 Sept-Oct; 61 (5):538-542.

67. Nasreen G, Choudry A, Yasin MA. Induction of labour. Comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol for cervical ripening. *Professional Med J* Apr-June 2011; 18 (2): 181-188.

68. Saeed GA, Fakhar S, Nisar N, Alam AY. Misoprostol for term labor induction: a randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50 (1):15-9.

69. Beigi A, Kazemipour SM, Tabarestani H. Induction of labor in term pregnancy: sublingual versus vaginal misoprostol. *Tehran Univ Med J* 2010; 68 (3):175-81.

70. Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, Cheng YW, Gienger A, Little SE, et al. Maternal and neonatal outcomes of elective induction of labor. Rockville: AHRQ; 2009. (AHRQ Evidence Report/Technology Assessment N° 176).

71. Balci O, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. Comparison of induction of labor with vaginal misoprostol plus oxytocin versus oxytocin alone in term primigravidae. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (9):1084-7.

72. Frass KA, Shuaib AA, Al-Harazi AH. Misoprostol for induction of labor in women with severe preeclampsia at or near term. *Saudi Med J* 2011 Jul; 32 (7):679-84.

73. Olagbuji BN, Ezeanochie MC, Kubeyinje W, Dunsin T, Ande AB. Pregnancy outcome following induction of labor with intravaginal misoprostol for decreased fetal movements at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Oct; 24 (10):1225-7.

Capítulo 5

INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO CON FETO MUERTO Y RETENIDO

Nivel de atención

En instituciones hospitalarias de mediana y alta complejidad de atención en salud. El objetivo es finalizar la gestación para reducir la aparición de las complicaciones derivadas por la retención fetal.

Definición

Muerte fetal intrauterina es aquella que se produce después de las 13 semanas de gestación. La muerte fetal con el producto retenido se presenta en aproximadamente 6 casos por cada 1000 nacidos vivos (1). Se sabe que la muerte fetal con feto retenido es menos frecuente y muy variable, pero pudiese llegar en algunos casos hasta el 1% de los embarazos (2, 3).

Indicaciones

Cualquiera que sea la causa de la muerte fetal intrauterina, y cuando no se sucede de manera espontánea la expulsión del feto, está indicado iniciar la inducción del trabajo de parto o la inducción del aborto, según sea la edad gestacional en el momento del óbito fetal (4). El **misoprostol** puede ser empleado en todos los casos de muerte fetal y feto retenido, siempre que no haya ninguna contraindicación hacia el parto vaginal o directamente con el uso de **misoprostol** (1, 5, 9, 21-24).

El **misoprostol** es muy útil en el 2do trimestre del embarazo, con cuellos inmaduros (Puntaje de Bishop <6) cuando la evacuación uterina es más engorrosa (6), por la menor sensibilidad miometrial a la oxitocina, al igual que la dificultad técnica y el alto riesgo al realizarse procedimientos quirúrgicos, el empleo del **misoprostol** aplicado localmente es más efectivo que la infusión de oxitocina o la amniotomía, lo cual favorece enormemente el parto vaginal y reduce las tasas de cesárea (7, 8, 9).

Las prostaglandinas, como el **misoprostol**, principalmente cuando son aplicadas localmente, son más efectivas que la oxitocina o la realización de una amniotomía, para superar las dificultades que se enfrentan cuando el cuello uterino es desfavorable y se desea obtener el parto vaginal (10-14).

Es por ello que cada vez más se está aumentando el uso del **misoprostol**, no solo porque se facilita el inicio del trabajo de parto, sino porque además se logran reducir las tasas de cesárea (15-20, 58-63).

Contraindicaciones

Contraindicaciones reconocidas de la inducción con **misoprostol** son la historia de alergia a las prostaglandinas y la presencia de contraindicaciones obstétricas para el parto vaginal. Esta última incluye la presencia de un diagnóstico de placenta previa o feto en situación transversa; sin embargo, en aquellas circunstancias en que la placenta previa y la mal presentación fetal se presenten en casos de muerte

fetal intrauterina, antes de las 24 semanas de edad gestacional, puede estar indicado el uso de **misoprostol**, dependiendo de la experiencia y las habilidades de los profesionales de la salud que atiendan el caso (64).

- Sospecha de embarazo ectópico o masa anexial no diagnosticada.
- Historia de coagulopatías o tratamiento actual con anticoagulantes (warfarina).
- Historia de alergia a las prostaglandinas.
- Disfunciones hepáticas agudas o severas (cirrosis, hepatitis viral, síndrome de Rotor, etc.).

Contraindicaciones específicas para efectuar una inducción del trabajo de parto

- Desproporción céfalo-pélvica.
- Placenta previa.
- Presentación fetal anómala (transverso, frente, cara, etc.).
- Carcinoma cérvico-uterino invasivo.
- Dos o más cesáreas previas.

Contraindicaciones en el 2^{do} o 3^{er} trimestre para el uso de misoprostol

- Cicatriz uterina previa.
- Cesárea previa. Sin embargo, según la historia clínica particular, podría emplearse **misoprostol** en casos seleccionados con precaución, siempre recomendándose iniciar con la mitad de la dosis indicada.

- Enfermedad vascular cerebral reciente. Sigue siendo controvertido el riesgo alto en la utilización del **misoprostol** en presencia del útero grávido (25); por ello, la contraindicación más importante para el uso de esta droga es el antecedente de cesárea previa, debido al riesgo inminente de que se suceda una rotura uterina, lo cual ocurre aproximadamente en un 5% de las mujeres con embarazo a término y con cicatriz por una cesárea (1, 20, 22, 26, 27, 62).

Condiciones necesarias para la inducción del trabajo de parto

- Confirmar la muerte fetal.
- Solicitar examen de laboratorio clínico, un hemograma o cuadro hemático que incluya recuento de plaquetas.
- Búsqueda clínica de una posible Coagulación Intravascular Diseminada (CID).
- Explicar el propósito terapéutico a la embarazada y su familia, valorando su decisión y firma del "Consentimiento Informado".
- Evaluar las características clínicas del cuello uterino.

Evaluación clínica

- Examen físico general y examen ginecológico para precisar la edad gestacional.
- Verificar ausencia del latido fetal y/o de los movimientos fetales.

Procedimientos en el servicio de hospitalización

- Ecografía abdominal para confirmar la edad gestacional y determinar signos de muerte fetal.
- Monitorizar periódicamente los signos vitales maternos.
- Evaluar las características del líquido amniótico (hemorrágico, meconiado, caliente, fétido, etc.).
- Determinar mediante el tacto vaginal la presencia de una deformidad en los huesos de la calota fetal.

Dosis y vías de administración

La forma de aplicación más recomendada, en estos casos, es la vía vaginal (36-38). Es clave recordar que la sensibilidad del útero a los fármacos uterotónicos, incluido el ***misoprostol***, aumenta con la edad gestacional, y por ello las dosis deben ser menores cuanto más avanzado se encuentre el embarazo (20, 32-35, 39).

Dosis de misoprostol para el 2^{do} trimestre del embarazo (40-45, 64, 65)

Iniciar con:

Misoprostol para aplicación vía vaginal, 200 µg cada 6-12 horas hasta completar un máximo de 4 dosis, si el óbito fetal ocurre en una gestación entre las 13 y 17 semanas. Si la primera dosis no logra desencadenar una actividad uterina adecuada, la siguiente dosis debe ser de 400 µg. La dosis máxima en un día no debe superar los 1600 µg.

Misoprostol para aplicación vía vaginal, 100 a 200 µg cada 6-12 horas hasta completar un máximo de 4 dosis, si el óbito fetal ocurre en una gestación entre las 18 y 26 semanas. La dosis máxima en un día no debe superar los 800 µg.

No usar una nueva dosis de ***misoprostol*** si ya se inició la actividad contráctil uterina, aunque ésta sea leve. Considerar para el refuerzo del trabajo de parto una infusión endovenosa continua de oxitocina.

Dosis de misoprostol para madurar el cuello uterino en el 3^{er} trimestre del embarazo (17, 20, 46-54, 64, 65)

- Si el cuello está inmaduro (Puntaje de Bishop <6), aplicar ***misoprostol*** 25 µg en el fondo de saco vaginal; se deben repetir las dosis cada 4-6 horas, hasta 6 dosis en un día.
- Si no hay buena respuesta después de la segunda dosis, aumentar el ***misoprostol*** a 50-100 µg por vez. No excederse de 6 dosis diarias (600 µg). Se recomienda preferiblemente usar esquemas de hasta 50 µg por dosis.
- Tener presente no administrar una nueva dosis de ***misoprostol*** si hay actividad uterina presente.
- No adicionar la infusión intravenosa con oxitocina dentro de las 6 horas siguientes al uso de ***misoprostol***.
- No emplear ***misoprostol*** para la aceleración de un trabajo de parto de inicio espontáneo.

Si la expulsión fetal no se ha producido después de 24 horas, un esquema similar del tratamiento con **misoprostol** puede ser repetido en una segunda oportunidad.

Cuando se utiliza el **misoprostol** por vía vaginal, se recomienda humedecer las tabletas con agua o suero fisiológico para facilitar la disolución y mejorar la absorción del fármaco. Estudios que han empleado el ácido acético igualmente para diluir el **misoprostol** han mostrado resultados favorables.

Tiempo hasta obtener el resultado terapéutico

En la mayoría de los casos clínicos, la expulsión fetal se sucede en las primeras 24 horas (67-83%), pero se puede prolongar entre 48 y 72 horas (39, 51).

Efectos indeseables y complicaciones

- Polisistolia.
- Escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. En la mayoría de los casos, son de curso leve y no es necesario dar un tratamiento adicional.
- Rotura uterina.

En presencia de una hiperestimulación uterina, se debe instaurar tratamiento tocolítico uteroinhibidor con nifedipino oral (39, 55).

Aproximadamente un 25% de las gestantes presentarán retención de restos placentarios; esta situación clínica se sucede con mayor frecuencia

en inducciones del parto en gestaciones del segundo trimestre, no así en las del tercer trimestre (44).

Atención en los servicios hospitalarios

- La gestante debe hospitalizarse y estar bajo seguimiento clínico durante la inducción del trabajo de parto con **misoprostol** (9, 14, 20, 26, 27, 36).

Seguimiento

Debe insistirse en la importancia de continuar la vigilancia y la monitorización clínica de la gestante, las cuales no deberán terminar con la atención del parto o del aborto, ya que puede haber hipotonía o atonía uterina posparto y/o retención de restos placentarios, que pueden llegar a desencadenar una hemorragia posparto o posaborto. Cuando este fenómeno ocurra se deberán instaurar los procedimientos terapéuticos de rutina en cada institución hospital, y para los casos de abortos incompletos se recomienda efectuar la aspiración endouterina (59).

