

Misoprostol en obstetricia

JOHN J. ZULETA

El misoprostol es una prostaglandina sintética relacionada estructuralmente con la prostaglandina E₁. Se emplea principalmente para prevenir la enfermedad ulcerosa inducida por antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, ha demostrado tener efecto sobre el útero causando contracciones. El propósito de esta revisión es analizar lo expuesto por múltiples estudios publicados con respecto al uso de la droga en diferentes situaciones durante el embarazo, especialmente en gestaciones a término con feto vivo ya que podría convertirse en una alternativa económica y eficaz si igualmente pudiera demostrarse que es segura.

PALABRAS CLAVE

MISOPROSTOL

EMBARAZO

INDUCCIÓN

ABORTO

MADURACIÓN DE CUELLO

DESCRIPCIÓN

El misoprostol corresponde químicamente al metil 11-16 dihidroxy-16 metil-9-oxoprost 13-E en 1 oato, un análogo sintético de la prostaglandina E₁ que por lo tanto tiene acciones

uterotónicas y de ahí su uso en obstetricia. Su absorción por vía oral es rápida (12 ± 3 minutos) y hay concentraciones máximas en 30 minutos con una vida media de 20 a 40 minutos; es bien tolerado y tiene mínimos efectos sistémicos. No existe información de su farmacocinética cuando se usa por vía vaginal.

Experimentos en animales han descartado efectos fetotóxicos o teratogénicos aun con dosis altas (1). Una explicación acerca de su contraindicación durante el embarazo y la recomendación del uso de una anticoncepción segura si se va a emplear, aparece resaltada en recuadro antes de cualquier otra información en su presentación en el *Physicians Desk Reference*. Se obtiene en nuestro medio (*Cytotec*) en tabletas que, además de 200 microgramos de misoprostol, contienen como productos inactivos aceite de castor hidrogenado, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina y almidón glicolato de sodio y está exclusivamente recomendado como citoprotector gástrico. Esta matriz de celulosa, que es la que estabiliza el com-

DOCTOR JOHN JAIRO ZULETA TOBÓN, Profesor Auxiliar, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

puesto a temperatura ambiente, puede permanecer en la vagina aun después del efecto clínico aparente (2).

INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO Y MADURACIÓN DEL CÉRVIX

La inducción del trabajo de parto por indicaciones maternas, fetales o sociales es un procedimiento frecuentemente utilizado en la obstetricia actual. El estado del cérvix al inicio de aquélla es un factor determinante del resultado final. Un cuello desfavorable o inmaduro es un factor de mal pronóstico y si se intenta la inducción con oxitocina en tales condiciones se sabe que será un proceso prolongado con riesgo de varias complicaciones o con la necesidad de terminar en cesárea hasta en el 50% de los casos. Aunque la oxitocina es ampliamente aceptada como iniciador efectivo y seguro de contracciones uterinas, su éxito depende del índice de Bishop al inicio. En pacientes con cérvix formado es preferible usar previamente agentes maduradores del mismo.

Fisiología

En el transcurso de un embarazo el reblandecimiento y maduración del cuello son cambios graduales y dinámicos. Los mecanismos que inician ese borramiento espontáneo permanecen oscuros. Se ha encontrado que al final del embarazo aumenta la actividad de la colagenasa lo cual disminuye el colágeno total, reduce los entrecruzamientos de su estructura y lleva a fragmentación y redistribución y solubilidad del remanente; adicionalmente, en el tejido conectivo aumentan los glucosaminoglicanos, las glucoproteínas y el ácido hialurónico que son más hidrofílicos con lo cual aumenta el contenido de agua del cuello (3). Durante el trabajo de parto el borramiento continúa por acción del segmento uterino superior; además de los impulsos mecánicos y nerviosos que pueden surgir de la presión de la parte fetal que se presenta y de la distensión de la cavidad uterina, es posible que también influyan factores humorales. Simultáneamente ocurren

cambios en el miometrio: Aumentan los receptores de oxitocina y el tamaño y número de uniones *gap* lo que lleva a la respuesta uterina a la oxitocina (3). Se ha planteado que estos cambios se suprimen con progesterona y se estimulan con antiprogestágenos, estrógenos, relaxina y prostaglandinas.

Múltiples métodos mecánicos y farmacológicos se han usado para mejorar el índice de Bishop pero ninguno es totalmente satisfactorio. Idealmente el agente preinductor debería estimular el borramiento del cuello y producir cambios miométriales que aumenten la respuesta a la oxitocina.

Uso de prostaglandinas

Las prostaglandinas se usan para estimulación uterina desde fines de los años 60; son capaces de estimular contracciones uterinas y borramiento y dilatación cervicales e igualmente pueden causar liberación de oxitocina de la hipófisis materna y bajar el umbral de su acción en el miometrio. La acción parece estar mediada por receptores específicos localizados en las membranas celulares (4).

Se cree que la PGE_2 ejerce su acción al provocar vasoconstricción en el lecho placentario con las consecuentes isquemia, necrosis y desestabilización de los lisosomas que dejan en libertad fosfolipasa retroalimentando su producción y aumentando la liberación de colagenasa, elastasa y proteínas (3).

El miometrio y el cérvix poseen receptores para PGE y PGF ; sin embargo, la afinidad de la PGE_2 por su receptor es mucho mayor que la de la $PGF_{2\alpha}$ por el suyo y esto puede explicar el mejor resultado de la primera para estimular la contracción uterina comparada con la PGF (4). En algunos estudios incluso se ha demostrado mayor afinidad de las PGE_1 y PGE_2 que de la $PGF_{2\alpha}$ por el receptor de este último (4).

