

USO DE MISOPROSTOL EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



**FEDERACIÓN LATINO AMERICANA
DE SOCIEDADES DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

Editor

Anibal Faúndes

Colaboradores

José Guilherme Cecatti, Brasil

Agustín Conde Agudelo, Colombia

Jorge Escobedo, Guatemala

Ricardo Rizzi, Argentina

Luis Távara, Perú

Alejandro Velazco, Cuba

Segunda edición - Marzo, 2007



**USO DE MISOPROSTOL
EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

Segunda edición

Marzo, 2007

Índice

CURRICULUM AUTORES	3
AGRADECIMIENTOS	5
PRÓLOGO DE LA PRIMERA EDICIÓN	6
PRÓLOGO DE LA SEGUNDA EDICIÓN	7
INTRODUCCIÓN	5
Uso del misoprostol en la región	8
Uso de un medicamento fuera de su indicación aprobada	9
Contenido del manual	10
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
INTRODUCCIÓN A LA SEGUNDA EDICIÓN	16

Capítulo 1

FARMACODINÁMICA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	17
Introducción	17
Historia de origen	18
Farmacocinética	19
Vías de Administración	20
1. Vía oral	20
2. Vía vaginal	21
3. Vía sublingual	23
4. Vía rectal	24
6. Misoprostol de liberación prolongada	25
Aplicación clínica de las informaciones farmacológicas	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

Capítulo 2

INDUCCIÓN DEL PARTO CON FETO VIVO	32
Introducción y definición	32
INDICACIONES	33
CONTRAINDICACIONES	33
Contraindicaciones para el uso de misoprostol para inducción del parto	34
Contraindicaciones para uso de misoprostol	34
Contraindicaciones para un trabajo de parto espontáneo	35
DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	35
INTERVALO ENTRE DOSIS, Y DOSIS TOTAL	37
TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO	37
INTERVALO ENTRE DOSIS, Y DOSIS TOTAL	37
EFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES	37
PRECAUCIONES	39
SEGUIMIENTO	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

Capítulo 3

INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO CON FETO MUERTO Y RETENIDO	46
Introducción y definición	46
INDICACIONES	47
CONTRAINDICACIONES	48
PROCEDIMIENTOS PARA LA INDUCCIÓN	49
DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	50
Dosis para el segundo trimestre del embarazo	50
Dosis para el tercer trimestre del embarazo	50
TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO	51
EFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES	52
PRECAUCIONES	53
SEGUIMIENTO	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

Capítulo 4

ABORTO TERAPÉUTICO	59
Introducción y definición	59
INDICACIONES	60
CONTRAINDICACIONES	61
CONDICIONES NECESARIAS PARA EL ABORTO MEDICAMENTOSO	61
PROCEDIMIENTOS PARA EL ABORTO POR MEDICAMENTO	61
DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	62
Dosis para el primer trimestre del embarazo	63
Dosis para el segundo trimestre del embarazo	64
PORCENTAJE DE ÉXITO EN LA INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO	
CON MISOPROSTOL	64
TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO	66
EFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES	67
PRECAUCIONES	68
SEGUIMIENTO	69
ANTICONCEPCIÓN POST ABORTO CON MISOPROSTOL	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

Capítulo 5

TRATAMIENTO DEL ABORTO INCOMPLETO	77
Introducción y definición	77
INDICACIONES	80
CONTRAINDICACIONES	80
PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO	
EN CASO DE ABORTO INCOMPLETO	80
DOSIS Y VÍAS DE RECOMENDADAS	81
TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO	82
EFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES	83
PRECAUCIONES	84
SEGUIMIENTO	85
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

Capítulo 6

HEMORRAGIA POSTPARTO	90
1. PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO	90
INDICACIONES	92
CONTRAINDICACIONES	92
DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	92
EFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES	93
PRECAUCIONES	93
2. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO PRIMARIA	93
ANTECEDENTES	93
INDICACIONES	94
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

Editor

Anibal Faúndes

Colaboradores

José Guilherme Cecatti, Brasil
Agustín Conde Agudelo, Colombia
Jorge Escobedo, Guatemala
Ricardo Rizzi, Argentina
Luis Távora, Perú
Alejandro Velazco, Cuba

Comité Ejecutivo de FLASOG

Angel Terrero, Presidente
Luis Figueroa, Secretario Ejecutivo
Alejandro Paradas, Tesorero

Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos

Luis Távora, Coordinador
José Henrique Pons, Cono Sur
Desiree Mostajo, Región Bolivariana
Marina Padilla de Gil, Centro América
José David Ortiz Mariscal, México y El Caribe

CURRICULUM AUTORES

José Guilherme Cecatti

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

Dr. Agustín Conde-Agudelo

Médico Ginecólogo y Obstetra de la Fundación Santa Fé de Bogotá en Bogotá, Colombia, con Maestría en Salud Pública y Diploma de Postgrado en Epidemiología e Investigación Perinatal. Además, es Consultor visitante de la OMS en Ginebra-Suiza y del ESD Project en Washington DC y revisor de la Biblioteca Cochrane. Ha sido Consultor del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP) en Montevideo, Uruguay y autor de estudios científicos publicados en las principales revistas médicas del mundo.

Dr. Jorge R. Escobedo Arias

Fellow de The American College of Obstetricians and Gynecologists. Past Presidente de La Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Guatemala. Past Presidente del Comité Científico Internacional de FLASOG. Past Presidente del Comité de Acreditación de FECASG-ACOG (CAFA). Vicepresidente Regional de FLASOG. Presidente de La Sección Centro América de The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG. Secretario Adjunto de SIAEGI, Sociedad Ibero Americana de Endoscopia Ginecológica e Imagenología. Más de 30 Investigaciones y Trabajos Presentados en Congresos Internacionales.

Ricardo Glauco Rizzi

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

de la Mujer. (CIPROM). Facultad de Ciencias Médicas. Responsable Académico del Programa de Formación de Médicos Especialistas en Tocoginecología en la Provincia de Catamarca. FCM-UNC. Investigador Categorizado por la Comisión Regional de Categorización - Noroeste en la Universidad Nacional de Santiago del Estero.

Luis Távara

Profesor Principal de Obstetricia y Ginecología (Retirado) de la Universidad Nacional Federico Villarreal; Past Presidente de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología; Past Presidente de la Sociedad Peruana de Fertilidad; Presidente del Comité Nacional de Recertificación de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, Colegio Médico del Perú; Director Asociado de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia; Maestro Latinoamericano de Ginecología y Obstetricia; Medalla de Oro del Colegio Médico del Perú por servicios excepcionales; Autor de más de 100 publicaciones en revistas peruanas y extranjeras y autor de varios libros de la especialidad; Coordinador del Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos, FLASOG.

Dr. Alejandro Velazco Boza

Profesor Auxiliar de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de la Habana, Cuba. Miembro del Grupo Asesor del Ministro de Salud Pública, Jefe del Grupo Provincial de Obstetricia y Ginecología de Provincia Ciudad Habana, Miembro del Ejecutivo de la Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia, Responsable Nacional de Reproducción Asistida, Director del Hospital Universitario Ginecobstétrico América Arias. Autor de más de 35 artículos publicados en Revistas Nacionales y Extranjeras. Especialista II Grado en Ginecología y Obstetricia. Jefe del tema "Aborto" en la Comisión Nacional de Salud Reproductiva y Planificación Familiar del MINSAP.

Dr. Anibal Faundes

Profesor Titular de Obstetricia de la Universidad Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil (Jubilado, actuando como voluntario). Investigador Senior del Centro de Estudios en Salud Reproductiva de Campinas (Cemicamp). Autor de más de 390 artículos en revistas científicas, editor y autor de varios libros. Past Coordinador del Comité de Derechos Sexuales y Reproductivos de la Federación Latino-Americana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) y Past Presidente del Comité del mismo nombre de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Ipas (EEUU) por la contribución financiera para la preparación e impresión de este manual, y muy especialmente a Rodolfo Gómez Ponce de León, gineco-obstetra argentino que trabaja actualmente con Ipas, en North Carolina, EEUU. El doctor Gómez trabajó en la revisión de todo lo publicado durante los últimos dos años sobre el tema, en la literatura médica internacional, lo que nos ha permitido asegurar la actualidad de la información contenida en este Manual.

Agradecemos también a Daniel Grossman (Ibis Reproductive Health, EEUU), y Marian Abernathy (Ipas, EEUU) por sus comentarios; así como a Cecilia Barros por su asistencia logística.

El Editor agradece particularmente a los Doctores Ángel Terrero, José Figueroa y Alejandro Parada, del actual Comité Ejecutivo de FLASOG, quienes dieron su apoyo total e incondicional a la preparación de esta Segunda Edición.

Por último, tenemos que agradecer la colaboración de los autores originales de cada capítulo, quienes tuvieron la paciencia de revisar otra vez las publicaciones correspondientes a sus respectivos temas. La responsabilidad final del contenido de esta segunda edición del Manual recae, sin embargo, en el editor, que revisó en detalle su contenido, consultando siempre a los autores de cada uno de los capítulos.

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 facilitar a otros colegas las claves para una buena práctica clínica.

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

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

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

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

Santa Cruz de la Sierra – Bolivia, Abril del 2005

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 del **Misoprostol** en Obstetricia y Ginecología. Su primera edición tuvo un impacto en la comunidad médica por la valiosa información aplicable a diferentes situaciones clínicas en al campo de la obstetricia ginecológica. 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 2a edición, más completa, detallada y sobre todo fundamentada en el concepto de la medicina basada en la evidencia y 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. Angel Terrero
Presidente FLASOG

Marzo 2007, República Dominicana

Introducción

Aníbal Faúndes

USO DEL MISOPROSTOL EN LA REGIÓN

No cabe duda que en el momento actual el **misoprostol** es un medicamento de uso común por los gineco-obstetras latino americanos. En una encuesta aplicada en tres países acerca del uso del **misoprostol**, los médicos respondieron que lo usaban para la evacuación uterina en caso de feto muerto intraútero (61%), en abortos retenidos (57%) e para inducir el parto (46%)¹. Su popularidad se explica por ser un fármaco barato, termoestable y efectivo para provocar contracciones uterinas. El problema es que no está aprobado con estas indicaciones en la mayoría de nuestros países y por lo mismo se usa de muchas maneras diferentes y, lo que es más grave, su uso inapropiado puede ocasionar hiperestimulación y rotura uterina, lo que pone en riesgo la vida de la madre y del feto²⁻⁴.

El **Misoprostol** es un nuevo análogo de Prostaglandina E1 (PG E1) que comenzó a ser vendido en las farmacias de América Latina desde fines de la década de 1980 con el nombre comercial de Cytotec®, como tratamiento de la úlcera péptica, especialmente en los casos provocados por el uso de anti-inflamatorios no esteroideos⁵⁻⁷. Su uso con ese fin está contraindicado en embarazadas porque podría causar un aborto.

Esta bien documentado que al menos en Brasil, y seguramente en muchos otros países de la región, los empleados de farmacia, que tradicionalmente han vendido el más variado tipo de medicamentos para “bajar la menstruación”, entendieron que podrían utilizar este “efecto secundario” del Cytotec y venderlo como una droga que podría ser más efectiva para “inducir la menstruación” en casos de atraso menstrual. El conocimiento de su efectividad para inducir abortos se difundió rápidamente en la población y a fines de la década de 1980, una elevada proporción de los abortos clandestinos en Brasil eran inducidos con **misoprostol**^{8,9}.

Aunque haya indicios correlacionando el aumento en su utilización con la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada al aborto^{10,11}, la comercialización del producto sufrió varias interrupciones y prohibiciones temporarias, influenciadas por la prensa y por los propios profesionales contrarios al aborto. Esto dió como resultado una caída de su utilización en la primera mitad de la década de los 90, lo que llevó al surgimiento de un importante mercado negro, manipulado fundamentalmente por los vendedores de farmacias^{12,13}.

Su evidente capacidad de provocar contracciones uterina estimuló a que comenzase a ser evaluado, para la inducción del parto o aborto con feto muerto^{14,15}, inducción de parto con feto vivo¹⁶⁻²¹ o para la interrupción precoz del embarazo²²⁻²⁵ aprovechando sus características de ser barato y estable a la temperatura ambiental²⁰.

Desde esa época muchos colegas de la región comenzaron a apreciar la ventaja de disponer de una prostaglandina accesible y fácil de manipular, que finalmente permitía tener mayor éxito en las inducciones de parto con cuello inmaduro. Inducir el trabajo de parto en una gestante con cuello no maduro está asociado con una mayor posibilidad de inducción fallida y con un índice mayor de operaciones cesárea²⁶. El uso del **misoprostol** ha permitido, justamente, reducir las fallas de inducción y la tasa de cesárea²⁷⁻³¹.

A pesar de todas esas ventajas, el **misoprostol** no ha sido aprobado para uso en ginecología y obstetricia en la mayoría de los países de la región y sólo fue aceptado parcialmente por la Food and Drug Administration de los EEUU en 2003³².

USO DE UN MEDICAMENTO FUERA DE SU INDICACIÓN APROBADA

Como no existen normas claras sobre cómo usar el **misoprostol** en ginecología y obstetricia, se corre el riesgo de su uso inapropiado, con consecuencias que pueden ser graves para la mujer, el feto y el médico tratante, que puede ser culpado por el uso de un medicamento fuera de su indicación aprobada, a pesar de las evidentes ventajas de

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

El objetivo que llevó a FLASOG a publicar en un manual práctico, los puntos esenciales de lo que hasta el momento se sabe sobre el uso de este medicamento en ginecología y obstetricia, es justamente que los colegas de la región puedan usar este medicamento fuera de su indicación aprobada, pero estando *“muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas”*.

CONTENIDO DEL MANUAL

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

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

Existen muchos usos potenciales para el **misoprostol** en el embarazo; sin embargo los clínicos deben juzgar las evidencias y el debate activo en torno a este campo y decidir cómo esto influirá en su práctica, dependiendo de las circunstancias de cada caso³⁴.

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

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

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

Algunos lectores van a discordar con el uso de algunas palabras en los varios textos. Todos sabemos que el uso del castellano no es exactamente igual en todos nuestros países. El editor ha respetado dentro lo posible, el uso diferente de algunas palabras en distintos países, siempre que no dificulte la comprensión de los conceptos que quieren transmitirse. También van a encontrar que no hacemos referencia específica a orientaciones o consejería antes de su

uso, pero si indicamos la información que tiene que ser dada a las pacientes y, a veces, a su familia.

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

Referencias bibliográficas

1. Clark S, Blum J, Blanchard K, Galvao L, Fletcher H, Winikoff B. Misoprostol use in obstetrics and gynecology in Brazil, Jamaica, and the United States. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76:65-74.
2. Fletcher H, Hutchinson S. A retrospective review of pregnancy outcome after misoprostol (prostaglandin E1) induction of labour. *West Indian Med J* 2001 Mar; 50(1): 47-9.
3. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2: 2002. Oxford: Update Software.
4. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71): 9-12.
5. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm* 1989 Sep; 8(9): 627-44.
6. Walt RP. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 1992 Nov 26; 327(22): 1575-80. Review.
7. Barradell LB, Whittington R, Benfield P. Misoprostol: pharmacoeconomics of its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoeconomics*. 1993 Feb; 3(2):140-71. Review.
8. Barbosa RM, Ailha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993; 24(4): 236-40.
9. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 1993 May 15; 341(8855):1258-61.
10. Faúndes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracep* 1996; 12(1):1-9.
11. Viggiano M, Faúndes A, Borges AL, Viggiano ABF, Souza GR, Rabello, I. Disponibilidade de misoprostol e complicações de aborto provocado em Goiana. *J Bras Ginecol* 1996; 106(3): 55-61.
12. Paxman JM, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America. *Stud Fam Plan* 1993; 24(4): 205-226.
13. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 63 (Suppl 1):S131-S139
14. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev Paul Med* 1987; 105: 305-8.
15. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Aug;171(2):538-41.