En los casos de abortos tardíos (segundo trimestre) en que no se presente hemorragia, y si la paciente se encuentra en buenas condiciones clínicas y acepta esta alternativa de tratamiento, se puede intentar el manejo médico de los restos del aborto con **misoprostol**, como se describe en el capítulo correspondiente de este manual.

En caso de presentarse fiebre, se debe evaluar y descartar que se pueda estar en presencia de un proceso infeccioso, pero se debe tener presente que una

fiebre transitoria, con o sin escalofríos, puede ser uno de los efectos secundarios descritos con el uso del *misoprostol*.

Cuando se sospeche una infección uterina, se deberá iniciar el tratamiento adecuado con antibióticos, y en el caso de encontrar alteraciones de la coagulación, proceder al tratamiento de la coagulopatía de manera inmediata, siguiendo los protocolos o normas de cada institución hospitalaria o remitir a una institución de mayor complejidad de atención en salud (53).

- Explicar claramente a la mujer embarazada y a su familia las causas posibles del óbito fetal (56, 57, 64).
- Explicar ampliamente a la gestante y a su familia el procedimiento a realizar y los riesgos posibles a presentar, con firma del "Consentimiento Informado".

Criterios de remisión

Se debe considerar la remisión a otra institución hospitalaria de mayor complejidad en los casos de:

- Anemia aguda por hemorragia.
- Hemorragia vaginal persistente y en cantidad importante, que no cede al manejo médico inicial.
- Embolia de líquido amniótico.
- Desprendimiento prematuro de la placenta (abruptio).
- Falla del resultado esperado y que no se pueda efectuar cirugía inmediata.

Procedimientos en el servicio de hospitalización

- Solicitar los exámenes paraclínicos (estudios diagnósticos de laboratorio clínico o de imágenes) necesarios para determinar la etiología posible de la muerte fetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG Technical Bulletin N 176 January 1993: Diagnosis and management of fetal death. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 42:291-9.
2. Santos LC, Feitosa AM, Amorim M, Aimaraes V. *Obstetrícia, Diagnostico e tratamento*. Rio de Janeiro: MEDSI, Editora Medica e Cientifica Ltda. 1998, pag 553-58.
3. 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.
4. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD002865.
5. Choi-Hee L, Raynor BD. Misoprostol induction of labour among women with a history of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1115-17.
6. Belfrage P, Smedvig E, Gjessing L, Eggbo T, Okland I. A randomized study of misoprostol and dinoprostone for induction of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:1065-8.
7. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, Ibrahimoglu L. Comparison of 25 and 50 µg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:16-21.
8. Gregory KD. Monitoring, risk adjustment and strategies to decrease cesarean rates. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12:481-86.
9. Keirse MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening: Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993; 38:89-100.
10. Mackenzie 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.
11. Sánchez-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.
12. Farah L, Sánchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle G, Gaudier F, Delke I, Kaunitz A. Randomized trial of two doses of prostaglandin E1 analog misoprostol for labour induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:364-71.
13. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharmacokinet* 1989; 8:627-44.
14. Bauer T, Brown D, Chai L. Vaginal misoprostol for term labor induction. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1391-3.
15. 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.
16. Wing D, Park MR, Paul R. A randomized comparison of oral and intra-vaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95:905-8.
17. Bique C, Bugalho A, Bergstrom S. Labor induction by vaginal misoprostol in grand multiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:198-201.
18. 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.

19. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguez 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.

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

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Dickinson J. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005; 105:352-6.

26. 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.

27. 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.

28. Pongsatha S, Tongsong T. Misoprostol for second-trimester termination of pregnancies with prior low transverse cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80:61-2.

29. Rouzi AA. Second-trimester pregnancy termination with misoprostol in women with previous cesarean sections. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80:317-8.

30. Herabutya Y, Chanarachakul B, Punyavachira P. Induction of labor with vaginal misoprostol for second trimester termination of pregnancy in the scarred uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83:293-7.

31. 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.

32. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90:88-92.

33. 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.

34. 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.
35. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2004; 71:22-5.
36. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Intravaginal misoprostol for ripening cervical and induction of labor. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
37. Alfirevic Z. Oral misoprostol for labor induction. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
38. Abdel-Aleem H. Misoprostol for labour induction. *Reproductive Health Library' commentary*. Oxford: Reproductive Health Library, WHO, N° 7, 2004.
39. 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.
40. 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. *Hum Reprod* 1995; 10:475-8.
41. 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.
42. Le Roux PA, Pahal G, Hoffman L, Randa N, El-Refaey 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.
43. Yapar EG, Senoz S, Urkatur M, Batioglu S, Gokmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69:97-102.
44. 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.
45. 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.
46. Theyry M. Preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol Ann*, 1983; 12:103-6.
47. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, Templeton A. Medical management of early demise using sublingual misoprostol. *BJOG* 2002; 109:462-65.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. 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;101:70-3.
52. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faúndes A. Induction of labor with intra-vaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:538-41.
53. WHO. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: WHO, 2000:S147-148.
54. Ministerio de Salud. Óbito Fetal. Guías Nacionales de atención integral de la salud sexual y reproductiva. Lima (Perú): Ministerio de Salud 2004; tercer módulo. pag 31-32.
55. Egarter CH, Husslein PW, Rayburn WF. Uterine hyperstimulation after low dose prostaglandin E2 therapy: Tocolytic treatment in 181 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:794-6.
56. Catanzarite, V.A., et al. Diagnosis and management of fetal death. *Int J Gynecol Obstet* 1993;42:291-9.
57. Germain A. Muerte fetal intrauterina. En: Enrique Oyarzun Ebensperger (ed). *Alto riesgo obstétrico*. Santiago, Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile. Escuela de Medicina, 1997: 433. Edición HTML Badia Arnaiz J. Disponible en: [http:// escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/Indice](http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/Indice)
58. World Health Organization (WHO). WHO/RHR. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (2nd edition), 2012.
59. World Health Organization (WHO). WHO Recommendations for Induction of Labour, 2011. World Health Organization, Geneva. 2000. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf
60. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10).
61. Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG* 2005 Mar; 112 (3):269-72.
62. ACOG. Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Issues Revision of Labor Induction Guidelines. Induction of Labor. Bulletin Number 107, August 2009.
63. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health/National Institute for Health and Clinical Excellence (NCCwCH/NICE). Induction of labour. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 32 p. (Clinical guideline N° 70).
64. Gómez Ponce de León R, Wíng D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 99: S190-S193.
65. Fadalla A, Mirghani A. Oral misoprostol vs vaginal misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second-trimester. *Int J Gynecol Obstet Suppl* 2004; 86 (1):52-3.

Capítulo 6

MANEJO EN EL ABORTO (1^{ro} y 2^{do} TRIMESTRE)

Nivel de atención

En instituciones hospitalarias de baja complejidad en atención en salud si el aborto se sucede en el primer trimestre del embarazo, y en instituciones de mediana y alta complejidad de atención si el aborto se sucede en el segundo trimestre.

Definición

La OMS define el aborto como la terminación del embarazo posterior a la implantación del huevo fecundado en la cavidad endometrial, antes que el feto logre la viabilidad (menor de 22 semanas de edad gestacional, con un peso fetal menor de 500 gramos y una longitud céfalo-caudal < 25 cm).

El estudio de Sedgh y colaboradores (1) destaca que la incidencia de abortos inseguros es mucho mayor en los países donde la práctica es ilegal porque esta restricción lleva a las mujeres a recurrir a instancias clandestinas. En América Latina, el 95% de los abortos son inseguros, una proporción que no cambió entre 1995 y 2008. Según la OMS, hasta el año 2008 la tasa mundial de abortos era de 28 por cada 1000 mujeres, cifra que no ha cambiado mucho desde 2003. Sin embargo, el porcentaje de abortos inseguros aumentó de un 44% en el año 1995 a un 49% para el año 2008, tiempo durante el cual el porcentaje de abortos en los países en desarrollo se aumentó de 78% a 86%.

Las complicaciones de un aborto mal practicado constituyen una de las principales causas de muerte materna, debido a que se pueden generar hemorragias o infecciones graves. Las complicaciones del aborto inseguro generan el 13% de todas las muertes maternas. En los países en desarrollo, el riesgo a lo largo de toda la vida que una mujer muera por causas relacionadas con el embarazo es 36 veces mayor que en los países desarrollados. Los abortos realizados por personal no capacitado o en entornos sin los recursos médicos y de higiene mínimos, ponen en riesgo la vida y salud de miles de mujeres cada año (2-6).

Valoración y manejo

Con el propósito de reducir las muertes derivadas del aborto, se busca desarrollar programas tendientes a generar cambios sociales y legales, así como implementar métodos o técnicas de intervención del embarazo que resulten más seguras (7).

- Observación y seguimiento clínico de la embarazada, realizar un examen general y ginecológico.
- Evaluación clínica y detección temprana de las complicaciones en la gestante, para intervenirlas o remitir a una institución hospitalaria de mayor complejidad.

Laboratorio

- Revisar la hemoclasificación; en los casos en que la embarazada sea Rh negativa, no sensibilizada, aplicar una dosis de suero anti-D (100 µg - 500 UI), previo o durante a la evacuación uterina.

- Solicitar al ingreso exámenes de laboratorio clínico: hemoglobina y hematocrito.

Procedimientos en los servicios de hospitalización

- Realizar ecografía (ultrasonido) abdominal o transvaginal, para descartar un embarazo ectópico, y confirmar la edad gestacional evaluada clínicamente, cuando exista la posibilidad de contar con este examen diagnóstico (en caso de no tener ya un estudio ultrasonográfico reciente).

Indicaciones de uso

- Cuando se requiera la interrupción segura del embarazo, tanto en el 1^{ro} como en el 2^{do} trimestre de la gestación (embarazos intrauterinos).
- Preparación y dilatación del cuello antes del procedimiento quirúrgico (23, 43-45).

La aspiración al vacío es la técnica recomendada para el aborto quirúrgico en embarazos de hasta 12 a 14 semanas de gestación. El procedimiento no debe ser rutinariamente completado por legrado uterino instrumental. La dilatación y el legrado o curetaje, si todavía se practica, deben ser sustituidos por técnicas de aspiración al vacío (2, 8-11).

Dosis y vías de administración del misoprostol (12-15)

En embarazos de hasta 12 semanas, utilizar alguna de estas opciones en orden de preferencia (16, 17):

- **Misoprostol** - administrar vía vaginal a una dosis de 400 a 800 µg; en caso de no presentarse respuesta terapéutica, repetir la dosis de 400 µg cada 6 horas, hasta completar 3 dosis consecutivas. Se recomienda humedecer las tabletas con agua o suero fisiológico para facilitar la disolución y mejorar la absorción, al momento de su colocación en el fondo de saco vaginal.
- **Misoprostol** - administrar vía sublingual a una dosis de 400 a 800 µg cada 4 horas, hasta completar 3 dosis; colocar 1 a 2 tabletas de **misoprostol** de 200 µg a cada lado, debajo de la lengua, durante 30 minutos, y luego deglutir lo que quede de las tabletas.

La vía sublingual es la de primera elección (29), donde los intervalos del **misoprostol** no deben ser menores a 4 horas (41, 42), pero también se recomienda la vía vaginal si es la preferencia de la gestante (22-28).

En embarazos de 13 a 15 semanas:

- Suministrar una dosis inicial de **misoprostol** de 400 µg, por vía vaginal, y repetir esta dosis si no se obtiene respuesta a las 6 - 12 horas. Si persiste la falta de respuesta a las 24 horas, duplicar la dosis inicial de **misoprostol** y repetirla 12 horas después.

En embarazos de 16 a 18 semanas:

- Dar una dosis inicial de **misoprostol** de 200 µg por vía vaginal; repetir la dosis si no se ha logrado la respuesta terapéutica a las 6 - 12 horas. Si no hay respuesta en 24 horas, proceder a duplicar la dosis inicial y repetirla a las 12 horas.

En embarazos de 19 a 22 semanas:

- Dar una dosis inicial de **misoprostol** de 100 µg por vía vaginal; repetir la dosis si no se ha logrado la respuesta terapéutica a las 6 horas. Si no hay respuesta en 24 horas, proceder a duplicar la dosis inicial y repetirla a las 12 horas.

Tiempo hasta obtener el resultado terapéutico

- En la mayoría de las situaciones, la expulsión fetal y placentaria ocurren en las primeras 24 horas, pero podría demorarse entre 48 y 72 horas (31, 37-39). Es importante explicar los resultados esperados y los efectos de la medicación (20, 21).

Porcentaje de éxito en la interrupción del embarazo con misoprostol

Se reconoce que existe una gran variedad de resultados en los diferentes estudios, al igual que se utilizan diversos esquemas terapéuticos; pero en general, se estima que la tasa de éxito para obtener un aborto completo que no requiere de otra intervención, es cercana al 90%, ya sea que se emplee en gestaciones del primer o segundo trimestre del embarazo.

Es importante resaltar que el resultado dependerá del tiempo de espera para obtener el efecto deseado. Así, entonces, la tasa de abortos en las primeras 24 horas es superior al 80%, y va incrementándose a medida que transcurre el tiempo, lográndose resultados muy exitosos alrededor de las 72 horas posteriores a la administración

del **misoprostol** (31, 32). Los resultados finales no parecen relacionarse con el número de gestaciones o de abortos previos, la paridad, la raza o la edad de las pacientes.

Los esquemas que recomendamos han sido tan efectivos como otros, pero se da más predilección por la administración vía vaginal repitiendo la dosis cada 6 a 12 horas, con lo cual se reduce notoriamente la posibilidad de que se suceda una sumatoria de efectos entre las dosis, situación que es mucho más riesgosa en presencia de casos de abortos tardíos, donde la hipercontractilidad pudiese favorecer la presencia de una rotura uterina (40, 60).

Varios estudios relacionan una menor eficacia del **misoprostol** administrado vía vaginal cuando se presenta una infección tipo vaginitis, vaginosis o cervicitis; sin embargo, otros autores no han encontrado ese mismo efecto (33, 34).

La eficacia terapéutica podrá incrementarse al combinarse el uso de mifepristona 200 µg por vía oral, seguido de **misoprostol** 800 µg administrado por vía vaginal. Cuando se administra **misoprostol** solo, a una dosis de 800 µg por vía vaginal (71), se encuentra una eficacia de 88% a 92,7%; la misma se eleva a un 96% cuando se emplea la combinación con mifepristona, observándose adicionalmente una mayor incidencia de emesis (35). Igualmente, se han reportado resultados bastante favorables usando mifepristona y **misoprostol** bucal (69).

Hay evidencia de esquemas terapéuticos que asocian el uso de metotrexate, a una dosis de 50 µg por vía oral, junto a **misoprostol** administrado vía vaginal en una dosis de 800 µg, a los 3, 4 y 5 días después de haber sido administrado el metotrexate (36); sin embargo, la tasa de éxito es similar a cuando es administrado el **misoprostol** solo. Por ser un fármaco citotóxico y teratogénico, no recomendamos su uso (2).

Efectos indeseables

- Sangrado vaginal y dolor tipo cólico. El sangrado debe ser en cantidad concordante con la edad gestacional (52,57). El dolor bajo lumbar, tipo cólico, se puede manejar con la administración de analgésicos no opiáceos, antiespasmódicos y/o con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (46,47).
- Náuseas, vómitos y diarrea se observan hasta en un 10% de los casos (39, 48-52); tienden a autolimitarse y desaparecen espontáneamente en corto tiempo (22, 53-54).
- Rara vez se observa fiebre con o sin escalofríos (53), cefalea o mareos (55, 56). Si se presentan, por lo general no requieren medicación y ceden muy rápido.

Cuando se presenta una falla terapéutica, se puede considerar como una complicación, dado que se ha documentado un mayor riesgo de malformaciones congénitas en hijos de madres que recibieron **misoprostol** en el primer trimestre de la gestación (58). Pero debe darse claridad que el riesgo absoluto de teratogenicidad cuando se

ha estado expuesto al **misoprostol** es relativamente bajo, menor a 10 por cada 1000 fetos expuestos (59).

Atención en los servicios de hospitalización

- En la mayoría de los casos, especialmente en la interrupción del embarazo de 10 semanas o más de edad gestacional, es necesario que la paciente sea internada en una institución hospitalaria hasta que el feto y la placenta hayan sido expulsados.
- Embarazos menores de 10 semanas, el tratamiento puede ser implementado sin requerir hospitalización, dependiendo de las condiciones particulares de cada paciente.
- Aquellas mujeres que presentan comorbilidades, tipo enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, neuropatías, diabetes mellitus o hipertensión arterial descompensada, deberán ser internadas bajo supervisión y seguimiento médico continuo, durante el tiempo de uso del **misoprostol**.
- En presencia de una enfermedad del trofoblasto, utilizar el **misoprostol** y complementar la evacuación intrauterina por aspiración al vacío y legrado o curetaje (61).
- Tanto el **misoprostol** como su metabolito activo, el ácido misoprostico, son eliminados a través de la leche materna (62, 63). Se debe entonces extraer y desechar la leche materna durante las siguientes 6 horas posteriores a la administración del **misoprostol**, para prevenir la presencia de cólicos o deposiciones diarreicas en el lactante.

Contraindicaciones

No se recomienda el uso de este medicamento para la interrupción del embarazo en mujeres con las siguientes condiciones (18):

- Disfunciones hepáticas severas, dado que el ***misoprostol*** se metaboliza principalmente en el hígado (19).
- Sospecha de embarazo ectópico o masa anexial no diagnosticada.
- Coagulopatías o tratamiento actual con fármacos anticoagulantes.
- Alergia reconocida a las prostaglandinas.

Criterios de remisión

Deberá trasladarse la paciente a una institución hospitalaria de mayor complejidad en atención en salud en presencia de los siguientes casos:

- Anemia aguda por sangrado.
- Hemorragia vaginal persistente y de cantidad elevada.
- Falla del procedimiento.
- Hallazgos al examen físico y del laboratorio que sugieran la presencia de un cuadro clínico compatible con infección (70).