-
16. Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet* 1992; 339: 64.
 17. Grimes DA. Mifepristone (RU 486) for induced abortion. *Womens Health Issues*. 1993; 3(3):171-5.
 18. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Low-dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995 May;49(2):149-55.
 19. Reichler A, Romem Y, Divon MY. Induction of labor. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995 Dec; 7(6): 432-6.
 20. Bauer T, Brown D, Chai L. Vaginal misoprostol for term labor induction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1391-3
 21. el Refaey H, Jauniaux E. Methods of induction of labour. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997 Dec; 9(6): 375-8.
 22. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faúndes A. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud Fam Plann* 1993;24(5):319-23.
 23. Murray S, Muse K. Mifepristone and first trimester abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1996 Jun; 39(2): 474-85.
 24. Scheepers HC, van Erp EJ, van den Bergh AS. Use of misoprostol in first and second trimester abortion: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1999 Sep; 54(9): 592-600.
 25. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000 Mar 30; 342(13): 946-56.
 26. Has R, Batukan C, Ermis H, Cevher E, Araman A, Kilic G, et al. Comparison of 25 and 50 µg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 16-21.
 27. Perry KG, Larmon JE, May WL, Robinette LG, Martin RW. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1333-40.
 28. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1155-9.
 29. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodriguz A, Salamat S, et al. A double-blind randomized trial of two dose regimen of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med* 1999; 8:114-8.
 30. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 905-8.
 31. Golberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344: 38-47.
 32. American College of Obstetricians and Gynecologists. New US Food and Drug Administration Labelling on Cytotec (Misoprostol) Use and Pregnancy. ACOG committee opinion 283, Washington DC. 2003

-
33. USFDA. "Off-Label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators: 1998 Update. Available from: www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html. Accessed on January 31, 2005.
 34. Abdel-Aleem H. Misoprostol for labour induction. Reproductive Health Library' commentary. Oxford: Reproductive Health Library, WHO, N° 7, 2004.

Introducción a la Segunda Edición

Aníbal Faúndes

La investigación en torno al uso de **misoprostol** en Obstetricia y Ginecología avanza tan rápidamente que, a menos de dos años del lanzamiento de la primera edición ha surgido la necesidad de publicar esta segunda edición del Manual.

En tres de los capítulos fue necesario hacer más modificaciones que en los tres restantes. El capítulo sobre farmacología y vías de administración, porque una serie de nuevos estudios han sido recientemente publicados. Evidencias recientes, por ejemplo, han mostrado que las vías sub-lingual y bucal presentan curvas de concentración plasmática muy diferentes, al contrario de la equivalencia de las dos vías que se suponía hasta hace poco.

Los capítulos sobre aborto incompleto y hemorragia post-parto también tuvieron que ser bastante actualizados, porque el cúmulo de experiencias ya permiten recomendar su uso; a pesar de ser posible que en el futuro haya aún más precisión sobre la mejor dosis o vía de administración más conveniente. Recordemos, además, que muchos medicamentos han presentado cambios a lo largo del tiempo, en la dosis y la vía de administración recomendada, sin que ello haya sido óbice para postergar el uso de esas drogas tan útiles en la práctica, como es el caso del **misoprostol**.

Los otros tres capítulos también tuvieron que ser actualizados, aunque los cambios fueron menores que en los citados arriba.

Con esta nueva edición del Manual, FLASOG cumple con su función de contribuir a la continua actualización de los ginecólogos y obstetras de la región, sobre un tema tan actual y dinámico como es el uso de **misoprostol** en nuestra especialidad.

FARMACODINÁMICA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

*José Guilherme Cecatti
Olimpio Barbosa de Moraes Filho*

INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de promover modificaciones anatómicas y funcionales del cuello uterino inmaduro y la evacuación del útero grávido, algunos agentes están siendo recientemente utilizados, tanto para la preparación del cuello como para la inducción al trabajo de parto, o aborto propiamente dichos. Entre ellos, las prostaglandinas ocupan un lugar importante en la actualidad¹⁻³.

HISTORIA DE ORIGEN

La primera prostaglandina utilizada clínicamente para fines ginecológicos y obstétricos ha sido la $F_{2\alpha}$, en 1968⁴. Su uso fue abandonado debido a los efectos colaterales, sobretudo náuseas, vómitos y diarrea. En la década del 70, se hicieron varios estudios con la misma finalidad utilizando la PgE_2 , por distintas vías de administración y dosis, mostrando su efectividad en la inducción a la actividad uterina⁵.

Desde entonces, y durante las dos últimas décadas la PgE_2 fue la droga de elección, sobretudo para la preparación del cuello e inducción del trabajo de parto en situaciones con cuello inmaduro, en los países desarrollados⁶. Factores limitantes a su uso, como el riesgo de hiperestimulación uterina y consecuentemente la posible hipoxia intrauterina, la necesidad de refrigeración adecuada para

su almacenamiento y transporte por su inestabilidad térmica, la alta ocurrencia de efectos colaterales indeseables y, principalmente, su costo elevado⁷⁻⁹, condujeron a la búsqueda de una alternativa más segura y accesible.

En 1992, el dinoprostone (prostaglandina E₂) fue aprobado por la "Food and Drug Administration" (FDA) de los Estados Unidos, con el objetivo de conseguir la maduración del cuello¹⁰. Además del costo elevado tenía un tiempo de vida media corto, era necesario almacenarlo a temperatura de entre 2 a 8°C e introducirlo en forma de gel dentro del canal del cuello, a intervalos regulares¹¹⁻¹³.

Para reducir los inconvenientes de las aplicaciones repetidas de la prostaglandina E₂ en el canal del cuello, también se desarrolló un pesario de silicona para uso intra-vaginal, que contenía 10 µg de dinoprostone, y libera 0,3 µg/hora del medicamento por un período de 12 horas, al ser colocado en el fondo del saco vaginal posterior^{11,14}. Esta presentación permite su remoción cuando sea necesario, como en los casos de hiperestimulación uterina^{13,15}. Sin embargo, hay limitaciones que se refieren al elevado costo y a la labilidad térmica, lo que dificulta el almacenamiento, además de la necesidad eventual del uso de oxitocina después que el cuello uterino esté maduro^{6,16,17}.

A mediados de la década del 80, un metil-análogo sintético de la PGE₁, el **misoprostol**, pasó a ser utilizado también en ginecología y obstetricia, después de ser introducido comercialmente para situaciones de dispepsia^{9,18}. Por su estabilidad térmica, puede ser almacenado en forma segura a temperatura ambiente, y presenta menor riesgo de efectos colaterales. Al ser comparado con las prostaglandinas naturales, su costo es aproximadamente 100 veces menor que cualquier otra prostaglandina, tiene un tiempo de vida media prolongado y es de fácil administración^{2,3,9,19}. Con todas estas ventajas, el **misoprostol** se convirtió en la droga de elección para el aborto por medio de medicamento, preparación del cuello e inducción del trabajo de parto²⁰.

América Latina ha tenido un rol fundamental respecto a la utilización del **misoprostol** en obstetricia. 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 et al, en São Paulo, Brasil²¹, utilizando 400 µg de **misoprostol** cada

cuatro horas, por vía oral. Por otra parte, el primer estudio publicado sobre **misoprostol** como agente de maduración e inductor del trabajo de parto, en gestantes con feto vivo, fue de Margulies et al., 1991, en Argentina²².

Rápidamente, el **misoprostol** se convirtió, en muchos países, aún sin estar aprobado para ese uso, en uno de los principales medicamentos utilizados para provocar un aborto, para la maduración del cuello uterino y la inducción del parto^{22,23}. Recientemente se está utilizando también para el tratamiento del aborto incompleto y la prevención y tratamiento de la hemorragia post-parto²⁴⁻²⁶.

Farmacocinética

Las prostaglandinas se pueden encontrar en casi todas las células del organismo, teniendo como precursor el ácido araquidónico. Durante años fueron olvidadas hasta que en 1960 Bergstrom logró cristalizar las prostaglandinas PgE y PgF. Las prostaglandinas (Pg) provienen de ácidos grasos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos, los cuales están formados por dos cadenas y un anillo de cinco carbonos.

Las diferentes prostaglandinas se diferencian solamente por pequeños cambios en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas. La designación de PGE₁, PGE₂ y PGE₃, se refiere únicamente a la presencia de mayor

o menor número de enlaces dobles en la cadena lateral alifática^{27,28}. El **misoprostol**, un análogo sintético de la PGE₁, está constituido por partes equivalentes de dos isómeros en equilibrio (Figura 1).

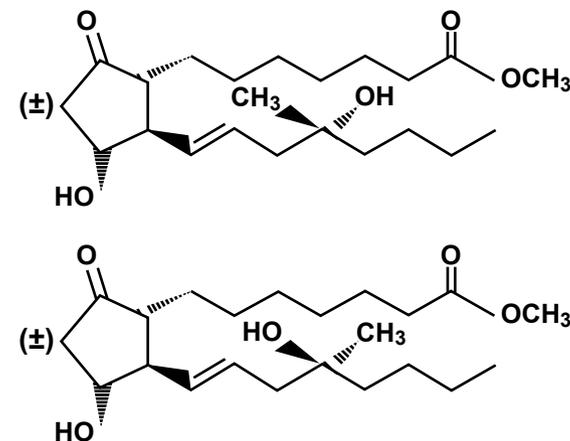


Figura 1: Estructura química del misoprostol: Consiste en cantidades aproximadamente iguales de dos diastéromeros de prostaglandina análoga a la E₁. Fórmula: C₂₂H₃₈O₅ Peso Molecular: 382.5. Fuente: G.D. Searle & Company

Vías de Administración

Hay varios estudios sobre la farmacocinética del **misoprostol** con dosis elevadas, (200 e 400 μg)^{29-32,52,55}. 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.

1. Vía oral

El **misoprostol** al ser administrado oralmente es rápida y extensivamente absorbido (88%). Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa y cantidad de la absorción. Por la vía oral, la concentración plasmática de **misoprostol** se eleva rápidamente, llegando al máximo entre los 12,5 y 60 minutos después de la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos^{29,31} [Figura 2 y 3]. Consecuentemente, el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 8 minutos y alcanza su máximo cerca de los 26 minutos³⁰. Un estudio encontró contractilidad uterina solamente en cerca del 40% de las mujeres, durante un período de observación de cuatro horas³⁰. Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos de la droga, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 ó 3 horas, cuando se administra por la vía oral.

La droga es sometida a un extenso metabolismo durante la primera circulación, para formar su principal y activo metabolito, el ácido misoprostólico, posteriormente metabolizado en los tejidos corporales. La inhibición de la secreción ácida gástrica ocurre aproximadamente 30 minutos después de una única dosis oral, logrando un efecto máximo entre los 60 y 90 minutos. La duración e intensidad de la inhibición del ácido gástrico es dosis dependiente, con un probable efecto techo a 400 μg . La vida media de eliminación del ácido misoprostólico es de 20 a 40 minutos, pero puede llegar hasta los 80 minutos en personas con disfunción renal. La excreción se hace principalmente a través de sus metabolitos. Aproximadamente 15% de la dosis es excretada por las heces, y el otro 74% eliminado por la orina, en un lapso de 7 días. Para lograr un mayor efecto y aceptación, se ha utilizado la disolución del **misoprostol** en soluciones acuosas³³.

La distribución del **misoprostol** aún no ha sido por completo definida y tampoco se sabe si este agente pasa a través de la placenta. Se sabe, sin embargo, que pasa a la leche materna en concentraciones muchísimo más bajas que en la sangre, y que baja a niveles en el límite de detección 5 horas después de la administración oral^{34,35}. Por eso mismo se recomienda postergar la lactancia por un período mínimo de 6 horas, cuando se administra en la prevención de la hemorragia post-parto. Es digno de notar, sin embargo, que las concentraciones de metilergometrina son cerca de tres veces mayores que las de **misoprostol** en la leche materna³⁵. Como puede causar estimulación uterina, solamente puede ser utilizado durante el embarazo cuando éste sea el efecto deseado.

2. Vía vaginal

La biodisponibilidad del **misoprostol**, por la vía vaginal, es tres veces mayor que por la vía oral. Después de la administración vaginal la concentración plasmática de **misoprostol** se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo, 240 minutos después de la administración²⁹⁻³¹. Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de su administración, como se ve en la Figura 3. Además, cuando se añade agua a la tableta de **misoprostol** administrado por la vía vaginal, los niveles séricos permanecen más elevados, hasta seis horas después de la administración³¹, lo que sugiere que la absorción aumenta en esta situación, pero no está aún claro si esto tiene alguna implicación clínica significativa (Figura 3).

Esta última observación concuerda los relatos de que las píldoras no se disuelven en todas las mujeres que reciben **misoprostol** por vía vaginal^{36,37}. Es probable que de esta observación empírica resulte la costumbre de algunos clínicos de humedecer las píldoras, antes o después de su introducción en la vagina. Como las píldoras de **misoprostol** se deben disolver en el pH ácido del estómago, la solubilidad de la droga administrada vaginalmente debería ser mejor investigada. Sin embargo, un estudio que simuló este ambiente, humedeciendo el comprimido con soluciones ácidas antes de ser utilizadas por vía vaginal, no encontró diferencias en su efecto clínico³⁷. De todas maneras, probablemente este es un detalle que hay

que considerar solamente cuando se utilicen por vía vaginal productos comerciales del **misoprostol**, desarrollados originalmente para uso oral, lo que representa aún la mayor parte de los casos. Hasta donde tenemos conocimiento, Brasil y Perú son los únicos países que tienen **misoprostol** específicamente preparado para uso vaginal, registrado y disponible en el mercado.

El estudio de la contractilidad uterina mostró que después de la administración vaginal el tono uterino se modifica muy precozmente, iniciando su elevación a los 21 minutos y alcanzando su máximo cerca de los 46 minutos. Todas las embarazadas desarrollaron contracciones uterinas que aumentaron de intensidad progresivamente, durante el período de observación de cuatro horas³⁰.

Cuando el **misoprostol** es administrado por vía vaginal se produce un mecanismo adicional de acción, mediante la liberación local de óxido nítrico. Dicho efecto se describe solamente en los casos de mujeres embarazadas³⁸⁻⁴⁰. Los dos mecanismos de activación de la remodelación cervical originada en las prostaglandinas y en el óxido nítrico, se potencian⁴¹. En embarazos de término existe una correlación entre la liberación de óxido nítrico cervical y el score de Bishop⁴².

Este mecanismo secundario, y el efecto local sobre el cuello, pueden explicar parcialmente una mayor efectividad clínica del **misoprostol** administrado por vía vaginal; además que los niveles plasmáticos son más sostenidos y hay mayor biodisponibilidad que cuando es administrado por vía oral. Hay muchos estudios sobre el uso de **misoprostol** para provocar el aborto durante el primer y segundo trimestre, que también confirman la observación de una mayor efectividad mediante la administración vaginal, comparada con la oral.

Los resultados de los estudios disponibles señalan que la vía vaginal permite que el **misoprostol** permanezca con niveles séricos elevados por más tiempo que cuando se usan por la vía oral, cuando se utilizan preparados comerciales originalmente desarrollados para uso por esta última vía³¹.

Si es racional suponer que el efecto farmacológico de la droga es dependiente de la concentración plasmática, el intervalo de administración por la vía vaginal teóricamente debería ser mayor de 4 horas. Así, la dosis debería ser repetida con intervalos mínimos

de 6 horas, y no cada tres ó 4 horas, con base en la evidencia de la persistencia de niveles séricos elevados de los metabolitos del **misoprostol** en el suero materno, después de la administración vaginal hasta este período. Es importante enfatizar que el conocimiento de la farmacocinética de este producto, por vía oral, está basado solamente en la administración de altas dosis (400 µg), ya que hasta ahora nadie ha logrado éxito en medir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos del **misoprostol** después de utilizarse dosis bajas, como las que se recomiendan para la inducción del parto con feto vivo.