Promoción de la salud

- Explicar claramente a la mujer embarazada y a su familia, los criterios y condiciones para el procedimiento a realizar y los riesgos, asesorando y educando hasta la obtención de la firma del "Consentimiento Informado" (20, 21).
- Informar sobre la necesidad de asistir a control médico a los 7 y 14 días después del procedimiento.
- Cerca de un 80% de las mujeres ovulan después de un aborto, y antes de la siguiente menstruación, siendo mayor este porcentaje cuando la pérdida ocurre en el primer trimestre (64). Es muy necesario que se suministre educación y consejería en planificación familiar e iniciar tempranamente un método contraceptivo efectivo, siendo más insistentes en aquellas pacientes con mayor riesgo de presentar embarazos no deseados (65). El suministro de un método anticonceptivo hormonal oral no interfiere en el desarrollo del aborto (66-68).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sedgh G, Singh S, Shah IH, Åhman E, Henshaw SK, Bankole A. Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *Lancet* 2012 Feb 18; 379(9816):625-632.
2. World Health Organization (WHO). WHO/RHR. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (2nd edition), 2012.
3. Grimes D, Benson J, Singh S, Romero M, Ganatra B, Okonofua F, Shah I. Unsafe abortion: the preventable pandemic. *Lancet* 2006; 368:1908-19.
4. Berer M. National laws and unsafe abortion: the parameters of change. *Reprod Health Matters* 2004; 12: 1-8.
5. Boonstra H, Gold R, Richard C, Finer L. Abortion in women's lives. <http://www.guttmacher.org/pubs/2006/05/04/AiWL.pdf>
6. United Nations. Report of the International Conference on Population and Development. El Cairo, 1995 September 5-13.
7. 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.
8. Nothnagle M, Taylor JS. Medical methods for first-trimester abortion. *Am Fam Physician* 2004 Jul 1;70(1):81-3.
9. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol* 2004 Jul;104(1):174-85.
10. Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 November 9; (11):CD002855.
11. 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.
12. Viggiano M, Faúndes A, Borges AL, Viggiano ABF, Souza GR, Rebello I. Disponibilidade de misoprostol e complicações de aborto provocado em Goiânia. *J Brasileiro Ginecol* 1996;106(3):55-61.
13. Faundes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol". *Adv Contracept* 1996;12(1):1-9.
14. Miller S, Lehman T, Campbell M, Hemmerling A, Anderson SB, Rodriguez H, Gonzalez WV, Cordero M, Calderon V. Misoprostol and declining abortion-related morbidity in Santo Domingo, Dominican Republic: a temporal association. *BJOG* 2005;112(9):1291-1296.
15. Briozzo L, Vidiella G, Rodriguez F, Gorgorosio M, Faundes A, Pons JE. A risk reduction strategy to prevent maternal deaths associated with unsafe abortion. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006 Nov;95(2):221-6.
16. Rogo K. Improving technologies to reduce abortion-related morbidity and mortality. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 Jun; 85 Suppl 1:S73-82.
17. 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.
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. Foote EF, Lee DR, Karim A, Keane WF, Halstenson CE. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995;35(4): 384-9.
20. Cohen J, Ortiz O, Llaguno S, Goodyear L, Billings D. Reaching Women with Instructions on Misoprostol Use in a Latin American Country. *Reproductive Health Matters* 2005;13(26):84-92.
21. Lafaurie M, Grossman D, Troncoso E, Billings D, Chavez S. Women's Perspectives on Medical Abortion in Mexico, Colombia, Ecuador and Peru: A Qualitative Study. *Reproductive Health Matters* 2005;13(26):75-83.
22. Wiebe ER, Trouton K. Comparing vaginal and buccal misoprostol when used after methotrexate for early abortion. *Contraception* 2004 Dec; 70(6):463-6.
23. 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* 2004a May; 19(5):1101-4.
24. Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States. *Contraception* 2003 Jun; 67(6):463-5.
25. 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.
26. Blanchard K, Shochet T, Coyaji K, Nhu Ngoc NT, Winikoff B. Misoprostol alone for early abortion: an evaluation of seven potential regimens. *Contraception* 2005; 72(2):91-7.
27. Tang OS, Miao BY, Lee SWH, Ho PC. Pilot Study on the use of repeated doses of sub-lingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2002a; 17:654-658.
28. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Nov 1;123(1):87-91.
29. von Hertzen H, Piaggio G, Huang NTM, Arustamyan K, Cabezas E, Gomez M, Khomassuridze A, Shah R, Mittal S, Nair R, Erdenetungalag R, Huong TM, Vy ND, Phuong NTN, Tuyet HTD, Peregoudov A, for the WHO Research Group on Post-ovulatory methods of fertility regulation. Misoprostol for termination of early pregnancy – a randomized multicentre equivalence trial on two routes and two intervals. Geneva: WHO, 2007.
30. Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomized controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. *BJOG* 2005; 112(9): 1297-301.
31. Bugalho A, Mocumbi S, Faúndes 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.
32. Carbonell JL, Velazco A, Varela L, Fernandez C. The use de misoprostol for termination de early pregnancy. *Contraception* 1997; 55:165-8.
33. Phupong V, Taneepanichskul S, Kriengsinyot R, Sriyrojana 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Tang OS, Ho PC. Medical abortion in the second trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002 Apr;16(2):237-46.
39. 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.
40. Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005 Feb;105(2):352-6.
41. Tang O, Ho P. Pilot study in the use of sublingual misoprostol for medical abortion. *Contraception* 2001;64:315-17.
42. Chong Y, Chua S, Arulkumaran S. Sublingual Misoprostol for first trimester termination of pregnancy: safety concerns. *Hum Reprod* 2002;17:2777-8.
43. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Comparison between the sub-lingual and oral route of misoprostol for pre-abortion cervical priming in first trimester abortion. *Hum Reprod* 2004;19(1):77-80.
44. Aronsson A, Helstrom L, Gemzell-Danielsson K. Sub-lingual compared with oral misoprostol for cervical dilatation prior to vacuum aspiration: A randomized comparison. *Contraception* 2004;69(2):165-9.
45. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD000941.
46. Jain JK, Harwood B, Meckstroth, KR, Mishell Jr DR. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol combined with loperamide and acetaminofen prophylaxis. *Contraception* 2001;63:217-21.
47. Fiala C, Swahn ML, Stephansson O, Gemzell-Danielson K. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005;20:3072-77.
48. 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.
49. 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.
50. Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwat O, Sirimai K, Svirojana N, Mavimbela N, Winikoff B. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2004 May; 103(5 Pt 1):860-5.
51. Grimes DA Creinin MD. Induced abortion: an overview for internists. *Ann Intern Med* 2004 Apr 20; 140(8):620-6.
52. 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.
53. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004b Sep; 111(9):1001-5.
54. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71):9-12.
55. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception* 2004 Sep; 70(3):183-90.
56. 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.
57. Hakim-Elahi E, Tovell HM, Burnhill MS. Complications of first-trimester abortion: a report of 170,000 cases. *Obstet Gynecol* 1990; 76:129-35.
58. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000 Aug; 55(8):503-10.
59. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG* 2000 Apr; 107(4):519-23.
60. Kim JO, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Yang JH, Kang IS, Song MJ, Nava-Ocampo AA. Oral misoprostol and uterine rupture in the first trimester of pregnancy. A case report. *Reprod Toxicol*, 2005; 20:575-77.
61. 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.
62. Andel-Aleem H, Villar J, Gümezoglu MA, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, Watzer B. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum alter postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 May 1; 108(1):25-28.
63. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, von Mandach U. Misoprostol versus Methylergometrine: Pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 2168-73.
64. Lahteenmaki P, Ylostalo P, Sipinen S, et al. Return of ovulation after abortion and after discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril* 1980; 34:246-9.
65. von Hertzen H, Baird D. Frequently asked questions about medical abortion. *Contraception* 2006; 74:3-10

66. Martin CW, Brown AH, Baird DT. A pilot study of the effect of methotrexate or combined oral contraceptive on bleeding patterns after induction of abortion with mifepristone and a prostaglandin pessary. *Contraception* 1998;58:99-103.
67. Tang OS, Gao PP, Cheng L, Lee S, Ho P. A randomized double-blind placebo-controlled study to assess the effect of oral contraceptive pills on the outcome of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Human Reprod* 1999; 14(3):722-725.
68. Mittal S. Contraception after medical abortion. *Contraception* 2006, 74(1):56-60.
69. Fjerstad M, Sivin I, Lichtenberg ES, Trussell J, Cleland K, Cullins V. Effectiveness of medical abortion with mifepristone and buccal misoprostol through 59 gestational days. *Contraception* 2009;80 (3): 282-286.
70. Fjerstad M, Trussell J, Sivin I, Lichtenberg ES, Cullins V. Rates of serious infection after changes in regimens for medical abortion. *N Engl J Med* 2008;361(2):145-151.
71. Shanti Subedi. Efficacy of single dose of 800µg of misoprostol in first trimester abortion. *J Nob Med College* 2012;1(2):11-13.

Capítulo 7

MANEJO EN EL ABORTO INCOMPLETO

Nivel de atención

Se hará en instituciones hospitalarias de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud.

Definición

La OMS define el aborto como la terminación del embarazo posterior a la implantación del huevo fecundado en la cavidad endometrial, antes que el feto logre la viabilidad (menor de 22 semanas de edad gestacional, con un peso fetal menor de 500 gramos y una longitud céfalo-caudal < 25 cm) (1).

El aborto espontáneo ocurre en el 10% al 15% de todos los embarazos (2). Datos o cifras concretas sobre el aborto provocado no son conocidos con exactitud. El aborto incompleto es bastante prevalente y su falta de tratamiento adecuado puede provocar elevada morbilidad y mortalidad (infecciones, hemorragias, anemia, etc.).

El tratamiento tradicional, después de aborto espontáneo, ha sido el realizar una cirugía para eliminar todos los tejidos restantes ovulares o placentarios de la cavidad uterina (evacuación del útero). Sin embargo, los tratamientos médicos (incluido el *misoprostol*) o el manejo expectante (sin tratamiento) también pueden ser eficaces, seguros y aceptables (48, 58).

El aborto incompleto se determina por diagnóstico clínico y eventualmente ecográfico, luego de la expulsión del tejido ovular (3).

El principal peligro del aborto incompleto no infectado es la pérdida sanguínea, la cual puede llegar a generar un choque hipovolémico y en algunas ocasiones hasta la muerte, en casos de hemorragias profusas. En los 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).

Evaluación clínica

- Examen físico general y ginecológico, para el diagnóstico con certeza de aborto incompleto.

Procedimientos en los servicios de hospitalización

- Realizar ecografía abdominal o transvaginal para confirmar el diagnóstico clínico ginecológico y descartar un embarazo ectópico (en los casos en que exista la posibilidad de contar con este examen).
- En el tratamiento del aborto incompleto se recomienda la evacuación por aspiración endouterina, manual (AMEU) o por vacío eléctrico, intervención que es segura, rápida de realizar y menos dolorosa que el legrado uterino instrumental. Analgesia y sedación deben proporcionarse cuando el procedimiento sea necesario (6).

- La instrumentación con cureta rígida puede presentar complicaciones como la perforación uterina y lesiones cervicales (6), y en una muy baja proporción la posibilidad de generar sinequias uterinas (Síndrome de Asherman) (7). La técnica de evacuación uterina a base de aspiración al vacío como tratamiento del aborto incompleto es un procedimiento con mínimas complicaciones en comparación con las que ocurren con el legrado con cureta rígida (8).
- En algunos casos el aborto puede presentarse completo o, al efectuarse el estudio ultrasonográfico, evidenciarse muy poco contenido en la cavidad uterina, pudiéndose efectuar un manejo expectante, dejando a la mujer bajo observación clínica y efectuar seguimiento, dado que en muchos casos se resuelve el cuadro clínico sin ningún tipo de intervención (12-16, 24).

Indicaciones

Se puede considerar tratamiento ambulatorio inicial del aborto incompleto con **misoprostol** en pacientes con úteros de hasta 12 semanas, sin signos de infección, con posibilidades de retorno seguro y rápido al centro de atención. En gestaciones mayores a 12 semanas, se recomienda que su manejo sea siempre intrahospitalario (9-11, 17-23).

Contraindicaciones

- Hipotensión severa.
- Epilepsia no controlada.
- Sangrado abundante.

- Fiebre alta o signos de sepsis.
- Malas condiciones generales.
- Alergia a las prostaglandinas.
- Sospecha de embarazo ectópico.
- Antecedentes de patologías con trastornos de la coagulación.
- Mujeres que estén recibiendo anticoagulantes o sean consumidoras frecuentes de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Condiciones

- Diligenciar el respectivo "Consentimiento Informado" por escrito.
- Contar con disponibilidad de quirófano en caso de complicación o falla del método.

Dosis y vías de administración

Por orden de preferencia, para gestaciones menores de 12 semanas:

- Vía oral, una dosis única de **misoprostol** de 600 µg (20, 26-28, 36-38, 56).
- Vía sublingual, una dosis única de **misoprostol** de 400 µg (28, 35, 57).
- Vía vaginal, aplicar tabletas de **misoprostol** de 200 µg cada 3 horas, hasta un total de 800 µg (21, 24, 25, 31-35, 48, 52).

Para los embarazos de más de 12 semanas, se deben aplicar las recomendaciones terapéuticas anteriormente contempladas en el manejo del aborto o la interrupción voluntaria del embarazo (51, 53-55).

Tiempo hasta obtener el resultado terapéutico

En la mayoría de los casos la evacuación uterina completa ocurre en las primeras 24 a 72 horas, pero puede ocasionalmente tardarse entre 7 y 10 días (39, 40). No siempre es necesaria la evaluación posterior con ecografía (46, 47, 50).

Efectos secundarios (19, 24, 26-28, 35, 39, 42-45)

- Diarrea y dolor abdomino-pélvico.
- Náuseas.
- Emesis.
- Hipotensión.
- Fiebre.
- Escalofríos y temblor corporal.

Si se presenta hemorragia importante y se encuentra que la medicación con ***misoprostol*** aún no ha logrado el resultado esperado, se deberá interrumpir el tratamiento farmacológico y proceder a realizar un procedimiento quirúrgico (49).

Criterios de remisión

- Anemia aguda severa.
- Hemorragia vaginal en cantidad elevada.
- Falla terapéutica del procedimiento.
- Fiebre persistente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO – World Health Organization – Glossary of Terms. 2003a. 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. Otano L. En: Gadow y Fiorillo "Obstetricia en Esquemas" Ed. El Ateneo. Buenos Aires 2004 pag. 206.
4. Rees H, Katzenellenbogen J, Shabodien R, Jewkes R, Fawcus S, McIntyre J, Lombard C, Truter H. The epidemiology of incomplete abortion in South Africa. National Incomplete Abortion Reference Group. *S Afr Med J* 1997; 87: 432-437.
5. Briozzo L, Rodriguez F, Leon I, Vidiella G, Ferreiro G, Pons JE. Unsafe abortion in Uruguay. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(1):70-73.
6. Tunçalp O, Gülmezoglu AM, Souza JP. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 sep 8;(9):CD001993.
7. 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.
8. World Health Organization (WHO). WHO/RHR. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (2nd edition), 2012.
9. Rausch M, Lorch S, Chung K, Frederick M, Zhang J, Barnhart K. A cost-effectiveness analysis of surgical versus medical management of early pregnancy loss. *Ferti Steril* 2012;97(2):355-60.
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. You J, Chung T. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Hum Reprod* 2005; 20(10):2873-78.
12. Iffy L, Kaminetzky HA. "Obstetricia y Perinatología". Principios y práctica. Editorial Panamericana, 1985, 595p.
13. Ballagh SA, Harris HA, Demasio K. Is curettage needed for uncomplicated incomplete spontaneous abortion? *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov; 179(5):1279-1282.
14. Shelley JM, Healy D, Grover S. A randomized trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 Apr;45(2):122-7.
15. Griebel CP, Halvoren J, Golemon TD, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2005; 72(7):1243-50.
16. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA. Expectant, medical, or surgical management of first trimester miscarriage: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1104-13.
17. Henshaw RC, Cooper K, el -Refaey H, et al. Medical management of miscarriage: non-surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion. *BMJ* 1993; 306:894-5.
18. 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.

19. 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.
20. Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, Mirembe F. A randomized trial of misoprostol compared with manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2005 Sep;106(3):540-7.
21. Zhang Jun, Gilles Jerry, Barnhart Kurt, Creinin Mitchell, Westhoff Carolyn, and Frederick Margaret. A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. *N Engl J Med* 2005 Aug; 353(8):761-9.
22. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99:S186-S189.
23. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomized control studies (Miscarriage treatment (MST) trial). *BMJ* 2006; 332:1235-1240.
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. Arvidsson C, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Nov 1;123(1):87-91.
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. Ngoc NTN, Blue J, Durocher J, Quan TTV, Winikoff B. A randomized controlled study comparing 600 versus 1200 mg oral misoprostol for medical management of incomplete abortion. *Contraception* 2005;72:438-42.
28. Tang O, Ong C, Yu Tse K, Ng E, Lee S, Ho PC. A randomized trial to compare the use of sublingual misoprostol with or without an additional 1 week course for the management of first trimester silent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21(1):189-92.
29. de Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *BMJ* 1995 Sep 9; 311(7006):662.
30. Chung TK, Lee DT, Cheung LP, Haines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol. *Fertil Steril* 1999 Jun;71(6):1054-9.
31. Tanha FD, Feizi M, Shariat M. Sublingual versus vaginal misoprostol for the management of missed abortion. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(3): 525-32.
32. Blohm F, Friden BE, Milsom I, Platz-Christensen JJ, Nielsen S. A randomised double blind trial comparing misoprostol or placebo in the management of early miscarriage. *BJOG* 2005 Aug;112:1090-5.

33. 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 multicenter trial in Copenhagen County, Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 Nov;81(11):1060-5.
34. Moodliar S, Bagratee JS, Moodley J. Medical vs. surgical evacuation of first-trimester spontaneous abortion. *Int J Gyn Obstet* 2005;91:21-6.
35. 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. *Hum Reprod* 2003;18:176-81.
36. 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.
37. Ngoc NTN, Blue J, Westheimer E, Quan TTV, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gyn Obstet* 2004;87:138-42.
38. Blanchard K, Tancepanichskul S, Kiriwat O, Sirimai K, Svirirojana N, Mavimbela N, Winikoff B. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2004;103(5):860-5.
39. Declaración de Consenso: Instrucciones para empleo - Misoprostol para el tratamiento de abortos incompletos y espontáneos. Reunión de Expertos sobre misoprostol apoyada por Reproductive Health Technologies Project y Gynuity Health Projects. Junio 9, 2004, New York, NY. Disponible en: http://www.gynuity.org/documents/ifu_txincom_sp.pdf
40. Ipas. Tratamiento con misoprostol en el primer trimestre para el huevo muerto y retenido o aborto diferido. Notas para la práctica clínica. 2004. Disponible en: http://www.ipas.org/publications/es/Medical_Abortion/miso_first_tri_missed_es.pdf
41. Graziosi GC, Mol BW, Ankum WM, Bruinse HW. Management of early pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Sep; 86(3):337-46.
42. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. *Obstet Gynecol* 2004 Jul;104(1):174-85.
43. Chong Y-S, Chua S, Arulkumaran S. Severe hyperthermia following oral misoprostol in the immediate post-partum period. *Obstet Gynecol* 1997;90:703-4.
44. Chong YS, Chua S, Arulkumaran S. Sublingual misoprostol for first trimester termination of pregnancy: safety concerns. *Hum Reprod* 2002;17(10):2777.
45. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 1997;89:768-72.
46. Fielding SL, Schaff EA, Nam N. Clinicians' perception of sonogram indication for mifepristone abortion up to 63 days. *Contraception* 2002;66:27-31.
47. Markovitch O, Tepper R, Klein Z, Fishman A, Aviram R. Sonographic appearance of the uterine cavity following administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2006;34:278-82.
48. Neilson JP, Gyte GML, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2013, Issue 3. Art. No: CD007223. DOI: 10.1002/14651858.CD007223.pub3.

49. Dabash R, Cherine M, Darwish E, Blum J, Hassanein N, Abdel Daiem T, et al. Bleeding following surgical (MVA) and medical (400 ug sublingual misoprostol) treatment of incomplete abortion. *Int J Gynecol Obstet* 2009;107(Suppl 2):S150-1.
50. Gippini I, Díaz de Terán E, Cristóbal I, Coronado P. Analysis of the use of misoprostol in the management of early pregnancy loss. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(3):101-7.
51. American Academy of Family Physicians. AAFP. Common Treatments for Miscarriage. *Am Fam Physician* 2011 Jul 1;84(1): 85-86.
52. Prine LW, Macnaughton H. Office Management of Early Pregnancy Loss. *Am Fam Physician* 2011 Jul 1;84(1):75-82.
53. Chen BA, Creinin MD. Contemporary management of early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):67-88.
54. Lipp A. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). Summaries of Nursing Care-Related Systematic Reviews from the Cochrane Library. *Cochrane Nursing Care Corner*. *Int J Evid Based Healthc* 2011;9:71-72.
55. Dah T, Akiode A, Awah P, Fetters T, Okoh M, Ujah I, Oji E. Introducing Misoprostol for the Treatment of Incomplete Abortion in Nigeria. *Afr J Reprod Health* 2011; 15(4): 42-50.
56. Montesinos R, Durocher J, Leon W, Arellano M, Pena M, Pinto E, et al. Oral misoprostol for the management of incomplete abortion in Ecuador. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 115(2): 135-9.
57. Kushwah B, Singh A. Sublingual versus oral misoprostol for uterine evacuation following early pregnancy failure. *Int J Gynecol Obstet* 2009;106(1):43-5.
58. Torre A, Huchon C, Bussieres L, Machevin E, Camus E, Fauconnier A. Immediate versus delayed medical treatment for first-trimester miscarriage: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):215.e1-6.

Capítulo 8

MANEJO EN EL HUEVO ANEMBRIONADO Y EN EL ABORTO RETENIDO

Nivel de atención

Se hará en instituciones hospitalarias de mediana y alta complejidad de atención en salud.

Definición

Según la OMS, se define como "huevo anembrionado" al embarazo en el que, en el estudio a través de la ecografía, se determina ausencia del embrión, dentro de un saco gestacional de 20 a 30 mm de diámetro. Con cierta frecuencia el desarrollo embrionario se detiene muy tempranamente y en la ecografía no es evidente; sin embargo, puede pasar desapercibido clínicamente y demorarse a veces semanas antes de que ocurra el aborto espontáneo.

El aborto retenido (antes llamado "aborto frustrado") se presenta cuando, habiendo ocurrido la muerte del feto, este no se expulsa en forma espontánea.

Bajo estas circunstancias, de manera tradicional se ha recurrido al tratamiento quirúrgico en las gestaciones menores de 14 semanas, pero cada vez se aplican con mayor frecuencia los tratamientos médicos farmacológicos, gracias a que han demostrado ser efectivos, seguros y mejor aceptados por médicos y usuarias (1-5).

Indicaciones

El uso de *misoprostol* está indicado en casos de:

- Huevo anembrionado.
- Aborto retenido.
- Embarazo intrauterino no viable.
- Cuando no se ha dado la expulsión espontánea del embarazo.