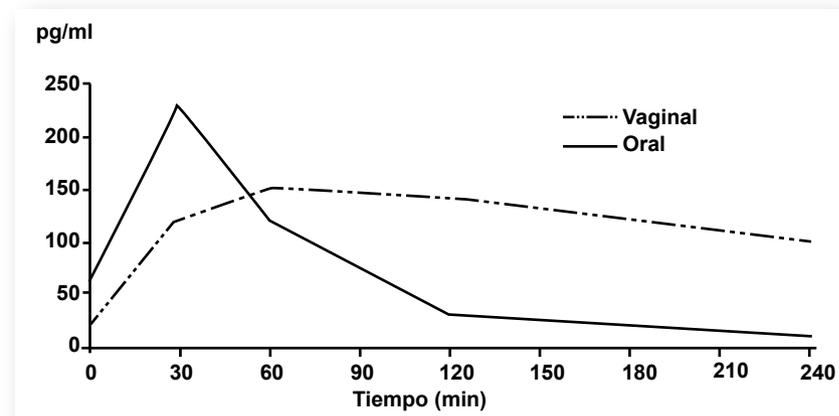


Figura 2. Concentración plasmática media del ácido misoprostólico en diferentes intervalos de tiempo, según la administración oral o vaginal de 400 µg de misoprostol (Modificado de Ziemann et al., 1997).

3. Vía sublingual

Cuando se administra por la vía sublingual, la curva de concentración plasmática es semejante a la vía oral, pero en niveles más elevados, lo que da como resultado un área bajo la curva bastante mayor³¹, [Figura 3]. Así mismo, se observa un significativo incremento del tono uterino a los 10 minutos de la administración sublingual del **misoprostol**⁴³. Parece claro que esta propiedad tendría la ventaja de hacer que la vía sublingual sea apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados, y en corto período de tiempo. Este es el caso, por ejemplo, de la prevención, o aún más, del tratamiento de la hemorragia puerperal, pero también en la inducción del aborto, aborto incompleto o preparación cervical para instrumentación intrauterina. En todos esos casos una acción más temprana, especialmente sobre el tono uterino, es necesaria⁴⁴⁻⁴⁹.

En cambio, para indicación como la inducción del parto, la vía sublingual debería ser empleada con precaución, dado que origina mayor cantidad de casos de taqui-sistolia, debido a una mayor concentración plasmática que se alcanza muy rápidamente por esta vía⁵⁰. Es importante considerar, además, que el desarrollo de contracciones uterinas regulares se registra, sobretodo, cuando se utiliza la vía vaginal o sublingual, y no cuando se utiliza la vía oral⁴³.

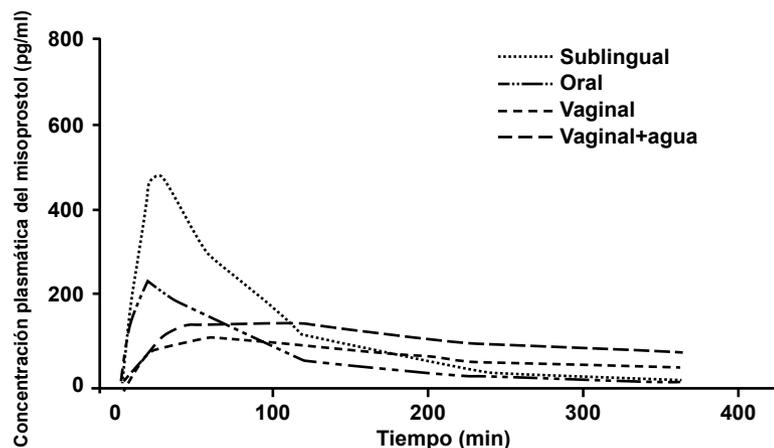


Figura 3. Farmacocinética de las diferentes vías de administración de misoprostol (Modificado de Tang et al., 2002)

4. Vía rectal

El estudio del uso de **misoprostol** para la hemorragia post parto, de O'Brien et al.²³, demuestra que este medicamento también es efectivamente absorbido, cuando es administrado por vía rectal. Si bien hasta hace poco tiempo no se conocía su farmacocinética, cuando era administrado por vía rectal, el único estudio disponible comparando la vía rectal con la oral, muestra un comportamiento de los niveles séricos muy parecido al que se conoce para la vía vaginal. El pico máximo de concentración se alcanza alrededor de los 40 minutos y declina lentamente, llegando como mínimo al doble de la concentración plasmática por la vía oral a los 240 minutos (4 horas)³². Aunque hay algunos relatos acerca de la baja aceptabilidad de esta

vía, se necesitan más estudios, bien elaborados, para investigar cuál es la preferencia de las mujeres por las distintas vías de utilización³².

5. Vía Bucal

Hasta hace poco se creía que no habría gran diferencia entre la vía bucal y la sublingual, sin embargo se analizaban como si fueran equivalentes⁵¹. Más recientemente se ha verificado que la administración del **misoprostol** en la mucosa bucal, entre la encía y la mejilla, muestra un área bajo la curva menor que cuando administrado por la vía sublingual, pero más prolongada que por la vía oral. El uso de **misoprostol** por esta vía está siendo evaluado en diferentes indicaciones, como preparación cervical e inducción del parto⁵⁰, como así también en otros usos ginecológicos y obstétricos. Estudios recientes muestran que la vía sublingual, a dosis elevadas (800 µg), tiene más efectos indeseados, pero mayor área bajo la curva que la bucal⁵². Si bien la vía bucal parece promisoría, aún se necesita mayor experiencia en ensayos clínicos controlados.

6. Misoprostol de liberación prolongada

A principio de los años 80 se publicaron estudios sobre el efecto del **misoprostol** de liberación lenta, administrado vaginalmente^{53,54}. Recientemente se publicaron los resultados de un estudio clínico piloto, utilizando esta forma de liberación prolongada adaptada a la vía oral, mostrando 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 vaginal⁵⁵.

Aplicación clínica de las informaciones farmacológicas

Aunque casi hay consenso de que el **misoprostol** por vía vaginal tiene una eficacia clínica mayor que por vía oral, hay indicios que las mujeres prefieren el **misoprostol** oral, y esto debe ser motivo de futuras investigaciones más precisas⁵⁶.

La mayor biodisponibilidad del **misoprostol** por la vía vaginal puede ser la explicación de por qué esta vía es más eficaz que la oral. Por

eso, los resultados con dosis mayores de **misoprostol** por vía oral son similares a los resultados con dosis menores por vía vaginal^{57,58}. Todavía, los niveles séricos más elevados que se obtienen con la administración oral y más aún con la sublingual, pueden ser muy útiles cuando lo que se desea es un efecto pronunciado y rápido, o cuando el uso de la vía vaginal estuviera impedido o dificultado, como en el caso de la hemorragia puerperal^{37,59}. Esta última circunstancia podría ser motivo para aplicar el **misoprostol** por vía rectal^{23,32}, aunque existen indicios que la aceptabilidad de esta vía por las mujeres es menor. Por ahora no existe suficiente experiencia clínica referente a la vía sublingual, como para poder concluir sobre su utilidad y posibles ventajas, o desventajas, de esta vía de administración. Habrá que esperar los resultados de más investigaciones clínicas y epidemiológicas controladas, antes de hacer recomendaciones con fundamento. Por ahora parece que la utilización sublingual, para fines de inducción al parto, no demostró ninguna ventaja evidente con respecto a la vía oral⁶⁰ o la vía vaginal⁶¹.

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

Aunque existan distintas recomendaciones de dosis e intervalos entre ellas, para distintas indicaciones clínicas, es importante no olvidarse que el efecto aditivo de dosis repetidas puede representar un inconveniente, cuando se trata de un embarazo de término con feto vivo, donde la hipercontractilidad puede representar un peligro para la vida del feto. En estas situaciones, no se debería administrar nuevas dosis, antes de 3 o 4 horas por las vías oral o sublingual, ni antes de las 6 horas por las vías vaginal y rectal.

Se debe considerar el hecho que todavía se dispone de presentaciones comerciales de **misoprostol** para la vía oral de

200 µg. Tener que dividir estas tabletas en partes iguales, para la obtención de dosis de 25 ó 50 µg, puede representar además de una dificultad práctica, el riesgo de usar dosis superiores o inferiores. Problemas adicionales pueden también aparecer cuando se intentan otros recursos, como la manipulación local para la obtención de cremas, píldoras u otros tipos de preparados, sin un control de calidad adecuado que garantice la seguridad de la mujer. La conclusión lógica, en este caso, es estimular a la industria farmacéutica para que produzca y comercialice productos conteniendo **misoprostol** para uso vaginal, como ha ocurrido en Brasil. Más adelante, tal vez sea necesario producir también productos conteniendo **misoprostol**, pero específicamente preparados para uso bucal, o sublingual.

Referencias bibliográficas

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction and augmentation of labor. ACOG Technical Bulletin n° 217. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1995.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion – Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69:77-8.
3. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):316-32.
4. Karim SM, Trussell RR, Patel RC, Hillier K. Response of pregnant human uterus to prostaglandin-F₂-alpha-induction of labour. *Br Med J* 1968;4:621-3.
5. Theyry M. Pre-induction cervical ripening. *Obstet Gynecol Ann* 1983;12:103-6.
6. Wing DA, Jones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for pre-induction cervical ripening and labour induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1804-10.
7. 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.
8. Alfirevic Z, Howarth G, Gaussmann A. Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software.
9. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol. Surv* 2000;55(8):503-10.
10. Wing DA, Ham D, Paul RH. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1155-9.
11. Rayburn WF, Wapner RJ, Barrs VA, Spitzberg E, Molina RD, Mandsager N. An intravaginal controlled-release prostaglandin E₂ pessary for cervical ripening and initiation of labour at term. *Obstet Gynecol* 1992;79:374-9.
12. Fletcher H, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:641-4.
13. Wing DA, Ortiz-Omphory G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:612-8.
14. Smith CV, Rayburn WF, Miller AM. Intravaginal prostaglandin E₂ for cervical ripening and initiation of labor: comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. *J Reprod Med* 1994;39:332-6.
15. Witter FR, Rocco LE, Johnson TR. A randomized trial of prostaglandin E₂ in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:830-4.
16. Keirse MJ. Prostaglandins in pre-induction cervical ripening: metanalysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993;38:89-100.
17. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 1997;89:581-5.
18. Barbosa RM, Arilha M. The Brazilian experience with Cytotec. *Stud Fam Plann* 1993;24(4):236-40.
19. 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.
20. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2: 2002. Oxford: Update Software.
21. Mariani Neto C, Leão EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuffi VHB. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev Paul Med* 1987;105:305-8.
22. Margulies M, Campos Perez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet* 1992;339:64.
23. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
24. 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.
25. Gulmezoglu AM; Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomized trial of Misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358:689-95.
26. 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.
27. Speroff L. Papel Fisiológico y farmacológico de las Prostaglandinas en obstetricia. *Clin Obst Ginecol* 1973;7:103.
28. Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17(5):707-16.
29. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
30. Danielsson KB, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999;93(2):275-80.
31. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Chung Ho P. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum. Reprod* 2002;17(2): 332-6.

32. Khan RU, El-Rafaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstet & Gynecol* 2003;101(5): 968-74.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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;24:319-23.
37. 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.
38. 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.
39. 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):5622-6.
40. Vaisanen-Tommiska M, Nuutila M, Ylikorkala O. Cervical nitric oxide release in women post term. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):657-62.
41. 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.
42. 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.
43. Gemzell-Danielsson K, Bygdeman M, Aronsson A. Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol. *Contraception* 2006;74(1):31-5.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Aarsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of Misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Human Reprod* 2004; 19(1):81-4.
50. Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. (Review) *Cochrane Library*, Issue 2. 2006
51. Bartusevicius A, Barcaite E, Nadisauskiene R. Oral, vaginal and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2005;91:2-9.
52. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration. *Contraception* 2004;71: 22-5.
53. 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.
54. 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.
55. Fiala C, Aronsson A, Granath F, Stephansson O, Seyberth HW, Watzer B, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol. *Human Reprod* 2005;20(12):3414-18.
56. 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): 87-91.5
57. El-Rafaey RD, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995;332:983-7.
58. Wing DA, Park MR, Paul RH. A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000;95:905-8.
59. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de JM, Gelbart BR. A randomized placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labor. *Brit J Obstet Gynaecol* 1998;105: 971-75.
60. Shetty A, Danielian P, Templeton A. Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:72-6.
61. 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.

INDUCCIÓN DEL PARTO CON FETO VIVO

Dr. Jorge Escobedo

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

Se utiliza el término “Inducción del trabajo de parto” para designar todos los procedimientos utilizados en medicina para provocar las contracciones uterinas y el parto, en una embarazada con más de 22 semanas de gestación. El objetivo es resolver un embarazo, cuando los beneficios de tener a un recién nacido fuera del útero son mayores que la continuación del embarazo, siempre y cuando se haga un balance cuidadoso de los riesgos, tanto para el recién nacido como para la madre. La inducción del trabajo de parto se efectúa en los Estados Unidos en un poco más del 15 % de todos los embarazos, aumentando cada vez más, de acuerdo al Centro Nacional de Estadística¹.

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 asociados² describieron la Oxitocina, extraída de la Hipófisis Posterior, como responsable del inicio natural del trabajo de parto. La molécula de oxitocina fué sintetizada, 5 años más tarde, por Du Vigneaud y asociados³. Desde esa fecha hasta la actualidad se ha usado como un inductor o estimulador de las contracciones uterinas durante el trabajo de parto. Existen también otros métodos, como el desprendimiento de membranas, amniotomía, antagonistas de la progesterona como el Mifeprestone (RU 486) y la administración de Prostaglandinas E2 (PGE2) o análogos E1, entre otros⁴.

El **misoprostol** es un análogo de Prostaglandina E1 indicado inicialmente para el tratamiento de úlceras pépticas, sin embargo desde la primera experiencia en Argentina por Margulis y colaboradores⁵, el **misoprostol (Cytotec)**, se ha venido utilizando cada vez con más frecuencia para inducción del trabajo de parto con feto vivo⁶⁻¹⁴. El **misoprostol** administrado por vía oral, vaginal y más recientemente sub-lingual, se ha mostrado más eficaz para la maduración del cuello uterino que el dinoprostone, gel cervical PGE2 o la oxitocina, e induce el trabajo de parto por sí mismo¹⁵⁻¹⁹.

En este capítulo haremos las recomendaciones que nos parecen pertinentes, basadas en las mejores evidencias disponibles hasta este momento (Septiembre de 2006). Los lectores podrán verificar que estas recomendaciones pueden parecer más conservadoras que las que se hacen en diversos artículos publicados en la literatura internacional. Debemos recordar, sin embargo, que cuando administramos una droga no oficialmente aprobada con esta indicación tenemos que ser doblemente cuidadosos. Tanto en Brasil como en Perú, los únicos países de la región en que el **misoprostol** está aprobado para uso en inducción del parto, las recomendaciones de uso son tan conservadoras como en este manual.

INDICACIONES

Las indicaciones para inducir un trabajo de parto con **misoprostol** son en términos generales semejantes a las que existen para otros métodos de inducción. Sin embargo, el **misoprostol** es particularmente útil **cuando el cuello del útero está inmaduro**, o sea, con “score” de Bishop menor que 6. El estado de maduración cervical, según la tabla de Bishop, va a determinar la rapidez de la respuesta, y si habría necesidad, o no, de múltiples dosis en la inducción²⁰⁻²².

Estas son algunas indicaciones:

- Hipertensión inducida por el embarazo
- Preeclampsia, eclampsia
- Ruptura prematura de membranas
- Corioamnionitis
- Embarazo postmaduro o postérmino
- Condiciones médicas maternas (diabetes mellitus, hipertensión crónica, enfermedad pulmonar o renal crónica)

Cuando las indicaciones son de tipo logístico, como por ejemplo largas distancias hacia los hospitales y otras causas, debe saberse con seguridad la edad gestacional o madurez de los pulmones del feto^{22,23}.

CONTRAINDICACIONES

Es importante distinguir las contraindicaciones para el uso de **misoprostol** en la inducción del parto, las del uso de **misoprostol** en general, y las de un trabajo de parto espontáneo.

Contraindicaciones para el uso de misoprostol para inducción del parto.

La principal contraindicación es el **antecedente de Cesárea(s)** o de otra cicatriz uterina, debido a un riesgo mayor de roturas uterinas^{22,24}.

PREGUNTA

¿El riesgo de una rotura uterina cuando se usa misoprostol, es semejante al riesgo de esta complicación durante la inducción con oxitocina?