Contraindicaciones

- Sospecha de embarazo ectópico o masa anexial no diagnosticada.
- Antecedente de coagulopatías o tratamiento actual con anticoagulantes.
- Alergia a las prostaglandinas.
- Sospecha de sepsis. Se recomienda el uso de antibióticos previo a la evacuación uterina (preferiblemente, realizar por aspiración endouterina).
- Disfunciones hepáticas graves.
- Presencia de un DIU. Se debe proceder a retirarlo antes del procedimiento.

Atención y procedimientos en los servicios de hospitalización (11, 12)

- Realizar ecografía abdominal o transvaginal para descartar un embarazo ectópico y confirmar la edad gestacional y muerte del embrión.
- Verificar ausencia de latidos embrio-fetales.

- Evaluar las características del líquido amniótico.
- Con gestaciones menores de 10 semanas, el tratamiento con **misoprostol** puede suministrarse sin requerir hospitalización.
- En embarazos mayores de 10 semanas, es aconsejable que la paciente permanezca en la institución hospitalaria hasta la evacuación uterina completa.
- Todas las embarazadas que presenten comorbilidades importantes, tipo enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares, neuropatías, diabetes mellitus o hipertensión arterial descompensada, deben ser internadas bajo supervisión clínica y evaluación con exámenes de laboratorio.

Dosis y vías de administración (6-10, 13-15)

En el huevo anembrionado:

- **Misoprostol** vía vaginal, aplicar 600 a 800 µg en una dosis única.
- **Misoprostol** vía sublingual, suministrar 200 a 600 µg, cada 3 horas, por 2 dosis.
- **Misoprostol** vía vaginal, aplicar 400 a 800 µg, cada 3 horas, por 2 dosis.

Si el óbito fetal ocurre en una gestación entre las 13 y 17 semanas: (6-8, 10, 16)

- **Misoprostol** vía vaginal, aplicar 200 µg cada 6-12 horas, hasta completar un máximo de 4 dosis.

Si la primera dosis no logra desencadenar una actividad uterina adecuada, la siguiente dosis debe ser de 400 µg. La dosis máxima en un día no deberá superar los 1600 µg.

Cuando se emplea el **misoprostol** por vía vaginal, algunos autores recomiendan humedecer las tabletas con muy poca agua o suero fisiológico para facilitar la disolución y mejorar la absorción del medicamento. De igual manera, se ha utilizado la humidificación de la tableta de **misoprostol** con ácido acético, con resultados favorables (17).

Efectos indeseables

- Escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. Por lo general, son de curso clínico leve y no requieren tratamiento.

Criterios de remisión

- Anemia aguda por sangrado.
- Hemorragia vaginal persistente y en cantidad elevada.
- Falla terapéutica del procedimiento.
- Sospecha de CID, que siempre deberá ser diagnosticada tempranamente; remitir a un servicio hospitalario de alto nivel de complejidad en salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. *Hum Reprod* 1995; 10:475-8.
2. Mariani Neto C, Leao EJ, Barrett EM, Kenj G, De Aquino MM. Use of misoprostol for labour induction in stillbirths. *Rev Paulista Med* 1988; 105:325-8.
3. 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 Reprod Biol* 2001; 95:52-4.
4. Yapar EG, Senoz S, Urkutur M, Batioglu S, Gokmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69:97-102.
5. 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.
6. 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.
7. Gómez Ponce de León R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 99: S190-S193.
8. Fadalla A, Mirghani A. Oral misoprostol vs vaginal misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second-trimester. *Int J Gynecol Obstet* 2004 Suppl;86(1):52-3.
9. Gippini I, Díaz de Terán E, Cristóbal I, Coronado P. Analysis of the use of misoprostol in the management of early pregnancy loss. *Prog Obstet Ginecol* 2012;55(3):101-7
10. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Tratamiento clínico para la muerte fetal temprana (menos de 24 semanas). Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2007, Número 4, artículo N°: CD002253. DOI: 10.1002/14651858.CD002253.pub3
11. American Academy of Family Physicians. AAFP. Common Treatments for Miscarriage. *Am Fam Physician* 2011 Jul 1; 84(1): 85-86.
12. Prine LW, Macnaughton H. Office Management of Early Pregnancy Loss. *Am Fam Physician*. 2011 Jul 1;84(1):75-82.
13. Chen BA, Creinin MD. Contemporary management of early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):67-88.
14. Kushwah B, Singh A. Sublingual versus oral misoprostol for uterine evacuation following early pregnancy failure. *Int J Gynecol Obstet* 2009;106(1):43-5.
15. Torre A, Huchon C, Bussières L, Machevin E, Camus E, Fauconnier A. Immediate versus delayed medical treatment for first-trimester miscarriage: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):215.e1-6
16. World Health Organization (WHO). WHO/RHR. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (2nd edition), 2012.
17. Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, Kahyaoglu S, Ozel M, Sut N, Danisman N. Misoprostol moistened with acetic acid or saline for second trimester pregnancy termination: a randomized prospective double-blind trial. *Hum Reprod* 2005 November;20(11): 3067-3071.

Capítulo 9

MADURACIÓN DEL CUELLO UTERINO ANTES DE LA INSTRUMENTACIÓN QUIRÚRGICA

Nivel de atención

Se efectuará en instituciones hospitalarias de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud.

Indicaciones

Se ordenará *misoprostol* para la maduración cervical (22) en mujeres no embarazadas (1-3, 6, 19-21), previa valoración clínica del cérvix:

- Nulípara, principalmente adolescente.
- Cérvix grueso, inmaduro.
- Cérvix con un orificio cervical externo puntiforme y cerrado.
- Estenosis cervicales.
- Cirugías previas cervicales.
- Inserción o retiro del dispositivo intrauterino (DIU o un endoceptivo uterino medicado) (28).
- Antes de cualquier procedimiento que involucre instrumentación transcervical en mujeres pre o perimenopáusicas (4):
 - Histeroscopia diagnóstica u operatoria (miomectomías, resección de pólipo endometrial, liberación de adherencias, etc.) (7, 8, 22-27).
 - Toma de muestra para biopsia de endometrio (29-35).

El *misoprostol* tiene más ventajas en la maduración cervical que los métodos con dilatadores osmóticos (2, 3, 11-14), otras prostaglandinas (2, 5, 15-17) o mifepristone. A pesar de que el mifepristone es más efectivo que el *misoprostol*, es necesario, entre su administración y el procedimiento, un intervalo de tiempo más prolongado (24 horas); además, es mucho más costoso que el *misoprostol* solo y no está disponible en muchos países (18, 19).

Dosis y vías de administración

- *Misoprostol* - aplicar 200 a 400 µg vía vaginal (a nivel del fondo de saco vaginal posterior); usarlo 2 a 3 horas previas al procedimiento.
- *Misoprostol* - suministrar 200 a 400 µg vía sublingual, para usar 1 a 2 horas previas al procedimiento.

Con estas dosis se obtiene maduración (reblandecimiento) y dilatación del cérvix, lo que facilita la instrumentación quirúrgica, acorta el tiempo quirúrgico y disminuye el riesgo de laceración y desgarros del cuello. También reduce la pérdida sanguínea y el dolor durante el procedimiento (9, 10), y disminuye las posibilidades de que se presente una perforación uterina.

Efectos indeseables

- Escalofríos.
- Fiebre.
- Náuseas.
- Vómitos y diarrea.

Los efectos secundarios que se pueden presentar son por lo general leves, y no necesitarán de tratamientos adicionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99:S168-S171.
2. el Rafaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet* 1994;343:1207-1209.
3. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for preoperative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: A randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14:2139-2142.
4. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:141-145.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The care of women requesting induced abortion, evidence-based clinic guideline. 2004 vol 7. London. RCOG.
6. Ngai SW, Chan YM, Liu KL, Ho PC. Oral misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Hum Reprod* 1997; 12(11):2373-2375.
7. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynecol Can* 2006;28(5):373-9.
8. Loffer FD. Complications of hysteroscopy: their cause, prevention, and correction. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1995;3:11-26.
9. Vilos GA, Vilos EC, King JH. Experience with 800 hysteroscopy endometrial ablations. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996;4:33-38.
10. Preutthipan S, Herabutya Y. A randomized comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical priming in nulliparous women before operative hysteroscopy. *Fertil Steril* 2006;86:990-994.
11. Lindelius A, Varli IH, Hammarström M. A retrospective comparison between lamicel and gemeprost for cervical ripening before surgical interruption on first-trimester pregnancy. *Contraception* 2003;67(4):299-303.
12. Krishna U, Gupta AN, Ma HK, Manuilova I, Hingorani V, Prasad RN, et al. Randomized comparison of different prostaglandin analogues and laminaria tent for preoperative cervical dilatation. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: Task Force on Prostaglandins for Fertility Regulation. *Contraception* 1986;34(3):237-51.
13. Maclsaac L, Grossman D, Balistreri E, Darney P. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999;93:766-770.
14. Darwish AM, Ahmad AM, Mohammad AM. Cervical priming prior to operative hysteroscopy: a randomized comparison of laminaria versus misoprostol. *Hum Reprod* 2004;19(10):2391-4.
15. Celentano C, Prefumo F, Di Andrea O, Presti F, Di Nisio Q, Rotmensch S. Oral misoprostol vs. vaginal gemeprost prior to surgical termination of pregnancy in nulliparae. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(8):764-8.
16. Ekerhovd E, Radulovic N, Norström A. Gemeprost versus misoprostol for cervical priming before first-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:722-725.

17. Henry AM, Haukkamaa M. Comparison of vaginal misoprostol and gemeprost as pre-treatment in first trimester pregnancy interruption. *BJOG* 1999; 106:540-543.
18. Rådestead A, Christensen NJ, Stromberg L. Induced cervical ripening with Mifepristone in first trimester abortion. A double-blind randomized biomechanical study. *Contraception* 1988;38(3):301-12.
19. Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Mifepristone versus vaginally administered misoprostol for cervical priming before first-trimester termination of pregnancy: A randomized, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(4):998-1002.
20. Ghosh A, Chaudhuri P. Misoprostol for cervical ripening prior to gynecological transcervical procedures. *Arch Gynecol Obstet*, Published Online 16 December 2012 DOI:10.1007/s00404-012-2648-0.
21. Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG* 2008;115(5):663, e1-663, e9.
22. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17(2):332-6.
23. Bunnasathiansri S, Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Vaginal misoprostol for cervical priming before dilatation and curettage in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(3):221-225.
24. Ngai SW, Chan YM, Ho PC. The use of misoprostol prior to hysteroscopy in postmenopausal women. *Hum Reprod* 2001;16(7):1486-1488.
25. Bisharah M, Al-Fozan H, Tulandi T. A randomized trial of sublingual misoprostol for cervical priming before hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10(3):390-391.
26. Sordia-Hernández LH, Rosales-Tristan E, Vazquez-Mendez J, Merino M, Iglesias JL, Garza-Leal JG, Morales A. Effectiveness of misoprostol for office hysteroscopy without anesthesia in infertile patients. *Fertil Steril* 2011;95(2):759-761.
27. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96(6):890-894.
28. Sääv I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22(10):2647-2652.
29. Fernandez H, Alby JD, Tournoux C, Chauveaud-Lambling A, DeTayrac R, Frydman R, Porcher R. Vaginal misoprostol for cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial with three dose regimens. *Hum Reprod* 2004 July;19(7):1618-1621.
30. Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:876-879.