RESPUESTA

El riesgo de rotura en una cicatriz de cesárea es 4 ó 5 veces mayor durante la inducción con misoprostol, que con oxitocina²⁵⁻²⁷. A pesar que algunos autores defienden su uso en casos de cicatriz de cesárea²⁸, creemos que su uso debe ser formalmente contraindicado en presencia de cualquier cicatriz uterina^{29,30}.

Contraindicaciones para uso de misoprostol

- Alergia a las prostaglandinas o antecedentes de hipersensibilidad al medicamento
- Disfunciones hepáticas severas,
- Coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes

Contraindicaciones para un trabajo de parto espontáneo

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

Absolutas:

- Situación transversa
- Prolapso de cordón
- Placenta previa central total
- Vasa previa
- Cirugía previa del fondo uterino
- Más de una cesárea previa
- Embarazo gemelar con primer feto en transversa

Relativas:

- Embarazo gemelar con fetos en cefálica
- Polihidramnios,
- Presentación podálica
- Hipertensión severa
- Enfermedad cardíaca de la madre

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En búsqueda de la dosis más efectiva e inocua, se han utilizado múltiples esquemas para la inducción del trabajo de parto, encontrándose que el administrar 25 µg de **misoprostol** por vía vaginal es efectivo, y tiene menos riesgos de complicaciones que usando dosis mayores^{22,31,32}.

Cuando se utiliza Cytotec®, que es un comprimido para uso oral, recomendamos humedecer la tableta con agua, antes o después de colocarla en la vagina, porque un estudio farmacológico encontró que la adición de agua aumentaba las concentraciones sanguíneas de la droga, (ver capítulo 1). Sin embargo, por lo menos un estudio clínico no encontró que la adición de agua modificara los resultados³³. En el caso del producto especialmente preparado para uso vaginal, el Prostokos25®, esto no sería necesario³⁴.

Se ha usado también la vía oral en diferentes esquemas, con efectividad variable. La dosis de 50 µg de **misoprostol** oral es muy

similar, en términos de eficacia y seguridad, a la vaginal inicial de 25 μg ^{20, 21}. Últimamente también se ha utilizado 25 μg por la vía sublingual con resultados semejantes^{35,36}.

Sin embargo, considerando que las concentraciones sanguíneas con el **misoprostol** son más estables y no alcanzan picos tan elevados cuando se administra por la vía vaginal, como cuando se usa la vía oral o sublingual (Ver capítulo 1), recomendamos dar preferencia a la vía vaginal, hasta que existan evidencias más firmes sobre la seguridad en la administración oral y sublingual con esta indicación³⁵⁻³⁸.

En el caso específico de la rotura prematura de membranas, cuando es recomendable evitar la manipulación vaginal, puede optarse por la vía oral o sub-lingual. En el caso de la vía oral, la dosis inicial debe ser de 50 μg y 25 μg por la vía sub-lingual³⁶. En ambos caso el intervalo entre dosis debe ser de 3 a 4 horas.

Otras vías de administración, como la vía bucal: (entre la mejilla y la encía), y la rectal, también han sido utilizadas en ensayos clínicos. Entretanto, no existen todavía evidencias suficientes que permitan recomendar su uso³⁹⁻⁴¹.

PREGUNTA

¿Las dosis, deben ser las mismas en los casos de embarazos de final del segundo trimestre o inicio del tercero, por ejemplo, con 26 o con 28 semanas de gestación?

RESPUESTA

Se sabe que la sensibilidad del útero al misoprostol aumenta con la edad gestacional (ver capítulo 1), y es posible que la dosis de 25 μg sea insuficiente para esas edades gestacionales. En estos casos se justifica aumentar la dosis a 50 μg , manteniendo el intervalo entre cada dosis y ejerciendo todas las otras precauciones que se describen más abajo⁴².

INTERVALO ENTRE DOSIS, Y DOSIS TOTAL

A pesar de haber numerosos ensayos clínicos utilizando intervalos de 3 y 4 horas entre dosis, **recomendamos mantener intervalos no menores de 6 horas**, considerando, que de acuerdo a la farmacodinámica de la droga, ésta mantiene niveles elevados en sangre hasta 4 horas después de la administración vaginal, por lo que su administración a intervalos menores de 6 horas puede provocar concentraciones sanguíneas tan elevadas, como si se estuviera administrando una dosis unitaria mayor⁴³.

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

Los intervalos entre dosis puede ser menores, como por ejemplo cada 4 horas, cuando se usa la vía oral o sub-lingual, porque los niveles sanguíneos caen más rápido cuando el **misoprostol** es administrado por esta vía, en vez de por la vagina, aunque intervalos de 6 horas se han usado con eficacia³⁶. De la misma forma que cuando se usa la vía vaginal, se recomienda administrar el **misoprostol** durante las horas del día, descansando en la noche, si el parto no se hubiera iniciado.

TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO

Lo más frecuente es que después de la primera dosis se tiene un trabajo de parto activo en un lapso promedio de 10 horas⁴⁴. El tiempo hasta la resolución del parto puede variar, con promedios entre 13 y 20 horas, tomando en cuenta las dosis e intervalos aquí recomendados^{34,45,46}. Además de depender de las dosis, las vías de administración, o el intervalo entre cada dosis, la rapidez en la resolución del parto depende de la paridad y las condiciones del cuello uterino. Este tiempo es más prolongado en una mujer nulípara o en embarazadas con menor índice de Bishop⁴⁷.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES

Aunque se presentan en menos de 2%, se deben tener presente los siguientes efectos secundarios, que suelen ser pasajeros: náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, escalofríos, independientemente de la vía de administración que se elija^{20,48,49}.

Algunas de las complicaciones más frecuentes son diferentes formas de hiper-contractilidad uterina:

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

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

- Desprendimiento prematuro de placenta
- Inminencia de rotura uterina
- Rotura uterina, particularmente en casos con cicatriz previa
- Embolia de líquido amniótico
- Sufrimiento fetal

PREGUNTA

¿El riesgo de hiper-contractilidad uterina es semejante al riesgo por esta complicación en la inducción con oxitocina?

RESPUESTA

La mayoría de los estudios comparativos entre la inducción de parto con oxitocina y con misoprostol muestran mayor incidencia de hiper-contractilidad uterina con el uso de esta última droga. Sin embargo, no hubo diferencia en los efectos sobre el feto en relación al score de Apgar o en admisiones a cuidados intensivos neonatales^{27, 50-52}. 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 feto⁵³.

Por otra parte, la mayoría de esos estudios se realizaron administrando 50 µg de misoprostol, o 25 µg a intervalos más cortos que cada 6 horas. Por eso nuestra recomendación es no usar dosis mayores de 25 µg, ni intervalos menores que 6 horas⁵⁴.

PRECAUCIONES

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

Es por eso que se recomienda:

1. Que la paciente esté internada en el hospital desde el inicio de la inducción de parto.
2. Monitorizar la frecuencia e intensidad de las contracciones y la frecuencia cardíaca fetal. Esta monitorización puede ser clínica, en aquellos casos en que no se disponga de monitorización

electrónica. No precisa ser permanente, sino cuando la paciente relata o la persona que atiende percibe que hay contracciones uterinas.

3. Disponer de personal adecuado y de tocolíticos, para el tratamiento de taquisistolía o hipertensión, (con o sin síndrome de hiperestimulación).
4. Disponer de una sala de operaciones para efectuar una cesárea de urgencia, en caso que la paciente tenga alguna de estas complicaciones y no respondan al tratamiento médico
5. **No administrar una nueva dosis de misoprostol, si hay actividad uterina igual o mayor a dos contracciones en 10 minutos.**
6. Recordar que el **misoprostol**, no debe usarse para aceleración del parto. En ese caso debe usarse oxitocina.
7. No administrar oxitocina antes de las 6 horas, después de administrada la última dosis de **misoprostol**.

Es preciso tener presente que los problemas que puedan surgir durante el uso del **misoprostol**, para la maduración del cuello e inducción del parto con feto vivo, son principalmente consecuencia de un optimismo exagerado y de creer que el **misoprostol** es capaz de “hacer milagros”. Se debe evaluar adecuadamente las condiciones del cuello y de la presentación, y con base en esa evaluación hacer un pronóstico objetivo, (no optimista), de la evolución esperada del parto. Compartir ese pronóstico con la mujer y su familia, informándoles sobre las precauciones que se describen arriba, así como sobre las posibles complicaciones que puedan surgir.

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

Sin embargo la principal precaución es respetar las contraindicaciones, principalmente la presencia de cicatriz uterina, el uso de dosis unitarias no mayores de 25 µg, e intervalos no menores de 6 horas por la vía vaginal o 3 a 4 horas por vía oral, y, no administrar **misoprostol** si ya hay trabajo de parto (2 u + contracciones/10 min).

Como el surgimiento de hipercontractilidad es posible, aún tomando todas esas precauciones, es necesario que cada vez que se usa **misoprostol** con esta indicación se tenga la disponibilidad de agentes tocolíticos, para usarlos de inmediato, de acuerdo a las normas y a la experiencia de cada servicio^{20,55,56}.

SEGUIMIENTO

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

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

Referencias 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. Theobald GW. Oxytocin reassessed. *Obstet Gynecol Surv* 1968 Feb; 23(2):109-31.
4. Peek MJ. Drugs in pregnancy. Drugs for obstetric conditions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 Dec; 15(6):999-1011.
5. Margulis, M, Campos Perez G, Boto IF. misoprostol to induce labor. *The lancet* 1992 Jan 4; 339:992, pag 64.
6. 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
7. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin M, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and and labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:1811-1816.
8. 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.
9. American College of Obstetrician and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet*. 2000;69:77-78
10. Alfirevic Z, Howarth G, Gaussmann A. Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001338
11. 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.
12. Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2): CD001338.
13. 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.
14. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.(Cochrane Review) *The Cochrane Library* 2005; 2. Oxford; Update software.
15. Rozenberg P, Chevret S, Goffinet F, Durand-Zaleski I, Ville Y, Vayssiere C, Roberto A, Lahna Z, Nisand I, Fisch C, Chaumet-Riffaud P, Chastang C. Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal misoprostol and intravaginal dinoprostone. *BJOG* 2001 Dec;108(12):1255-62.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. Li Xiao-mao ,Wan Ping , Xu Cheng-fang, Zhang Yu, Fang Li , Shi Zhong-jie and Li Kai. misoprostol in labour induction of term pregnancy: a meta-analysis. *Chin Med J* 2004;117(3):449-52.
20. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.*Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000941.
21. Hofmeyr GJ. Induction of labour with an unfavourable cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Oct;17(5):777-94.
22. 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.
23. Hofmeyr GJ. Induction of labour with misoprostol. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Dec;13(6):577-81.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Thulasimani M, Ramaswamy S. Comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000 May; 95(5):786.
28. Dickinson JE. misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):352-6.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion. Induction of labor for vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002 Apr;99(4):679-80.
30. 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.
31. Sanchez-Ramos L, Danner CJ, Delke I, Kaunitz AM. The effect of tablet moistening on labor induction with intravaginal misoprostol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2002 Jun;99(6):1080-4.

32. Goldberg AB, Wing DA. Induction of labor: the misoprostol controversy. *J Midwifery Womens Health*. 2003 Jul-Aug;48(4):244-8
33. 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
34. Cecatti JG, Tedesco RP, Pires HM, Calderon IM, Faúndes 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Pongsatha S, Vjitttrawiat A, Tongsong T. A comparison of labor induction by oral and vaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Feb; 88(2):140-1.
39. 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.
40. Muzonzini G, Hofmeyr G. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18;(4):CD004221.
41. Wolf SB, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sublingual misoprostol for labor induction: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):365-71.
42. 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.
43. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Jul;33(1):7-17.
44. Culver J, Strauss RA, Brody S, Dorman K, Timlin S, McMahon MJ. A Randomized Trial Comparing Vaginal misoprostol versus Foley Catheter With Concurrent Oxytocin for Labor Induction in Nulliparous Women. *Obstet Gynecol Surv*. 2004 Dec;59(12):811-3.
45. 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
46. 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.

47. Wing DA. A benefit-risk assessment of misoprostol for cervical ripening and labour induction. *Drug Saf* 2002; 25(9):665-76.
48. 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.
49. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71):9-12
50. 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.
51. 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.
52. Ferguson JE 2nd, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefanos 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.
53. 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.
54. 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.
55. Langer BR, Peter C, Firtion C, David E, Haberstich R. Second and third medical termination of pregnancy with misoprostol without mifepristone. *Fetal Diagn Ther* 2004 May-Jun;19(3):266-70.
56. 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.

INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO CON FETO MUERTO Y RETENIDO

Dr. Luis Távara Orozco

INTRODUCCION Y DEFINICION

La OMS considera como óbito fetal aquel ocurrido en cualquier momento del embarazo, independientemente de su localización, y por tanto incluye abortos y gestaciones extrauterinas, huevo muerto y retenido, el aborto retenido del primer o segundo trimestre y también el feto muerto en el tercer trimestre, hasta el término de la gestación. Sin embargo, es conveniente decir que en el quehacer de la profesión médica, el problema más difícil de resolver es el de la *muerte fetal*, que ocurre después de las 13 semanas, y más todavía a partir de las 22 semanas de embarazo, para diferenciarla claramente de la definición de aborto. Muerte fetal ocurre aproximadamente en 6 casos por cada 1000 nacidos vivos, y es responsable de la mitad de las muertes perinatales¹. Muerte fetal con feto retenido es menos frecuente y muy variable, pero puede llegar hasta el 1% de los embarazos^{2,3}. En este capítulo vamos a limitarnos a la muerte fetal de segundo y tercer trimestre. El huevo muerto retenido hasta el fin del primer trimestre será tratado junto con el aborto incompleto.

Dentro de las causas identificadas que ocasionan muerte fetal intrauterina y feto retenido podemos citar: cuadros hipertensivos en el embarazo, gestación prolongada, diabetes mellitus, sífilis, otras infecciones agudas y crónicas, corioamnionitis, enfermedad

hemolítica, anemia falciforme, desnutrición materna, uso de medicamentos (como anticoagulantes orales, antineoplásicos), síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, factores uterinos, (hipoplasia uterina, útero bicorne o septado, miomatosis extensa, torsión de útero grávido), tabaquismo, malformaciones congénitas fetales, anomalías cromosomiales, insuficiencia placentaria^{2,3}.

En cualquiera de las causas de muerte fetal intra-útero, cuando la expulsión del feto no ocurre espontáneamente, está indicada la inducción del parto o el aborto, según sea la edad gestacional en el momento del óbito fetal⁴. La inducción del parto es un aspecto común en la práctica obstétrica y representa una frecuencia de casi 15%⁵. En los casos de muerte fetal con feto retenido, la inducción del trabajo de parto con cuello uterino maduro no es difícil, pero las dificultades aumentan significativamente cuando el cuello no está maduro (un score de Bishop menor de 6)⁶. Inducir el trabajo de parto en una gestante con cuello no maduro se asocia a una mayor posibilidad de inducción fallida, y a mayor índice de operaciones cesárea^{7,8}. Con el advenimiento de las prostaglandinas este problema ha sido menor⁹. Las prostaglandinas, principalmente cuando son aplicadas locamente, son más efectivas que la oxitocina o la amniotomía para superar los escollos de un cuello desfavorable y alcanzar el parto vaginal¹⁰⁻¹⁴. Se entiende, por lo tanto, que se venga incrementando el uso del **misoprostol**, porque por un lado se facilita el inicio de la labor de parto y por el otro se reducen las tasas de cesárea¹⁵⁻²⁰.

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

INDICACIONES

El **misoprostol** está indicado en todos los casos de óbito fetal, con feto muerto y retenido en cualquier edad del embarazo, siempre que no haya alguna contraindicación de parto vaginal o de uso de **misoprostol**^{1,9,21-24}.

A pesar de estar indicado en cualquier edad gestacional, es particularmente útil en el segundo trimestre del embarazo, cuando la evacuación del útero ofrece más problemas, por la baja sensibilidad del miometrio a la oxitocina, la dificultad técnica y el alto riesgo con el uso de métodos quirúrgicos.

Considerando que en un alto porcentaje de casos, el parto o el aborto ocurren espontáneamente dentro las tres semanas siguientes al óbito fetal, la opción de esperar ese plazo debe ser ofrecida a las mujeres y utilizar **misoprostol** solamente entre aquellas que solicitan una conducta activa.

CONTRAINDICACIONES

Hay que distinguir entre las contraindicaciones de la inducción del parto o aborto y aquellas propias del **misoprostol**.

Entre las contraindicaciones para inducir el parto, en caso de muerte fetal con feto retenido, están las siguientes:

- Desproporción céfalo-pélvica
- Placenta previa central, total o parcial
- Presentación anormal
- Carcinoma cérvico-uterino

Las contraindicaciones para el uso de **misoprostol** en el segundo o tercer trimestre son las siguientes:

- Cicatriz uterina previa
- Cesárea anterior
- Enfermedad vascular cerebral

A pesar que algunos autores lo discuten²⁵, la contraindicación más importante para el uso de esta droga es la cesárea anterior, por el peligro inminente de causar rotura del útero, que ocurre aproximadamente en el 5% de las mujeres con embarazo a término y cicatriz de cesárea^{1,20,22,26-28}, como se explica más extensamente en el capítulo sobre inducción de parto con feto vivo.

PREGUNTA

¿Se puede usar misoprostol para evacuación uterina, en caso de óbito fetal a las 16-17 semanas de embarazo, en una paciente que ya tuvo una cesárea?

RESPUESTA

La contraindicación en el uso de misoprostol para la inducción de parto/aborto con feto muerto retenido pasa a ser relativa, en el caso de vaciamiento uterino de óbito fetal, en la primera mitad del embarazo. Aunque hay relatos de rotura uterina al intentar inducir el aborto con feto vivo a las 15 ó 16 semanas, se trata del uso de dosis más elevadas que las que estamos recomendando aquí. Además, el feto muerto ofrece menos resistencia a la compresión y el riesgo de rotura debería ser menor^{22,25,29-32}.

En otras palabras, en caso de feto muerto en la primera mitad del embarazo, en una paciente con cicatriz de cesárea, en que la inducción con oxitocina no dé resultado, vale la pena intentar la inducción con las menores dosis de misoprostol con las que se consiga provocar contracciones uterinas y maduración del cuello, con vigilancia continua del proceso de inducción.

PROCEDIMIENTOS PARA LA INDUCCIÓN

- Confirmar la muerte fetal
- Explicar a la paciente y familia el problema, y valorar su decisión
- Verificar el conteo de plaquetas y las constantes de coagulación
- Evaluar las características del cuello del útero

Hecho esto, proceder a la aplicación del **misoprostol** en las dosis, y por las vías que se indican.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Antes de abordar este ítem es necesario recordar la farmacocinética de este medicamento, a fin de comprender mejor su administración. Recomendamos la lectura, del capítulo sobre ese tema, en este mismo manual o en la bibliografía adjunta^{20,33-36}.

La información disponible sobre el uso de **misoprostol**, para madurar e iniciar la inducción de un trabajo de parto, con feto muerto y retenido, muestra diferentes esquemas de manejo en cuanto a dosis y vías de administración. El uso oral, sublingual o bucal del **misoprostol** puede ser especialmente atractivo debido a que es más fácil de administrar, es incruento y puede realizarse en forma ambulatoria, pero hoy en día ya no existen dudas de que la forma de aplicación más recomendada es la vía vaginal³⁷⁻³⁹.

Por otra parte es fundamental recordar que **la sensibilidad del útero al misoprostol aumenta con la edad del embarazo**, y por lo tanto la dosis debe ser menor cuanto más avanzado esté el embarazo⁴⁰.

Dosis para el segundo trimestre del embarazo

En gestantes con feto muerto y retenido, durante el segundo trimestre, la conducta sugerida es la siguiente⁴¹⁻⁴⁶:

Comenzar con dosis de:

- 200 µg si el óbito fetal ocurrió cuando el embarazo estaba entre 13 y 17 semanas
 - 100 µg si el óbito fetal ocurrió cuando el embarazo estaba entre 18 y 26 semanas
- Siempre colocando la tableta en el fondo del saco vaginal
- Repetir la dosis cada 12 horas hasta completar 4 dosis (a las horas 0, 12, 24 y 36 de inducción)
 - No utilizar una nueva dosis de **misoprostol** si se inició la actividad contráctil uterina, aunque ésta sea leve

Dosis para el tercer trimestre del embarazo

Debemos asumir la siguiente conducta para madurar el cuello, e iniciar una labor de parto con feto muerto y retenido en el tercer trimestre del embarazo^{17,20,47-55}:

- Si el cuello no está maduro coloque **misoprostol** 25 µg en el **fondo vaginal**. Repita a las 6 horas si se requiere
- Si no hay respuesta después de dos dosis de 25 µg aumente a 50 µg cada 6 horas
- No use más de 50 µg por vez, y no exceda 4 dosis diarias (200 µg)
- No use oxitocina dentro de las 6 horas siguientes al uso del **misoprostol**
- No administre una nueva dosis, si ya hay alguna actividad uterina

Recordar que dosis altas pueden provocar rotura uterina, especialmente en múltiparas.

PREGUNTA

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

RESPUESTA

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

TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO

En la mayor parte de los casos, la expulsión del feto ocurre dentro de las primeras 24 horas, pero puede demorar 48 y hasta 72 horas en un menor número de casos⁴⁰.

Si pasado ese plazo no ha ocurrido el parto o aborto, la conducta en los raros casos en que esto ocurre, depende de la urgencia en completar la evacuación uterina y de la decisión de la mujer. Si no hay urgencia y la mujer está dispuesta a aceptar, se puede repetir el mismo procedimiento de 24 a 48 horas después de fracasado el primer intento. En estos casos, y si fuera factible, se recomienda un nuevo recuento plaquetario y coagulograma, antes del segundo intento.

Si hay urgencia en completar la evacuación del útero, o la mujer no está dispuesta a aceptar una nueva tentativa de tratamiento con **misoprostol**, se puede utilizar la técnica alternativa en que el servicio tenga mejor experiencia, o simplemente proceder con la cesárea.

PREGUNTA

¿Cuál es el porcentaje de casos en los cuales la administración de misoprostol, con la dosis y por la vía propuesta, se consigue la evacuación uterina en el tiempo previsto?

RESPUESTA

La mayor parte de los estudios muestran un grado de éxito muy próximo al 100%⁴⁰.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES

Ya se ha mencionado que la complicación más severa en estos casos es la hipercontractilidad y la rotura uterina. En el caso de tratarse de una hiperestimulación uterina, se puede manejar el caso con tocolisis^{40,56}, de acuerdo a las normas y experiencia de cada servicio.

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

PRECAUCIONES

Debido a la ocurrencia rara, pero posible de las complicaciones relatadas al final del párrafo anterior, (propias de la condición clínica y no propiamente del uso de **misoprostol**), se recomienda una estrecha vigilancia; para ello se requiere que la gestante esté internada y monitorizada, así como de disponer de agentes tocolíticos^{9,14,20,26,28,37}.

SEGUIMIENTO

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

La monitorización clínica de la mujer no debe terminar con la ocurrencia del parto o aborto, ya que puede haber inercia uterina post-parto y/o retención de restos placentarios, que pudieran provocar hemorragia post-parto o post-aborto. Estos casos deben ser tratados con los procedimientos de rutina en cada hospital, dando preferencia a la aspiración endouterina⁵⁷. Si no hay hemorragia, la mujer está en buenas condiciones clínicas y acepta esta alternativa de tratamiento, se puede intentar el tratamiento médico de los restos del aborto con **misoprostol**, como se describe en el capítulo correspondiente de este manual.

En el caso de asociarse fiebre se debe descartar que pueda haber infección, recordando que una fiebre transitoria, con o sin escalofríos, puede ser un efecto secundario del **misoprostol**.

Si se sospecha una probable metritis se debe iniciar la terapia con antibióticos, y en el caso de encontrar alteraciones de la coagulación, proceder al tratamiento de la coagulopatía de manera inmediata, siguiendo los protocolos de cada institución¹⁵⁴.

PREGUNTA

¿ La conducta médica frente al feto muerto, se limita sólo a facilitar la evacuación uterina?

RESPUESTA

El diagnóstico de un feto muerto puede ser muy traumático para la mujer y su familia. Por eso necesita de seguimiento y consejería muy especial, tanto a la mujer como a su pareja, lo que no forma parte de este manual. Sugerimos consultar: Catanzarite et al., 1993⁵⁸; Germain A, 1997⁵⁹.

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. *Obstetricia, Diagnostico e tratamento*. Rio de Janeiro: MEDSI, Editora Médica e Científica 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 dinoproston 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. MMacKenzie IZ. Labour induction including pregnancy termination for fetal anomaly. In: James D, Steer P, Weiner C, Gonik B eds. *High risk pregnancy*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1999; pag 1079-81.
11. Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Wears R, Delke I, Gaudier F. Misoprostol for cervical ripening and labour induction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1997;89:633-42.
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. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor with misoprostol. Committee Opinion N° 228. Washington DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists, November 1999; pag 1-2.
28. 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.
29. 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.
30. Rouzi AA. Second-trimester pregnancy termination with misoprostol in women with previous cesarean sections. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003;80:317-

31. 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.
32. 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.
33. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absortion kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol*, 1997; 90:88-92.
34. 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.
35. 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.
36. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration. *Contraception*, 2004; 71:22-5.
37. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Intravaginal misoprostol for ripening cervical and induction of labor. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., Issue 4, 2003.
38. Alfirevic Z. Oral misoprostol for labor induction. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
39. Abdel-Aleem H. Misoprostol for labour induction. *Reproductive Health Library' commentary*. Oxford: Reproductive Health Library, WHO, n° 7, 2004.
40. 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.
41. El-Rafaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomizes comparison between two misoprostol regimen. *Human Reprod*, 1995;10:475-8.
42. 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.
43. 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.
44. Yapar EG, Senöz S, Urkurtur M, Batioglu S, Gökmen O. Second trimester pregnancy termination including fetal death: comparison of five different methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996;69:97-102.
45. 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.

ABORTO TERAPEÚTICO

*Dr. Alejandro Jesús Velasco Boza
Dr. Rodolfo Gómez Ponce de León*

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La Organización Mundial de la Salud estima, que a escala mundial, 1 de cada 8 muertes maternas se debe a complicaciones relacionadas con el aborto, y esto evidencia la gran importancia que tiene esta práctica, como un problema de Salud¹. En países desarrollados, donde el aborto es legal y se practica dentro del sistema de salud, la mortalidad materna es menor a un deceso por cada 100 mil abortos realizados². En cambio en países en vía de desarrollo, donde el aborto es legalmente restringido, se estima que la mortalidad oscila entre 100 y 1000 muertes, por cada 100 mil procedimientos. Esto es debido a las condiciones inadecuadas y a la capacitación insuficiente de las personas que obligadas por la ilegalidad del aborto, los realizan en la clandestinidad²⁻⁵.

La Conferencia en el Cairo sobre Población y Desarrollo reconoció el aborto inseguro como un gran problema de salud pública, y los países participantes se comprometieron a reducir su necesidad: “*mediante la expansión y mejora de los servicios de planificación familiar*”⁶.

Con el objetivo de reducir las muertes por causa de aborto se ha tratado de provocar cambios sociales y legales, y buscar métodos o técnicas de interrupción del embarazo que resulten más seguras⁷. Actualmente, en muchos países de Europa, Norte América y en un creciente número de países del mundo en desarrollo, se utilizan medicamentos para interrumpir un embarazo, como método alternativo a la evacuación uterina por medios físicos (curetaje o aspiración)⁸⁻¹⁰.

46. 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.
47. Theyry M. Preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol Ann*, 1983;12:103-6.
48. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, Templeton A. Medical management of early demise using sublingual misoprostol. *BJOG*, 2002; 109:462-65.
49. PonPongsatha S, Tongsong T. Therapeutic termination of second trimester pregnancies with intrauterine fetal death with 400 micrograms of oral misoprostol. *J Obstet Gynaecol Res*, 2004;30:217-20.
50. 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.
51. 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
52. 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.
53. 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.
54. WHO. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: WHO, 2000:S147-148.
55. Ministerio de Salud. Obito Fetal. Guías Nacionales de atención integral de la salud sexual y reproductiva. Lima (Perú): Ministerio de Salud 2004; tercer módulo pag 31-2.
56. 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.
57. World Health Organization. Safe abortion: Technical and Policy Guidelines for Health Systems. First Edition, Geneva, 2003.
58. Catanzarite, V.A., et al. Diagnosis and management of fetal death. *Int J Gynecol Obstet*, 1993;42:291-9.
59. Germain A. Muerte fetal intrauterina. En: Enrique Oyarzún Ebersperger (ed.). Alto riesgo obstétrico. Santiago, Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile. Escuela de Medicina, 1997:433. Edición HTML Badía Arnaiz J. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/Indice>.

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

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

Hasta la década de 1980 el aborto era siempre quirúrgico; un método invasivo realizado mediante instrumentos que pueden favorecer el ascenso de gérmenes, desde la vagina o el cuello hasta la cavidad uterina¹¹. Los más utilizados son la Dilatación y Curetaje, y la Dilatación con Aspiración al Vacío o Vacuo. Tanto la aspiración manual (AMEU), como la eléctrica, son métodos de elección recomendados por la OMS¹².

Más recientemente se está utilizando, con amplia aceptación, el Aborto Médico, Medicamentoso o Farmacológico, por el cual la interrupción de la gestación se consigue mediante la administración de medicamentos. El más accesible en América Latina es el **misoprostol** por tener un bajo costo, no necesitar refrigeración y ser de fácil administración, lo que facilita su utilización. Existen algunas evidencias de que la población en algunos países de América Latina está usando el **misoprostol** sin receta médica, lo que, paradójicamente, ha dado como resultado que se observen menos complicaciones del aborto clandestino¹³⁻¹⁶.

INDICACIONES

El **misoprostol** está indicado:

- En todos los casos que se requiera **la interrupción segura del embarazo, sea en el primer o en el segundo trimestre** de la gestación.
- Para la **preparación y dilatación del cuello antes de un aborto quirúrgico**^{17,18}.

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda el uso de este medicamento para la interrupción del embarazo en mujeres con las siguientes condiciones¹⁹:

1. Disfunciones hepáticas severas, dado que el **misoprostol** se metaboliza principalmente en el hígado²⁰.
2. Sospecha de embarazo ectópico o masa anexial no diagnosticada.
3. Coagulopatías o tratamiento actual con anticoagulantes.
4. Alergia a las prostaglandinas.

CONDICIONES NECESARIAS PARA EL ABORTO MEDICAMENTOSO

1. Solicitud y autorización formal de la mujer, o de su representante legal, para poder practicar el aborto (consentimiento legal).
2. Establecer buena comunicación entre la mujer y el equipo de salud, a fin de garantizar un adecuado contacto de seguimiento y que haya total comprensión sobre el procedimiento, en relación a la eficacia, seguridad, opciones analgésicas, efectos colaterales y posibles complicaciones.
3. Debe estar disponible un servicio de aborto quirúrgico en una unidad de emergencia, en caso de complicación o fallo del método. Acordar con la paciente criterios de alarma claros y preferentemente escritos, para que sepa dónde y cuándo acudir a estos servicios, en casos de emergencia.

PROCEDIMIENTOS PARA EL ABORTO POR MEDICAMENTO

Se recomienda lo siguiente:

1. Examen físico general y ginecológico, para precisar la edad gestacional. En aquellos lugares donde exista la posibilidad de hacer ecografía abdominal o transvaginal debe realizarse, para descartar el embarazo ectópico. Aunque la ecografía es conveniente si hay condiciones para realizarla, su disponibilidad no es condición necesaria para usar **misoprostol**.

2. Grupo sanguíneo y factor Rh. En aquellos casos en que la mujer sea Rh negativo, aplicar una dosis de suero anti D, previo al tratamiento, de acuerdo a las normas de cada país.
3. Las mujeres deben recibir claras instrucciones sobre cómo utilizar adecuadamente el **misoprostol**, porque de esta manera se obtienen mayores éxitos, especialmente cuando reciben esa información directamente de su médico^{21,22}.