31. Healey S, Bulter B, Kum FN, Dunne J, Huchens D, Crane JM. A randomized trial of oral misoprostol in premenopausal women before hysteroscopy. *J Obstet Gynecol Can* 2007;29(8):648-652.

32. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:141-145.

33. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril* 2008 April;89(4):966-973.

34. Choksuchat C, Cheewadhanaraks S, Getpook C, Wootipoom V, Dhanavoravibul K. Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double-blind controlled trial of oral versus vaginal regimens. *Hum Reprod*. 2006;21:2167-2170.

35. Choksuchat Ch. Clinical use of misoprostol in non-pregnant women: Review Article. *J Minimal Invas Gynecol* 2010;17:449-455.

Capítulo 10

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

Nivel de atención

En todas las instituciones hospitalarias de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud, que atiendan eventos obstétricos.

Definición

La hemorragia posparto primaria puede ocurrir con o sin el empleo de acciones terapéuticas en el manejo activo del alumbramiento. No olvidar que la hemorragia posparto puede presentarse por alteraciones en el desprendimiento y expulsión de la placenta (alumbramiento prolongado) o bien por la presencia de hipo o atonía uterina posparto (1).

Se reconoce la importancia del **misoprostol** en el manejo médico de urgencia en el control de la hemorragia posparto (HPP), indicación esta que convierte al producto en un medicamento esencial de uso obligatorio, con lo cual toda institución hospitalaria que atienda eventos obstétricos debe poseer el fármaco en los servicios de hospitalización y urgencias para su empleo inmediato en caso de que se presente una hemorragia posparto (2).

Deberá extenderse su aplicación y uso a todo el personal de salud que atienda eventos obstétricos (en algunos países aplicará su conocimiento y utilidad a "parteras" o "comadronas") (2-4).

En muchos protocolos de manejo médico de la HPP el **misoprostol** se encuentra en la tercera línea de uso, después de oxitocina y metilergonovina, aunque debe reconocerse que en la mayoría de las ocasiones el empleo de las 3 sustancias se sucede secuencialmente, dada la agresividad de este fenómeno patológico, donde es de muy rápida ocurrencia un evento de morbilidad materna extrema (anemia severa, choque hipovolémico, ingreso a una unidad de cuidado intensivo -UCI-, histerectomía, empaquetamiento abdominal por CID, necesidad de transfusión de hemoderivados, etc.); sin embargo, también se enfrenta el médico a una alta posibilidad de muerte materna (actualmente, la hemorragia posparto es la segunda causa de muerte en mujeres gestantes en los países en vía de desarrollo).

Una revisión sistemática de 16 ensayos controlados aleatorios (ECA) de **misoprostol** versus uterotónicos inyectables, involucrando un total de 29.042 mujeres, ha demostrado que el **misoprostol** oral es menos eficaz que los uterotónicos inyectables en la prevención de la hemorragia posparto grave (pérdida de sangre >1000 ml: 3,3% frente a 2,4 %, y con un riesgo relativo (RR): 1,32; 95% intervalo de confianza (IC) 1, 16 a 1, 51) (27). Es sobre esta base que la FIGO y la OMS recomiendan el uso primario de 10 UI de oxitocina como primera opción.

Una sola dosis de **misoprostol** de 600 µg por vía oral está indicada en la prevención de la HPP en entornos hospitalarios donde la oxitocina no esté disponible. La dosis recomendada

no cambia en función del peso de la mujer. El **misoprostol** se administra inmediatamente después del nacimiento del recién nacido.

Deberá recordarse que el efecto de los medicamentos uterotónicos es sumatorio.

La hemorragia posparto (HPP) sigue siendo la principal causa de muerte materna a nivel mundial (1); cerca de dos tercios de las mujeres que desarrollan HPP no tienen factores de riesgo conocidos (1). Se insiste en suministrar profilaxis universal, con un agente uterotónico (como la oxitocina o **misoprostol**) (26). Estos medicamentos uterotónicos han demostrado su actividad en reducir el sangrado después del parto; sin embargo, no eliminan la necesidad de efectuar tratamiento en algunas mujeres con pérdida excesiva de sangre. Las mujeres que experimentan hemorragia moderada o grave, si se les ha suministrado algún esquema de profilaxis o no, van a requerir un plan de tratamiento oportuno para detener el sangrado.

El objetivo de la prevención y el tratamiento de la HPP es el mismo: evitar la morbilidad o mortalidad que sufren las mujeres como consecuencia de un sangrado excesivo después del parto (5-7).

El uso de **misoprostol** es hoy en día una intervención reconocida en el tratamiento de la HPP, particularmente en las instituciones hospitalarias de baja complejidad de atención en salud (8). En los lugares donde el suministro de oxitocina parenteral no es factible,

600 µg de **misoprostol** oral han sido recomendados para la prevención de la HPP (9-13). Muchos estudios han demostrado que la profilaxis con **misoprostol** reduce la proporción de mujeres víctimas de la HPP (9-11), y desde el año 2011 se ha catalogado el **misoprostol** como un "medicamento esencial" para la prevención de la HPP en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (11). Sin embargo, la evidencia directa sobre el impacto real del uso de uterotónicos profilácticos, incluyendo el **misoprostol**, sigue siendo estudiada y clarificando su utilización. En contraste, en el tratamiento de la HPP cuando esta ya se desencadena, la atención obstétrica de emergencia es una intervención trascendental. Muchos estudios han descrito la seguridad y eficacia de 800 µg de **misoprostol** sublingual para el tratamiento de la HPP (12,14). A partir de estos estudios, es razonable proponer la intervención farmacológica con este medicamento como una alternativa úterotónica para el tratamiento de la hemorragia posparto, en lugares donde la administración intravenosa de oxitocina no es posible (4, 14, 42). Sorprendentemente, la promoción y la aplicación de los programas que utilizan **misoprostol** para el tratamiento de la HPP a nivel comunitario no han ido a la par con el entusiasmo de los programas que recomiendan su uso como método de profilaxis universal (12, 17, 18).

El enfoque de una intervención secundaria es más complejo que la profilaxis universal, dada la necesidad de evaluar con precisión la pérdida de sangre e instaurar el tratamiento de manera rápida.

En contraste con la situación con nuevos productos farmacéuticos, la introducción generalizada de ***misoprostol*** ha sido facilitada y soportada por la historia de uso del medicamento y los marcos normativos que rigen su empleo. Debido a que se ha utilizado *ad hoc* por más de 30 años, muchos médicos tienen amplia experiencia con el uso de ***misoprostol***. Además, la eficacia del fármaco muestra una variedad de indicaciones proporcionando muchas oportunidades para su empleo a gran escala, pero también puede (en particular, en términos de su asociación con el aborto inducido) generar incomodidad y resistencia entre los líderes de las políticas de salud de los países y los médicos, y la oposición absoluta de los activistas antiaborto. El ***misoprostol*** no es una droga nueva; puede soportarse su evidencia de uso y también debe llegarse a superar su historia controversial.

El ***misoprostol*** ha emergido como una intervención prometedora para abordar el impacto de la HPP (19-24); sin embargo, hay que tener presente que no es la panacea. Ningún medicamento puede reemplazar la necesidad de fortalecer la atención obstétrica básica y los servicios obstétricos de urgencia; por más entrenados que estén los trabajadores de la salud, se continúan requiriendo instituciones hospitalarias debidamente habilitadas para prestar una alta calidad en la atención de la salud materna.

El ***misoprostol*** debe ser considerado como una estrategia que puede ayudar a resolver algunos de los retos difíciles que enfrentan los sistemas de salud en relación con la atención

materna (25, 26). Se debe trabajar mancomunadamente para reducir la morbilidad y la mortalidad causada por la HPP en todos nuestros países, asegurando que todas las gestantes tengan acceso a un medicamento útero-tónico para la atención eficaz en la prevención y control de la HPP, donde cada mujer pueda beneficiarse de los avances en la investigación médica, la tecnología y el conocimiento, y que cada embarazada reciba la mejor calidad de atención obstétrica, lo cual es un derecho universal.

Epidemiología

- Las muertes por hemorragia puerperal ocurren en una mayor proporción en partos atendidos por fuera de las instituciones hospitalarias (38, 40, 41).
- El parto en Latinoamérica es atendido en buena medida por personal de salud con bajas competencias profesionales.
- Las demoras relacionadas con la oportunidad de la referencia de pacientes con hemorragia posparto son frecuentes, lo cual oscurece el pronóstico de sobrevivencia (28).

Indicaciones

- El ***misoprostol*** está indicado como parte del manejo activo del alumbramiento para la prevención de la hemorragia posparto, con mayor énfasis en lugares donde no exista disponibilidad de otros medicamentos útero-tónicos parenterales o donde se presenten problemas para su almacenamiento y administración (29-37, 39).

- El **misoprostol** no deberá reemplazar a los fármacos úterotónicos parenterales en hospitales y clínicas que los utilicen como parte de sus protocolos médicos institucionales en el manejo activo del alumbramiento.
- Se recomienda que sea imprescindible utilizar **misoprostol** como el medicamento preventivo de hemorragia posparto en embarazadas con antecedentes de haber tenido hemorragias en partos anteriores, o con uno o varios factores de riesgo claramente identificados (embarazo múltiple, multiparidad, polihidramnios, macrosomía fetal, leiomiomatosis, malformación uterina, corioamnionitis, etc.).

Contraindicaciones

- No se recomienda su uso en embarazadas con hipersensibilidad conocida al medicamento o a otras prostaglandinas.