Donde los recursos lo permitan, es aconsejable realizar también:

4. Hemoglobina y hematocrito; serología para el diagnóstico de sífilis, VIH y antígeno de superficie para Hepatitis B y C, cultivo de flujo genital e identificación de ETS en casos de sospecha. La realización de estos exámenes no se considera imprescindible, por lo que no debe condicionar o retrasar la prestación del servicio.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vías de administración:

Recomendamos la vía vaginal, por ser más efectiva que la vía oral y provocar menos efectos secundarios que la vía sub-lingual²³⁻²⁷. Hay algunas evidencias de que muchas mujeres prefieren vías diferentes a la vaginal^{28,29}. En esos casos se puede usar la vía sub-lingual, como alternativa de eficacia equivalente a la vía vaginal, a pesar que tiene más riesgos de efectos secundarios³⁰.

Recordemos que la absorción del **misoprostol** es más rápida por la vía sublingual y oral, que por la vía vaginal, lo que hace que las concentraciones sanguíneas sean más elevadas cuando es administrado por esas vías; pero la vida media es más prolongada si la administración es por vía vaginal, lo que permite concentraciones sanguíneas más estables, (ver capítulo 1, Farmacología). El mayor inconveniente de la vía sublingual es que puede provocar más reacciones gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos, así como escalofríos e hipertermia con más frecuencia que con la administración vaginal. Estos efectos son, en general, de corta duración y bien tolerados por las pacientes.

Dosis:

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

Durante el primer trimestre: En embarazos de hasta 12 semanas recomendamos el siguiente esquema de tratamiento.

1. **Misoprostol** vaginal, 800 µg, cada 6 ó 12 horas, hasta completar 3 dosis.
2. **Misoprostol** sub-lingual, 800 µg, cada 3 ó 4 horas, hasta completar 3 dosis, (en embarazos de hasta 9 semanas). La vía vaginal sería la primera elección, pero puede usarse la vía sublingual si ésta es la preferencia de la mujer.

PREGUNTA

¿Se puede usar misoprostol en mujeres adolescentes?

RESPUESTA

No hay límite de edad para usar misoprostol con esta indicación. Tanto las mujeres jóvenes como los médicos pueden elegir preferentemente el misoprostol, porque aún cuando se decida la terminación instrumental por aspiración, la OMS recomienda utilizar misoprostol en adolescentes como preparación cervical, dado que reduce la tasa de complicaciones¹².

Debe incluirse el adecuado manejo del dolor en la consejería, ayudando a las adolescentes a elegir el método, tanto farmacológico como de otro tipo, más apropiado para cada una de ellas.

Durante el segundo trimestre (13 a 20 semanas):

A pesar que el aborto se define hasta las 22 semanas, preferimos utilizar 20 semanas como limite, para evitar que por error de estimación en la edad gestacional, o por prolongación en la duración del tratamiento, pueda interrumpirse un embarazo de feto viable.

Nuestra recomendación es:

1. Dosis inicial de 400 µg, por vía vaginal, si la gestación es de 13 a 15 semanas, y de 200 µg si es de 16 a 20 semanas.
2. Repetir igual dosis, si no ha habido respuesta a las 6 ó 12 horas³¹.
3. Si no hay respuesta a las 24 horas duplicar la dosis inicial (800 µg hasta 15 semanas, y 400 µg entre 16 y 20 semanas), y repetirla 12 horas después, si no hay evidencias de inicio del proceso del aborto, hasta un máximo de 4 dosis.

PREGUNTA

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

RESPUESTA

Cuando se usa por la vía vaginal un producto con misoprostol, preparado para uso oral, recomendamos humedecer las tabletas con 0,5 a 1,0 ml de agua o suero fisiológico para facilitar la disolución de la tableta. Estudios de farmacocinética muestran un pequeño incremento en la concentración sanguínea de la droga cuando se le agrega agua. (Ver capítulo 1 Farmacología). Además es evidente que el agua favorece la disolución de la tableta.

Porcentaje de éxito en la interrupción del embarazo con misoprostol.

A pesar que hay una gran variedad de resultados en los diferentes estudios, así como utilizando distintos esquemas, en general, la tasa de éxito definida como aborto completo que no requiere de otra

maniobra es de alrededor del 90%, tanto en el primer como en el segundo trimestre del embarazo. Si se define como la expulsión del producto de la concepción, la tasa de éxito es superior a un 90%. Sin embargo, esto depende del tiempo de espera para obtener el efecto. Por ejemplo, la tasa de abortos en las primeras 24 horas es un poco superior a 80%, y va en aumento, por lo menos hasta 72 horas después de la administración del **misoprostol**^{32,33}. Los resultados finales parecen no estar relacionados con el número de gestaciones o de abortos previos, paridad, raza o edad.

Algunos investigadores describen una reducción de la eficacia del **misoprostol** en presencia de infección como, vaginitis, vaginosis o cervicitis, sin embargo, otros autores no han encontrado ese mismo efecto^{34,35}.

PREGUNTA

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

RESPUESTA

La eficacia puede aumentar usando una combinación de Mifepristone de 200 µg por vía oral, seguido de misoprostol, 800 µg por vía vaginal. El único estudio comparativo, aleatorio doble ciego, comparando esta combinación con misoprostol solo, 800 µg por vía vaginal, mostró una eficacia de 88% para misoprostol solo y de 96% con la combinación, pero la frecuencia de vómitos fue de 13% con misoprostol solo y 33% con ambas drogas³⁶.

También se ha usado Metotrexate, 50 µg por vía oral, junto a Misoprostol vaginal 800 µg, al 3er, 4to y 5to día después de haber sido administrado el Metotrexate³⁷, sin embargo la tasa de éxito es similar a cuando es utilizado el Misoprostol solo. Por tratarse de una droga citotóxica y no haber evidencia de que no existe riesgo, y por la preocupación de que el medicamento es teratogénico, no recomendamos su uso¹².

Tiempo hasta conseguir el efecto

En la mayor parte de los casos la expulsión del producto de la concepción ocurre dentro de las primeras 24 horas, pero puede demorarse entre 48 y 72 horas, en un menor número de casos^{32,38-40}. Si pasado ese plazo no ha ocurrido el aborto, la conducta dependerá de la urgencia que exista para finalizar el proceso de aborto, y de la decisión de la mujer. Si no hay urgencia, y la mujer está dispuesta a aceptarlo, se puede repetir el mismo procedimiento, hasta una semana después del inicio del primer tratamiento³².

Si hay urgencia en evacuar el útero, o la mujer no está dispuesta a aceptar un nuevo tratamiento con **misoprostol**, se debe utilizar la técnica alternativa en la cual el médico tenga mejor experiencia, recordando que aún en los casos en que no se produce el aborto, la administración del **misoprostol** ayuda a reblandecer y dilatar el cuello del útero. La experiencia científica disponible recomienda el uso de Aspiración Endouterina, para embarazos inferiores a 12 semanas¹².

PREGUNTA

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

RESPUESTA

NO. La literatura muestra una enorme variedad de esquemas sin que hayan estudios que permitan identificar ventajas evidentes de uno u otro. Los esquemas que recomendamos han sido tan efectivos como otros, pero nos parece que cuando se utiliza la vía vaginal el intervalo de 6 a 12 horas es más práctico, además eliminaría la posibilidad de suma de los efectos de una dosis con la siguiente, lo que podría ser peligroso en los casos de abortos tardíos, en que la hipercontractilidad puede llevar a la rotura uterina⁴¹. Cuando se prefiere la vía sub-lingual los intervalos cortos no deben ser menores de 3 a 4 horas, por el mismo motivo^{30,42,43}.

Preparación del cérvix antes del aborto quirúrgico.

Utilizar **misoprostol** vaginal, o sub-lingual, 400 µg, 3 ó 4 horas previas al procedimiento quirúrgico. Con esto se logra la maduración y dilatación del cuello, lo cual facilita la maniobra quirúrgica, disminuyendo el riesgo de laceración del cuello y de perforación uterina^{24,44-46}. Esta maniobra es especialmente conveniente en mujeres nulíparas, adolescentes, con más de 12 semanas de embarazo, o con anomalías cervicales o cirugías previas¹².

EFFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES

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

El sangrado vaginal y los cólicos son efectos que están presentes en la mayoría de los casos de aborto con **misoprostol**, sin duda resultado de que el medicamento está produciendo contracciones uterinas efectivas, tal como ocurre en el aborto espontáneo. Esto debe ser del conocimiento de la paciente, para que no genere preocupación y ansiedad considerando esto como una complicación. Se reporta que el dolor abdominal de tipo cólico está presente en el 85% de las pacientes. Por ello, se recomienda el uso de analgésicos no opiáceos, reservando los opiáceos para cuando el dolor tiene mayor intensidad. No hay inconveniente en usar antiinflamatorios no esteroides para contrarrestar el dolor, dado que no interfieren con el efecto del **misoprostol**^{47,48}.

Otros efectos secundarios comunes, en orden de frecuencia, son: náuseas, vómitos y diarreas^{40,49-52}. Estas manifestaciones gastrointestinales, que se presentan entre menos de 10%, hasta algo más de 30% de los casos, según los diversos autores, son más frecuentes cuando se utilizan dosis más altas, intervalos más cortos entre las dosis, o el suministro por la vía oral o sublingual^{23,54,55}. Por lo general, desaparecen espontáneamente después de algunas horas.

Otro efecto secundario característico es la fiebre, con o sin escalofríos⁵⁴. Algunas mujeres también padecen dolor de cabeza o mareos, pero es difícil saber si estos síntomas son atribuibles al medicamento^{56,57}.

La complicación más frecuente es el sangrado excesivo.

El sangrado transvaginal, que ocurre durante un aborto inducido con **misoprostol**, suele ser más intenso que el de la menstruación regular, y en general no se diferencia del sangrado que ocurre en el caso de un aborto espontáneo^{53,58}.

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

La falla del método puede considerarse también como una complicación, porque se ha documentado un mayor riesgo de malformaciones congénitas en recién nacidos de madres que recibieron **misoprostol** en el primer trimestre del embarazo⁵⁹. Sin embargo, el riesgo absoluto de teratogenicidad por exposición al **misoprostol** es relativamente bajo, del orden de 10 entre 1000 de los fetos expuestos.

En los registros de población, la incidencia de alteraciones no parece ser alta, aún considerando que la exposición al **misoprostol** es relativamente frecuente en la población⁶⁰. A la mujer se le debe informar de este riesgo y aceptar su decisión de continuar o interrumpir el embarazo. Por eso mismo, los servicios o los médicos que utilizan protocolo farmacológico, deben también facilitar y proveer a las pacientes con servicio de evacuación endouterina por otros medios, si el **misoprostol** no tiene el efecto esperado¹².

Una complicación excepcional, pero que es necesario mencionar por su gravedad, es la rotura uterina, en casos de abortos tardíos y aún iniciales, principalmente si existe el antecedente de cesárea en un parto anterior^{41,61}.

PRECAUCIONES

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

- a) Hasta las nueve semanas de embarazo este tratamiento puede ser usado sin requerir la hospitalización de la mujer, ya que el sangrado que se produce es sólo un poco mayor que el de una menstruación normal.
- b) En la interrupción del embarazo de 10 semanas o más, sea cual fuese la indicación, es imprescindible que la paciente permanezca en el hospital, hasta que el feto y la placenta hayan sido expulsados, ya que hay mayor riesgo de complicaciones que pudieran presentarse durante el procedimiento.
- c) En pacientes que presenten mala salud en general: enfermedades cerebro-vasculares o cardio-vasculares, neuropatías, Diabetes Mellitus e hipertensión arterial descompensada. En estos casos las mujeres deben estar internadas bajo estricta vigilancia médica.
- d) Embarazo molar, en cuyo caso debe preferirse aspiración intrauterina y curetaje⁶².
- e) Dispositivo intrauterino (DIU) in situ, en cuyo caso el DIU se debe retirar antes de administrar el **misoprostol**.
- f) Uso en mujeres lactando. Se conoce que los metabolitos activos (ácido del **misoprostol** o **misoprostol**) se excretan en la leche materna^{63,64}. Es prudente desechar la leche materna durante las 6 horas que siguen a la administración oral o vaginal del **misoprostol**, para prevenir la posibilidad de cólicos o diarreas en el lactante (Ver capítulo 1 Farmacocinética).

SEGUIMIENTO

Las mujeres que se someten a un aborto con **misoprostol** deben recibir instrucciones claras y simples, oralmente y por escrito, sobre cómo cuidarse después de dejar el centro de salud. Este consejo debe incluir cómo reconocer las complicaciones que puedan requerir

asistencia médica, después de iniciada la aplicación de **misoprostol**. Esto implica que las mujeres deben tener la posibilidad de ponerse en contacto con un médico, o un profesional en salud, que pueda responder sus preguntas y brindarle apoyo. Si el embarazo es del segundo trimestre la mujer debe permanecer internada durante todo el proceso.

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

La información para reconocer las complicaciones y para buscar ayuda debe estar disponible de una manera pictórica para aquellas mujeres que no saben leer.

Todas las mujeres que reciben este tratamiento deben ser citadas a control entre 7 y 14 días después de la primera dosis de **misoprostol**. Más importante aún, es aconsejarlas de regresar al cuarto día del suministro de este medicamento, en caso que no se hubiera iniciado el proceso de aborto. En esa consulta las mujeres deben ser informadas sobre la posibilidad de elegir entre repetir el tratamiento médico o un aborto quirúrgico.

Después de un aborto del primer trimestre, la mayoría de las mujeres pueden retomar sus actividades y responsabilidades habituales algunas horas o pocos días después del aborto.

Después, en la visita de control, el médico tendrá la oportunidad de hablar con las pacientes sobre sus experiencias, y si es necesario brindarles mayor información.

Por ejemplo, las mujeres que tienen un aborto por razones médicas o por consecuencia de una violación, pueden sentir necesidad de hablar sobre la sensación de pérdida o ambivalencia, o solicitar un asesoramiento adicional.

El éxito del método para obtener un aborto completo debe confirmarse

por la anamnesis y el examen ginecológico. Si está disponible, se puede usar la ecografía para confirmar que no quedan restos. En los casos en que queden restos placentarios o de membranas ovulares, pueden ser extraídos, preferiblemente por el método de aspiración manual endouterina (AMEU), o eléctrica¹².

Si no hubiera hemorragia, y la mujer está en buenas condiciones clínicas y además acepta esta alternativa, se puede intentar el tratamiento médico de los restos del aborto con **misoprostol**, como se describe en el capítulo 5 de este manual.

ANTICONCEPCIÓN POSTABORTO CON MISOPROSTOL

Es bien conocido que el 80 % de las mujeres ovulan antes de la próxima menstruación, tan pronto como 10 días después de un aborto de primer trimestre⁶⁵. Por esto es imperativo incluir una adecuada consejería e iniciar de inmediato un método anticonceptivo seguro, especialmente en mujeres con mayor riesgo de embarazos no deseados⁶⁶.

La administración de anticoncepción hormonal oral no interfiere en el proceso del aborto^{67,68}. No hay inconveniente en iniciar la anticoncepción hormonal junto con la primera dosis de **misoprostol**, sin embargo, considerando que suele provocar náuseas y vómitos, es aconsejable iniciar el uso del método inmediatamente después del aborto.

La Medroxiprogesterona de depósito e implantes deberán ser indicados una vez confirmado que el proceso de aborto se ha completado, dado que pueden originar amenorrea y confusión.

El DIU puede ser colocado inmediatamente después de completado el aborto. No es apropiado que la mujer decida sobre la esterilización quirúrgica en un momento de estrés como es la inducción de un aborto, por ello se recomienda esperar hasta el ciclo siguiente⁶⁹.

Los preservativos son una opción universal para pacientes, independientemente que usen o no otros métodos anticonceptivos.