Dosis y vías de administración

Utilizar el misoprostol cuando la oxitocina no se encuentre disponible:

Prevención de la hemorragia posparto:

- **Misoprostol** vía oral, administrar en una única dosis de 600 µg.

-Tratamiento de la hemorragia posparto:

- **Misoprostol** vía sublingual, administrar en una dosis única de 800 µg. (independientemente de las medidas profilácticas aplicadas).

Efectos indeseables

Los efectos adversos más comunes observados con la administración del misoprostol pueden ser:

- Temblor
- Fiebre
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Náuseas
- Vómitos
- Cefalea

Con frecuencia estos efectos indeseables son transitorios, de baja intensidad, y por lo general no requieren de un tratamiento adicional (15, 16).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
2. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). In: *The Reproductive Health Library*, Issue 9, 2006. Oxford: Update Software Ltd.
3. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:779-86.
4. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1997-2004.
5. Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Maillard F, Closset E, Vardon D, Lepercq J, Goffinet F. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *BMJ* 2013 Mar 28;346:f1541.
6. Althabe F, Bergel E, Buekens P, Sosa C, Belizan JM. Controlled cord traction in the third stage of labor. Systematic review. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:S126-S127.
7. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
8. el-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Misoprostol for third stage of labour. *Lancet* 1996;347:1257.
9. Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, Abdel-Aleem H, Cheng L, Hofmeyr G, Lumbiganon P, Unger C, Prendiville W, Pinol A, Elbourne D, el-Refaey H, Schulz K. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001; 358(9283):689-95.
10. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2012, Issue 8. Art. No.: CD000494. DOI: 10.1002/14651858.CD000494.pub4.
11. WHO Model List of Essential Medicines. 17th List (Update) 2011. WHO, Geneva, 2011. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>
12. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar S, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, Patted SS, Patel A, Edlavitch EA, Hartwell T, Chakraborty H, Moss N. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1248-53.
13. Høj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2005;331:723.
14. Langenbach C. Misoprostol in preventing postpartum hemorrhage: a meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92:10-8.
15. Chong, YS, Chua S, Arulkumaran S. Severe hyperthermia following oral misoprostol in the immediate postpartum period. *Obstet Gynecol* 1997; 90(4):703-4.

16. Hemmerling A. The safety of misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:S149-S150.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Abdel-Aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A: Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72:75-6.
21. 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.
22. Oboro VO, Tabowei TO, Bosah JO. Intrauterine misoprostol for refractory postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2003;80:67-8.
23. Prata N, Mbaruku G, Campbell M, Potts M, Vahidnia F. Controlling postpartum hemorrhage after home births in Tanzania. *Int J Gynecol Obstet* 2005;90:51-5.
24. Mousa H, Alfi revic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD003249.
25. 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.
26. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Linder V, Ferreira S, Piaggio G. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bull World Health Organ. OMS* 2009 September; 87(9):666-677.
27. Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000494. DOI: 10.1002/14651858.CD000494.pub3.
28. 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 Sep;80(9):835-9.
29. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD007412.pub3.
30. Angarita W, Borré-Arrieta O, Rodríguez-Yances B. Active management of the childbirth with sublingual misoprostol: a clinical controlled trial in the Hospital de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2002;53(1):87-92.

31. Alva J, Alva H, Canales J. Eficacia del misoprostol vía sublingual comparado con vía oral en el tercer período del parto. *Rev Ginecol Obst Peruana* 2000; Vol XLVI N° 1.
32. Gómez I, Pinzón W, Rueda SR, Sarmiento A. Uso del misoprostol intrarectal en el tratamiento de la atonía uterina. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 1999; 50(4): 253-4.
33. Blum J, Alfircvic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 99: S2002-S2005.
34. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, Dao B, Durocher J, Yalvac S, Diop A, Dzuba IG, Ngoc NT. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375 (9710): 217-223.
35. Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Ngoc NT, León W, Raghavan S, Medhat I, Kim Chi HT, Barrera G, Blum J. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375(9710): 210-216.
36. Buekens P, Althabe F. Post-partum haemorrhage: beyond the confrontation between misoprostol and oxytocin. *Lancet* 2010; 375 (9710): 176 - 178.
37. Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, Carroli G, Abdel-Aleem H, Lumbiganon P, Ngoc NT, Wojdyla D, Thinkhamrop J, Singata M, Mignini LE, Abdel Aleem MA, Thach TS, Winikoff B. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;375: 1808-1813.
38. Winikoff B. Misoprostol use in the community to reduce maternal death. *Lancet* 2010;376:954-955.
39. Mobeen N, Durocher J, Zuberi NF, Jahan N, Blum J, Wasim S, Walraven G, Hatcher J. Administration of misoprostol by trained traditional birth attendants to prevent postpartum haemorrhage in homebirths in Pakistan: a randomised placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 2011 February;118(3):353-361.
40. World Health Organization. Guidelines for the prevention of postpartum haemorrhage. WHO, Geneva, 2007.
41. FIGO Guideline. Prevention of Post-Partum Haemorrhage with Misoprostol. International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO May 2012.
42. Elati A, Elmahaishi MS, Elmahaishi MO, Elsrati OA, Weeks AD. The effect of misoprostol on postpartum contractions: a randomised comparison of three sublingual doses. *BJOG* 2011 Mar;118(4):466-73.

Misoprostol: Dosis recomendada

800µ	Inducción del aborto 800µg Vaginal o Sublingual cada 3 horas (Máximo 3 dosis en 12 horas)			Hemorragia posparto Tratamiento: 800 µg vía Sublingual Dosis única
600µ	Aborto Retenido 800µg Vaginal cada 3 horas o 600 µg Sublingual cada 3 horas (Máximo 2 dosis)			Hemorragia posparto Profilaxis: 600 µg vía Oral Dosis única
	Aborto Incompleto 400 o 600 µg Oral - Dosis única			
400µ	Maduración Cervical Pre-instrumentación 400 µg vía Vaginal o Sublingual 2 o 3 horas antes del procedimiento	Introducción del Aborto o Interrupción del Embarazo (13-22 semanas) 400 µg vía Vaginal o vía Sublingual cada 3 horas (máximo 5 dosis)		
200µ		Muerte Fetal Intrauterina (13-17 semanas) 200 µg vía Vaginal cada 6 horas (máximo 4 dosis)		
100µ		Muerte Fetal Intrauterina (18-26 semanas) 100 µg vía Vaginal cada 6 horas (máximo 4 dosis)		
50µ			Muerte Fetal Intrauterina (>27 semanas) 25-50 µg vía Vaginal cada 6 horas o vía Oral cada 2 horas	
25µ			Inducción del Parto 25 µg vía Vaginal cada 6 horas o vía Oral cada 2 horas	

Precauciones en caso de cicatriz uterina o de cesárea anterior

1 ^{er} trimestre	2 ^{do} trimestre	3 ^{er} trimestre	Posparto
---------------------------	---------------------------	---------------------------	----------

- OMS. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems (2nd edition), 2012.
- Gemzell-Danielsson et al. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester, IJGO, 2007.
- Gómez Ponce de León et al. Misoprostol for intrauterine fetal death, IJGO, 2007.
- WHO recommendations for induction of labour, 2011.
- Pautas de la FIGO: Prevención de la hemorragia posparto con misoprostol, 2012.
- Pautas de la FIGO: Tratamiento de la hemorragia posparto con misoprostol, 2012.
- Weeks, A. and Faúndes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology, IJGO, 2007.

Dosis de Misoprostol en Salud Reproductiva

Huevo Anembrionado (6 - 12 semanas)	800 µg vía Vaginal - dosis única 600 µg vía Sublingual - dosis única	Incapacidad laboral por 1 a 2 semanas (a menos que se presente sangrado abundante o infección)
Aborto Retenido o Frustrado (6 - 12 semanas)	800 µg vía Vaginal - dosis única 600 µg vía Sublingual - dosis única	Incapacidad laboral por 1 a 2 semanas (a menos que se presente sangrado abundante o infección)
Aborto Incompleto (4 - 12 semanas)	600 µg vía Sublingual - dosis única	Incapacidad laboral por 1 a 2 semanas (a menos que se presente sangrado abundante o infección)
Aborto Incompleto o Retenido (13 - 22 semanas)	400 µg vía Vaginal - cada 3 horas 400 µg vía Sublingual - cada 3 horas	Tener precaución y reducir la dosis en pacientes con cesárea previa
Muerte Fetal Intrauterina	13-17 sem: 200 o 400 µg cada 6 horas 18-26 sem: 100 µg cada 6 horas (Vía sublingual o Vaginal) Máximo por 4 dosis	Tener precaución y reducir la dosis en pacientes con cesárea previa
Muerte Fetal Intrauterina (> 27 semanas)	27-43 sem: 25 - 50 µg vía Vaginal cada 6 horas o vía Oral cada 2 horas	Tener precaución y reducir la dosis en pacientes con cesárea previa
Inducción del Trabajo de Parto (Feto vivo)	25 µg vía Vaginal cada 4 horas	No usar en pacientes con cesárea previa
Hemorragia Posparto <i>Profilaxis</i>	600 µg vía Oral - Dosis única	Evitar su administración antes del nacimiento del 2º gemelo. No repetir otra dosis antes de 2 horas
Hemorragia Posparto <i>Tratamiento</i>	800 µg vía Sublingual - Dosis única	De primera línea usar convencionalmente oxitocina vía endovenosa
Maduración Cervical previo a la instrumentación	400 µg vía Vaginal 3 horas antes del procedimiento 200 - 400 µg vía Sublingual 2 horas antes del procedimiento	De primera línea usar convencionalmente oxitocina vía endovenosa

2013 – Federación Latinoamericana de Sociedades
de Obstetricia y Ginecología - FLASOG

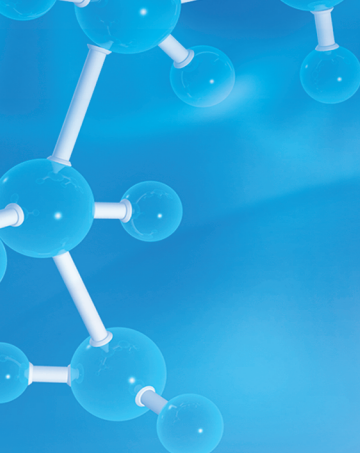
*Quedan reservados los derechos de acuerdo a Ley
Depósito Legal N° 8-1-665-05*

Dr. Hoover O. Canaval E.

Dr. Edgar Iván Ortiz L.

USO DE MISOPROSTOL

EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



Impresión con la contribución de:

Tecnoquímicas, Totalmente Confiable



Tecnoquímicas