Referencias bibliográficas

1. WHO – World Health Organization. Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2000, 38pp. Disponible online en www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_mortality_2000/mme.pdf
2. WHO – World Health Organization. Unsafe abortion - Global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000 - 4th edition, WHO 2004, 82pp. Disponible online en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion_estimates_04/estimates.pdf
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> (visitado en Enero, 2007).
6. United Nations. 1995. Report of the International Conference on Population and Development. Cairo, September 5–13. New York, March, 100p.
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, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2):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. WHO – World Health Organization. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 1st edition, Geneva: WHO, 2003,112pp.
13. Viggiano M, Faúndes A, Borges AL, Viggiano ABF, Souza GR, Rebelo I. Disponibilidade de misoprostol e complicações de aborto provocado em Goiânia. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, 1996;106(3):55-61.
14. Faúndes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol". *Advances in Contraception* 1996;12(1):1-9.
15. Miller S, Lehman T, Campbell M, Hemmerling A, Anderson SB, Rodriguez HGonzalez WV, Cordero M, Calderon V. Misoprostol and declining abortion-related morbidity in Santo Domingo, Dominican Republic: a temporal association. *BJOG.* 2005;112(9):1291-6
16. Briozzo L, Vidiella G, Rodriguez F, Gorgoroso M, Faúndes 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.
17. Rogo K. Improving technologies to reduce abortion-related morbidity and mortality. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Jun; 85 Suppl 1:S73-82.
18. 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.
19. 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.
20. Foote E, Lee D, Karim A. et al. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patient with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:384-9.
21. 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*, Vol. 13, No. 26, pp. 84-92, 2005.
22. 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.
23. Wiebe ER, Trouton K. Comparing vaginal and buccal misoprostol when used after methotrexate for early abortion. *Contraception* 2004 Dec; 70(6):463-6.
24. Tang OS, Mok KH, Ho PC. A randomized study comparing the use of sublingual to vaginal misoprostol for pre-operative cervical priming prior to surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Hum Reprod* 2004^a May; 19(5):1101-4.
25. Hausknecht R. Mifepristone and misoprostol for early medical abortion: 18 months experience in the United States. *Contraception* 2003 Jun; 67(6):463-5.
26. 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.
27. Blanchard K, Shochet T, Coyaji K, Thi Nhu Ngoc N, Winikoff B. Misoprostol alone for early abortion: an evaluation of seven potential regimens. *Contraception.* 2005;72(2):91-7.
28. 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 Reproduction* 2002a; 17:654-658.
29. 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.

30. von Hertzen H, Piaggio G, Huong 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.
31. 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.
32. Bugalho A, Mocumbi S, Faundes A, David E. Termination of pregnancies of <6 weeks gestation with a single dose of 800 microg of vaginal misoprostol. *Contraception* 2000 Jan; 61(1):47-50.
33. Carbonell JL, Velazco A, Varela L, Fernández C. The use de misoprostol for termination de early pregnancy. *Contraception* 1997; 55:165-8.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Creinin MD, Potter C, Holovanisim 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.
38. 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
39. Tang OS, Ho PC. Medical abortion in the second trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002 Apr;16(2):237-46.
40. 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.
41. Dickinson JE. Misoprostol for second-trimester pregnancy termination in women with a prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2005 Feb;105(2):352-6.
42. Tang O, Ho P. Pilot study in the use of sublingual misoprostol for medical abortion. *Contraception* 2001; 64:315-17.

43. Chong Y, Chua S, Arulkumaran S. Sublingual Misoprostol for first trimester termination of pregnancy: safety concerns. *Human Reprod* 2002;17:2777-8.
44. Saxena P, Salhan S, Sarda N. Comparison between the sub-lingual and oral route of misoprostol for pre-abortion cervical priming bin first trimester abortion. *Hum. Reprod* 2004;19(1):77-80
45. 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
46. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (1):CD000941
47. 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.
48. Fiala C, Swahn ML, Stephansson O, Gemzell-Danielson K. The effect of non-steroidal anti-inflamatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation. *Hum Reprod*, 2005;20:3072-77.
49. 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.
50. Honkanen H, Piaggio G, Hertzen 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.
51. 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.
52. Grimes DA Creinin MD. Induced abortion: an overview for internists. *Ann Intern Med* 2004 Apr 20; 140(8):620-6.
53. 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.
54. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004^b Sep; 111(9):1001-5.
55. Wagner M. Adverse events following misoprostol induction of labor. *Midwifery Today Int Midwife* 2004; (71):9-12.
56. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception* 2004 Sep; 70(3):183-90.
57. 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.

TRATAMIENTO DEL ABORTO INCOMPLETO

Ricardo G. Rizzi*

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

Se llama **aborto** a la separación del producto de la concepción antes de un nivel de maduración, sin la cual no puede ser viable. Este tiempo corresponde a las 22 semanas completas (154 días completos), o cuando el feto no supera los 500 gramos de peso¹.

El aborto puede ser espontáneo o provocado. Se estima que el aborto espontáneo ocurre en el 15% al 20% de todos los embarazos humanos². Tanto el **aborto espontáneo**, como el provocado, pueden ser completo o incompleto. El aborto es **completo** cuando la evacuación del contenido uterino es total, y es **incompleto** si la evacuación es parcial, quedando en el interior del útero restos ovulares y/o membranas.

El diagnóstico clínico de aborto incompleto se establece cuando luego de la expulsión de material ovular se observa la persistencia de metrorragia, canal cervical permeable y dolor³. El examen ecográfico permite confirmar el diagnóstico.

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

* Profesor de Obstetricia y Perinatología. Facultad de Ciencias Médicas- Universidad Nacional de Córdoba- Argentina – E-mail: ricardorizzi@ciudad.com.ar

58. Hakim-Elahi E, Tovell HM, Burnhill MS. Complications of first-trimester abortion: a report of 170,000 cases. *Obstet Gynecol* 1990; 76:129-35.
59. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000 Aug; 55(8):503-10.
60. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG*. 2000 Apr; 107(4):519-23.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, von Mandach U. Misoprostol versus Methyletergometrine: Pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 2168-73
65. 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.
66. Von Hertzen H, Baird D. Frequently asked questions about medical abortion. *Contraception* 74, 2006: 3-10
67. 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.
68. Tang, Oi Shan; Pei Pei Gao; Linan Cheng; Sharon W.H. Lee and Pak Chung Ho. 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 Reproduction* 1999,14(3):722-725.
69. Mittal S. Contraception after medical abortion. *Contraception*. 2006, 74(1):56-60.

atribuibles al aborto pueden llegar a constituir entre el 22 y el 56% de todas las muertes maternas directas^{4,5}.

El tratamiento del aborto incompleto, recomendado por la mejor evidencia científica hasta la fecha, es la evacuación uterina, utilizando una aspiración endouterina: la aspiración manual endouterina (AMEU) o por vacío eléctrico. De no estar disponibles, o en caso de no contar con profesionales entrenados en su uso, también se puede utilizar el legrado evacuador, que se realiza con cureta bajo anestesia⁶. En algunos casos es preciso reponer el volumen de sangre, en caso que la pérdida sanguínea haya provocado una anemia aguda.

El legrado evacuador tiene como complicaciones la perforación uterina y lesiones post-operatorias cervicales⁶, así como la posibilidad de sinequias uterinas o síndrome de Asherman, sobre todo si se debe repetir por evacuación insuficiente⁷. La AMEU como tratamiento del aborto incompleto es un procedimiento rápido, y menos doloroso, tanto que la analgesia y sedación no siempre son necesarias, y las complicaciones son menores a las que ocurren con el legrado, con cureta⁸.

El manejo quirúrgico de la evacuación uterina, luego de un aborto incompleto, especialmente usando curetaje y anestesia general, no está exento de complicaciones y fracasos; además, consume importantes insumos hospitalarios, con un alto costo económico para el sector público.

Se hace necesario, por lo tanto, que los servicios busquen las formas de ofrecer mayores opciones de tratamientos, con menores riesgos y costos reducidos, manteniendo la misma eficiencia y dando mayor confort para la mujer⁹, en un contexto de servicios de calidad. El atractivo de los métodos clínicos para la evacuación del aborto incompleto, es justamente que ofrecen la posibilidad de cumplir con estos requisitos¹⁰. Se estima que el costo del manejo quirúrgico, con legrado y anestesia general, es más del doble que utilizando **misoprostol**, sin contar el costo indirecto, social, familiar y laboral de las pacientes^{9,11}.

En antiguos libros de obstetricia ya se hablaba de un tratamiento clínico para el aborto incompleto. Iffy y Kaminetzky postulaban que la infusión intravenosa de sustancias oxitócicas, facilitaba la

evacuación espontánea del contenido uterino, en franca discrepancia con Williams, quien refiere que rara vez la oxitocina es eficaz en el tratamiento del aborto incompleto¹². Sabemos, además, que con una conducta expectante muchos de estos casos se resolverían sin ninguna intervención médica¹³⁻¹⁶.

El uso de **misoprostol** en el tratamiento de aborto incompleto está siendo utilizado cada vez más ampliamente por su facilidad de uso, bajo costo y conveniencia. La amplia disponibilidad actual del **misoprostol**, que actúa sobre el miometrio en cualquier edad gestacional, ofrece la posibilidad de conseguir la evacuación del aborto incompleto, mediante un tratamiento exclusivamente farmacológico.

El **misoprostol** tiene la potencialidad de facilitar ampliamente el acceso al tratamiento y puede ser un enorme alivio para servicios terciarios, hoy sobrecargados con la atención de numerosos casos de aborto incompleto, que pudieran ser tratados con **misoprostol** en servicios básicos de salud.

De esta forma sería posible reducir enormemente los costos para los servicios y permitir que la mujer no se separe de su familia, además de evitar las complicaciones que se observan con el tratamiento quirúrgico.

Numerosos estudios han sido publicados sobre este tema, desde la primera edición de este Manual, lo que permite llegar a nuevas recomendaciones. Desde el primer estudio publicado acerca del uso del **misoprostol** en el tratamiento del aborto incompleto, publicado en 1993¹⁷, varias investigaciones fueron publicadas utilizando gran variedad de dosis, vías de administración y períodos de espera para definir el éxito del tratamiento^{18,19}. Investigaciones más recientes permiten concluir que una dosis de 600 µg de **misoprostol** vía oral tiene resultados casi tan eficientes como una aspiración manual uterina con esta misma indicación²⁰⁻²³.

Aunque a largo plazo (8 semanas) la conducta expectante muestra resultados parecidos al uso de **misoprostol**, el sangrado es más breve y el período de espera más corto con el tratamiento farmacológico^{14,24}.

INDICACIONES

El **misoprostol** para el tratamiento del aborto incompleto se recomienda en pacientes:

- **Con tamaño uterino que corresponda a una gestación menor o igual a 12 semanas.** Puede utilizarse con precaución, en pacientes con un tamaño uterino mayor, pero con una edad gestacional confirmada igual o menor a 12 semanas (Por ejemplo: aumento del tamaño uterino por miomas)
- Sin infección
- En buen estado general y hemodinámicamente compensadas
- Que acepten voluntariamente utilizar esta opción, con consentimiento informado, entendiendo que pudiera ser necesaria la evacuación quirúrgica ante el fracaso de este tratamiento
- Posibilidades de regresar de inmediato al centro asistencial en caso de presentarse cualquier complicación

CONTRAINDICACIONES

- Sangrado abundante
- Síntomas o signos de infección genital y/o sepsis
- Mal estado general, síntomas de inestabilidad hemodinámica o shock
- Alergia a prostaglandinas
- Sospecha de embarazo ectópico
- Antecedentes de trastornos de la coagulación, o que estén tomando anti-coagulantes

PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO EN CASO DE ABORTO INCOMPLETO.

Se recomienda lo siguiente:

1. El protocolo de tratamiento es simple y requiere sólo de una consulta externa. En esa consulta se debe realizar un examen físico general y ginecológico, para precisar el

diagnóstico de aborto incompleto y que el tamaño del útero no sea mayor al correspondiente a 12 semanas de edad gestacional. En aquellos lugares donde exista la posibilidad de hacer ecografía abdominal, o transvaginal, debe realizarse para asegurar el diagnóstico. Aunque la ecografía es conveniente cuando está disponible, su disponibilidad no es condición necesaria para usar **misoprostol**.

2. Dar información sobre la vía de administración del **misoprostol**, los posibles efectos secundarios o el pequeño riesgo de que queden restos, en cuyo caso será necesario realizar aspiración al vacío, o curetaje uterino. Es importante explicar que la expulsión de los restos puede ocurrir en horas o días subsiguientes, y que puede sangrar más que una menstruación normal, por 3 ó 4 días, y continuar con un manchado por dos semanas, o más.
3. Programar una visita de control una semana después de la administración de **misoprostol**, para confirmar el éxito o no del tratamiento
4. Garantizar que la mujer será atendida de inmediato, en caso que presente cualquier emergencia, o tenga cualquier duda durante el período entre el tratamiento y la consulta de control.

VÍAS Y DOSIS RECOMENDADAS

La conclusión de un grupo de expertos, convocados por la OMS, fue que una dosis única de 600 µg de **misoprostol** oral está indicada para el tratamiento del aborto incompleto, en mujeres con tamaño uterino igual o menor al correspondiente a 12 semanas de embarazo. Esta propuesta se basa en una cuidadosa revisión de la literatura, que indica que esta dosis oral consigue completar la evacuación del útero con seguridad y eficacia.

Ese mismo grupo de expertos propuso que una alternativa posible es usar dosis únicas de 400 µg por la vía sub-lingual, aunque las evidencias hasta ahora son más débiles que las que permiten recomendar la vía oral. La vía oral tiene además la ventaja de mejor aceptación que la vía vaginal²⁵, aunque parece que los efectos secundarios son menores cuando se usa esta última vía²⁶⁻²⁸.

TIEMPO HASTA CONSEGUIR EL EFECTO

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

Tabla 1. Eficacia del misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto, según vía de administración, dosis y tiempo de espera.

	Autor	Vía	Dosis	Veces	T' obser.	Éxito	N
1.	de Jonge 1995 ²⁹	Oral	400	1	12 hrs	13%	50
2.	Chung 1999 ³⁰	Oral	400	4	24 hrs	51%	635
3.	Pang 2001 ³¹	Oral	800	2	24 hrs	64%	95
		Vag				61%	113
4.	Demetrioulis 2001 ²⁵	Vag	800	1	8-10 hrs	93%	80
5.	Blohm 2005 ³²	Vag	400	1	7 días	81%	126
6.	Gronlund 2002 ³³	Vag	400	1	8 días	90%	78
7.	Bagratee 2004 ²⁴	Vag	600	2	7 días	100%	104
8.	Moodliar 2005 ³⁴	Vag	600	1	7 días	91.5%	94
9.	Zhang 2005 ²¹	Vag	800	2	8 días	84%	491
10.	Tang 2003 ³⁵	SL	600	1	7 días	85.7%	80
11.	Tang 2006 ²⁸	SL	600	3	7 días	92%	180
12.	Ngoc 2005 ²⁶	Oral	600	1	7 días	94.6%	300
13.	Phupong 2004 ³⁶	Oral	600	1	7 días	86%	100
14.	Ngoc 2004 ³⁷	Oral	800	2	10 días	94.6%	300
15.	Blanchard 2004 ³⁸	Vag	600	1	14 días	66%	169
				2		70%	
16.	Shelly 2005 ¹⁶	Vag	400	1	14 días	80%	40
17.	Ngai 2001 ¹⁵	Vag	400	3	15 días	100%	59
18.	Week 2005 ²⁰	Oral	600	1	14 días	93%	317

Las tasas de éxito aumentan cuando el tiempo de espera es de hasta 7 a 10 días y parecen no mejorar, aunque se continúe esperando por 14 ó 15 días. Por lo tanto se recomienda una espera de 7 a 10 días antes de evaluar el éxito del tratamiento médico y considerar la opción de evacuación quirúrgica, si todavía se encontraran restos de aborto^{39,40}.

Los autores con mayor experiencia en el uso de **misoprostol** para el aborto incompleto, sugieren que la tasa de éxito aumenta cuando el equipo de salud tiene confianza y experiencia en el uso del **misoprostol** con esta indicación, entendiendo el mecanismo de acción y orientando adecuadamente a sus pacientes²⁸.

COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

La principal complicación, aunque poco frecuente, es la hemorragia grave durante el período de tratamiento. Seleccionando adecuadamente las mujeres que cumplen con los requisitos para optar al tratamiento farmacológico del aborto incompleto, esta complicación es muy poco frecuente, sin embargo los estudios han encontrado que la pérdida total de sangre parece ser un poco mayor con el uso del tratamiento médico, que cuando se practica la evacuación inmediata del útero^{17,19}.

En compensación, se elimina la posibilidad de lesiones traumáticas y anestésicas propias de los métodos quirúrgicos, especialmente el curetaje. El total de complicaciones parece ser menor con **misoprostol** que con el tratamiento quirúrgico^{39,42}. Una complicación rara, pero ya descrita, es la hipertermia severa con o sin escalofríos⁴³. Autores con experiencia han advertido sobre este riesgo, cuando se usa la vía oral o sub-lingual, en dosis excesivas o a intervalos muy cortos⁴⁴.

Los efectos indeseados más comunes son náuseas, vómitos y diarrea. Menos frecuentemente el **misoprostol** puede provocar hipotensión, fiebre, escalofríos y temblor. En ausencia de estudios comparativos randomizados, no es posible afirmar si la aparición de estos síntomas ocurre con más frecuencia cuando se utiliza la vía sublingual, que cuando se usa la vía oral o vaginal, como podría sugerirse a partir de los datos de la Tabla 2^{19,20,24,26-28,35,45}.

Tabla 2. Efectos secundarios del tratamiento con misoprostol del aborto incompleto, según vía de administración, dosis y tiempo de espera.

Autor	Vía	Dosis	Dosis unitaria	Náusea En 24h	Vómito %	Diarrea %	Fiebre %	Hemorragia %
Ngai 2001 ¹⁹	Vag	400	400	45,5	23,3	13,3		3,3
Bagratee 2004 ²⁴	Vag	600	600	34,6	15,4	21,2		-
Demetroulis 2001 ²⁶	Vag	800	800	15,0	7,5	-		10
Crenin 1997 ⁴⁵	Vag	800	800	-	13	38		-
Tang 2003 ³⁵	Vag	600	1800	50	22,5	27,5	47,5	
Crenin 1997 ⁴⁵	Oral	400	400	-	30	50	-	-
Weeks 2005 ²⁰	Oral	600	600	-	-	3	3,8	3,1
Ngoc 2005 ²⁷	Oral	600	600	22,1	12,8	34,3	10,1	-
Ngoc 2005 ²⁷	Oral	600	1200	13,1	11,7	46,7	8,3	
Tang 2003 ³⁵	SL	600	1800	60	17,5	70	57,5	
Tang 2006 ²⁸	SL	600	1800	50	15	68	60	-

La gran mayoría de las mujeres que fueron asistidas con esta modalidad de tratamiento consideran los efectos secundarios como tolerables, hasta en los casos en que recibieron dosis altas de **misoprostol**²⁷. También, la mayoría refieren que lo elegirían nuevamente, en caso de necesitarlo y que lo recomendarían a una amiga^{27,35}.

PRECAUCIONES

Es importante mencionar que hasta ahora el uso de **Misoprostol** para tratamiento del aborto incompleto no está aprobado en ningún país. Las evidencias existentes son suficientes, sin embargo, como para recomendar su uso en los casos apropiados.

Como ante cualquier otro procedimiento médico, la decisión del uso del **misoprostol** para el aborto incompleto, necesita adecuada consejería, consentimiento informado y una toma de decisión basada en la elegibilidad clínica y el deseo de cada una de las pacientes tratadas.

Debido a que parece haber una mayor pérdida de sangre que cuando se realiza la evacuación inmediata, debe verificarse que la mujer no presente anemia, y ofrecerse la posibilidad de esa evacuación, por AMEU o curetaje, en cualquier momento en que la paciente lo precise o lo solicite.

Se recomienda establecer localmente criterios para aceptar el fracaso del tratamiento, dentro de un plazo prudente después de su inicio, recomendándose que no sea menor de 7 días. También debe recurrirse al tratamiento quirúrgico en cualquier momento si se complica con una hemorragia importante o infección, o cuando se valora que la medicación no ha logrado el resultado esperado, o la paciente así lo decide.

SEGUIMIENTO

Se deben respetar los parámetros clínicos, que han guiado a través de los tiempos el resultado de la evacuación uterina con los métodos convencionales: desaparición de la hemorragia, ausencia de signos de infección, desaparición del dolor. En los lugares donde esté disponible, realizar una ecografía 7 a 14 días después del inicio del tratamiento permitirá la comprobación fehaciente de la total evacuación del contenido uterino. Sin embargo, hay evidencia creciente que sugiere que la ecografía no es indispensable^{46,47}.

PREGUNTA

¿Se puede usar también el misoprostol en casos de feto muerto retenido? ¿Y en casos de huevo anembrionado del primer trimestre?

RESPUESTA

La mayor parte de las publicaciones colocan juntos el aborto incompleto y el aborto retenido del primer trimestre, incluyendo “huevo anembrionado”. Cuando los trabajos separan los dos grupos, la diferencia en los resultados es pequeña, así que por ahora podemos decir que lo que está en este capítulo se aplicaría también a aborto retenido del primer trimestre, solamente que la dosis recomendada es mayor. Se recomienda utilizar 800 µg por vía vaginal en única dosis, obteniendo razonable tasa de éxito^{21,35,48}.

Referencias bibliográficas

1. WHO – World Health Organization – Glossary of Terms. World Health Organization, 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. Otaño L. En: Gadow y Fiorillo "Obstetricia en Esquemas" Ed. El Ateneo. Buenos Aires 2004. pag. 206.
4. Rees H, Katzenellenbogen J, Shabodien R et al. The epidemiology of incomplete abortion in South Africa. An incomplete Abortion Reference Group. *S Afr Med J* 1997 Apr; 87(4):417-8.
5. 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. Forna F, Gulmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):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. OMS. El aborto sin riesgos: Guía técnica y de políticas para sistemas de salud. 2003b Disponible en: http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/safe_abortion/text_es.pdf
9. Kay BJ, Katzenellenbogen J, Fawcus S, Abdool Karim S. An analysis of the cost of incomplete abortion to the public health sector in South Africa--1994. *S Afr Med J*. 1997 Apr; 87(4):442-7.
10. Coughlin LB, Roberts D, Haddad NG, Long A. Medical management of first trimester incomplete miscarriage using Misoprostol. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Jan; 24(1):67-8.
11. You J and Chung T. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Human Reproduction*, 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):1279-82.
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, Halvorenson J, Golemon T, Day AA. Management of spontaneous abortion. *American Family Physician* 2005; 72(7):1243-9.
16. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA. Expectant, medical, or surgical management of first trimester miscarriage: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 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. *The New England Journal of Medicine* 2005 Aug; 353(8):761-9.
22. Weeks A, Alia G, Blum J, Ekwaru P, Durocher J, Winikoff B, Mirembe F. *A randomised trial of oral misoprostol versus manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion in Kampala, Uganda*. *Obstetrics and Gynecology* 2005 Sep;106(3):540-7.
23. Trinder et al Management of miscarriage: expectant, medical or surgical? Results of randomized control studies (Miscarriage treatment MST) trial. *BMJ*, 2006.; 332:1236-1240.
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 and Ho P C. 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. *Human 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. *British Medical Journal* 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. Pang MW, Lee TS, and Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal Misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod*. 2001 Nov; 16(11):2283-7.
32. Blohm F, Fridén 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 multi-center 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. *Human 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 practica 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. *Journal of Clinical Ultrasound* 2006;34:278-82.
48. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). Review. *The Cochrane Library*-2006, Issue 3.

HEMORRAGIA POSTPARTO

Dr. Agustín Conde-Agudelo

1. PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO

La hemorragia postparto es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna, tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo, y es responsable de una cuarta parte de todas las muertes maternas en el mundo¹.

La evidencia actual sugiere que el manejo activo del tercer período del parto disminuye la incidencia de la hemorragia postparto, alumbramiento prolongado, necesidad de transfusión sanguínea y anemia materna, cuando se le compara con el manejo expectante, definido como una política de “no intervención”, que permite la expulsión espontánea de la placenta². El manejo activo del tercer período consiste en la administración de un oxitócico inmediatamente después del parto, el masaje uterino y la tracción controlada del cordón umbilical para la expulsión de la placenta. El manejo activo incluía originalmente la ligadura y corte temprano del cordón umbilical, sin embargo, esta práctica está siendo abandonada, porque la evidencia actual muestra que ella se asocia con anemia neonatal³ y disminución en el volumen corpuscular medio, hierro corporal total y ferritina a los 6 meses de edad, en recién nacidos de término⁴, así como incremento en la necesidad de transfusión neonatal y hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros⁵. Adicionalmente, la evidencia con respecto a los beneficios potenciales y seguridad de la tracción controlada del cordón no es concluyente⁶.

La propuesta de usar el **misoprostol**, como alternativa a la oxitocina, se basa en que estimula una fuerte contracción uterina en forma rápida. Además, tiene un excelente perfil de seguridad, es estable en climas cálidos y es de bajo costo⁷.

A partir del estudio de El-Refaey⁸, se realizaron varias investigaciones clínicas, destacándose el estudio aleatorio multicéntrico a gran escala, con enmascaramiento doble ciego, que incluyó 18.530 mujeres, coordinado por la Organización Mundial de la Salud⁹. El análisis de todos estos estudios revela que el **misoprostol**, comparado con la inyección intramuscular de 10 unidades de oxitocina, se asocia con incremento en el riesgo de hemorragia posparto >500 ó >1000 ml¹⁰.

Sin embargo, en muchos lugares del mundo, especialmente en países menos desarrollados, donde los oxitócicos no son fácilmente disponibles y muchos de los partos ocurren en casa, el **misoprostol**, que no requiere refrigeración y se administra oralmente, representa una intervención profiláctica razonable para la prevención de la hemorragia posparto. Una investigación clínica aleatoria publicada recientemente¹¹, en la cual se comparó la administración oral de 600µg de **misoprostol**, versus placebo en el manejo activo del alumbramiento, en 1620 mujeres de una zona rural de la India, donde la mayoría de los partos son atendidos en casa, encontró que el uso del **misoprostol** se asociaba con una reducción, estadísticamente significativa, en la incidencia de hemorragia postparto aguda (≥500 ml) y hemorragia postparto severa (≥1000 ml), menor pérdida promedio de sangre postparto y de necesidad de transfusión sanguínea, o de intervenciones quirúrgicas y transferencia a centros hospitalarios de atención superior. Los autores calcularon que un caso de hemorragia postparto podría ser evitado en cada 18 mujeres a las que se les hubiera administrado **misoprostol** oral.

Una reducción significativa en el riesgo de hemorragia postparto severa (≥1000 ml o ≥1500) fue reportada en un estudio similar, que comparó la administración sublingual de 600µg de **misoprostol** versus placebo inmediatamente después del parto en 661 mujeres en Guinea-Bissau¹². Por lo tanto el **misoprostol** está indicado como parte del manejo activo del alumbramiento para la prevención de la hemorragia postparto, en todos los lugares donde no haya disponibilidad de útero-tónicos inyectables, o donde existen problemas para su almacenamiento y administración.

Sin embargo, los proveedores del cuidado intraparto, tanto tradicionales como entrenados, localizados en áreas alejadas de hospitales, deben ser educados acerca de la administración correcta y los efectos colaterales del **misoprostol**. No existe evidencia para recomendar la auto-administración de **misoprostol** por parte de las mujeres cuyo parto ocurre en casa, en ausencia de un proveedor del cuidado intraparto. En la actualidad, se está realizando en Afganistán un estudio que evalúa esta conducta.

INDICACIONES

El **misoprostol** no debe reemplazar los útero-tónicos inyectables, en hospitales y clínicas que utilicen en forma rutinaria el manejo activo del alumbramiento. El uso de útero-tónicos inyectables (oxitocina intravenosa e intramuscular, o preparaciones de ergometrina), como parte del manejo activo del tercer período del parto, es más efectivo que el **misoprostol** para la prevención de la hemorragia posparto. El **misoprostol** se asocia con mayor riesgo de efectos colaterales relacionados con las prostaglandinas.

En lugares donde no hay disponibilidad de útero-tónicos inyectables o donde existen problemas para su almacenamiento y administración, el **misoprostol** está indicado, como parte del manejo activo del alumbramiento para la prevención de la hemorragia postparto.

CONTRAINDICACIONES

No debe utilizarse en mujeres con hipersensibilidad conocida al medicamento o a otras prostaglandinas.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Debe usarse por la vía oral, o por vía sublingual, en una única dosis de 600 µg. El uso rectal toma más tiempo en actuar, lo que es crítico en esta indicación, y parece ser menos efectivo que cuando es administrado por la vía oral o sub-lingual¹³. No hay información suficiente como para recomendar una de estas últimas vías a favor de la otra.

COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos adversos más comunes son: temblor, temperatura corporal ≥ 38 °C, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, estreñimiento, y vértigo. El temblor y la fiebre son transitorios y generalmente se resuelven en dos horas. Hay un caso descrito en la literatura de hipertermia maligna después de la administración de 800 µg por vía oral¹⁴. No se han reportado muertes maternas asociadas a efectos colaterales del **misoprostol**¹⁵.

PRECAUCIONES

Donde sea posible deben existir condiciones de ofrecer tratamientos alternativos y transfusión sanguínea, en caso de no obtenerse el efecto esperado. Siempre debe considerarse la posibilidad de hipertermia, que debe tratarse con los fármacos antipiréticos convencionales.

2. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POSTPARTO PRIMARIA

ANTECEDENTES

La hemorragia postparto primaria puede ocurrir con o sin el uso del manejo activo del alumbramiento. En esos casos, una de las principales medidas para controlar la hemorragia es la terapia útero-tónica, utilizando oxitocina y/o ergometrina.

En 1998, se reportó que la administración de 1000 µg de **misoprostol** rectal controló la hemorragia postparto refractaria al tratamiento con oxitocina, con ergometrina o ambas, en 14 mujeres¹⁶.

Desde entonces se han publicado varios estudios observacionales no controlados utilizando entre 200 y 1.000 µg, por vía rectal, oral o intrauterina, que, en su mayoría, reportaron resultados favorables¹⁷⁻²². No obstante, una revisión Cochrane, publicada recientemente²³, incluyó dos investigaciones clínicas aleatorias^{24,25} con un total de 398 mujeres, que compararon la eficacia del **misoprostol** (600 a 1000 µg) versus placebo en el tratamiento de la hemorragia postparto primaria.

Globalmente, el uso de **misoprostol** no se asoció con ninguna reducción significativa en el riesgo de mortalidad materna, histerectomía, uso adicional de útero-tónicos o transfusión sanguínea. Un ensayo clínico controlado (N=64), que comparó la eficacia de la administración rectal de 800 µg de **misoprostol** versus una combinación de sintometrina y oxitocina, en el control de la hemorragia postparto primaria dentro de los 20 minutos siguientes a su administración, encontró una reducción significativa en el número de mujeres que continuaron sangrando después de la intervención y en las co-intervenciones médicas para controlar el sangrado. No hubo diferencias en el resultado de intervenciones quirúrgicas para controlar la hemorragia intratable²⁶.

INDICACIONES

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

Referencias Bibliográficas

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1997-2004.
5. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003248.
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, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001; 358: 689-95.
10. Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum Haemorrhage. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
11. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar S, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, y col. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1248-53.
12. Hoj 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.
13. Langenbach C. Misoprostol in preventing postpartum hemorrhage: a meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 92:10-8.
14. Chong, YS, Chua S, Arulkumaran S. Severe hyperthermia following oral misoprostol in the immediate postpartum period. *Obstet Gynecol*, 1997; 90(4):703-4.

-
15. Hemmerling A. The safety of misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:S149-S150.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Abdel-Aleem H, El-Nashar I, Abdel-Aleem A: Management of severe postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72:75-6.
 20. 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.
 21. Oboro VO, Tabowei TO, Bosah JO: Intrauterine misoprostol for refractory postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2003;80:67-8.
 22. 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
 23. Mousa H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD003249.
 24. 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.
 25. Hofmeyr GJ, Ferreira S, Nikodem VC, Mangesi L, Singata M, Jafta Z, et al. Misoprostol for treating postpartum haemorrhage: a randomized controlled trial [ISRCTN72263357]. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004;4:16.
 26. Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H, et al. A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:835-9.