Un metanálisis realizado por Keirse (5) evaluando la efectividad de las prostaglandinas (incluye los estudios entre 1971-1990) concluyó que comparados con el placebo o con la no intervención estos compuestos mejoran el índice de Bishop, pueden en algunos casos iniciar un trabajo de parto verda-

dero, disminuyen las inducciones fallidas y aumentan la probabilidad de parto vaginal.

Las prostaglandinas actualmente aprobadas con esta indicación tienen dos inconvenientes grandes que limitan su uso en medios como el nuestro: El alto costo y las condiciones de almacenamiento y transporte (refrigeración); por lo tanto se han explorado alternativas que obvian estas dificultades: Se ha estudiado el misoprostol con catéteres con transductores intrauterinos para medir su efecto sobre el músculo uterino y se ha demostrado que su acción sobre el tono uterino es cualitativamente similar a la vista con otras prostaglandinas (6).

Uso en embarazo a término

En 1987, Marini-Neto y colaboradores en Brasil fueron los primeros en informar el uso del misoprostol para inducir el trabajo de parto. Administraron 400 µg por vía oral cada 4 horas a 20 pacientes con edades gestacionales entre 19 y 41 semanas, con feto muerto y cuello formado. Todas terminaron con parto por vía vaginal en un promedio de 9 horas 12 minutos con pocos efectos secundarios. Posteriormente Campos y Margueliés de Argentina (7) y Arenas en Colombia (Tunja) (8) en 1991 reportaron su uso en mujeres embarazadas de término con fetos vivos. Otros autores han realizado varias investigaciones con igual indicación: Sánchez-Ramos en Florida (9,11,12), Fletcher en Jamaica (10,12), Wing en Los Angeles (13,14), Varaklis en Boston (15), Chuck en Los Angeles (2), Bugnon en Argentina (16), Escalante en México (17) y Cárcamo en Honduras (18) para completar al momento 15 investigaciones al respecto (de 2 de ellas sólo hay informaciones iniciales). A continuación se hace un compendio de la información obtenida de estos trabajos.

Indicaciones de la inducción

En general son las tradicionalmente aceptadas en la práctica obstétrica diaria ya sea por razones maternas o fetales. La mayoría de los autores acla-

ra que hubo consentimiento informado por parte de la paciente y aprobación por los diferentes comités de investigaciones.

Exclusiones

Todos coinciden en no incluir pacientes con alteraciones previas en el monitoreo fetal externo, presentación diferente a la cefálica, embarazo múltiple, dilatación de 3 o más o índice de Bishop mayor de 5, placenta previa o abruptio, sospecha objetiva de desproporción cefalopélvica como en casos de pelvis estrecha y enfermedad materna que contraindique la inducción o el uso de prostaglandinas (cardiopatías, insuficiencia respiratoria, nefropatía aguda). Es llamativo que aunque en la mayoría se descartan pacientes con cirugías uterinas previas, uno de los trabajos (2) incluye las precesareadas; la ruptura prematura de membranas es excluida por varios pero en cambio es el objetivo específico de uno de los estudios (11). En la minoría de los trabajos no se incluye la multiparidad, entendida como más de 5 partos.

Comparaciones

Cinco trabajos evalúan únicamente la respuesta al misoprostol, 3 lo comparan con oxitocina y 5 con dinoprostone, único preparado de prostaglandinas actualmente autorizado por la *Food and Drug Administration* para uso en inducción. Hay 2 investigaciones más de las que únicamente se informa la dosis empleada ya que aún no han sido concluidas o al menos publicadas (12).

Dosis

Varía entre 25 µg (2 trabajos) y 100 µg (4 trabajos); sin embargo, la más empleada es de 50 µg; igualmente, hay variedad en la frecuencia de administración: Cada 2-3-4 ó 6 horas. Varios trabajos protocolizaron el uso de oxitocina intravenosa complementaria con parámetros diferentes: Al no iniciarse el trabajo de parto verdadero en 12 ó 24 ho-

ras o cuando se presentara detención en la dilatación durante 2 horas o más. Las dosis se repitieron hasta lograr una fase activa del trabajo de parto o al alcanzar un máximo previamente establecido (200, 300 ó 600 µg).

Amniotomía

En general se realizó en forma precoz: «Tan pronto la dilatación lo permita» fue el parámetro para algunos investigadores; su indicación principal fue para monitoreo fetal.

RESULTADOS

Las variables analizadas en todos los estudios son similares aunque no todas fueron evaluadas por todos los autores; acá se pretende mostrar estos resultados en forma condensada.

Inducción exitosa

Definida como parto vaginal antes de un periodo previamente establecido por el autor, generalmente 24 horas pero en algunos casos 12 y en uno 8 horas. Esta inducción exitosa varía entre 65.5 y 100% para el misoprostol, 32 y 48% para el dinoprostone y 62 y 83% para la oxitocina. En cada estudio individualmente analizado es mayor el porcentaje para el misoprostol que para su respectivo control logrando significancia estadística. Más importante aún es el hecho que esto se logra en más de la mitad de los casos con una sola dosis.

Tiempo transcurrido desde la primera aplicación hasta lograr el parto vaginal

Varía para misoprostol desde 6.7 horas hasta 23.4 horas (y esto tuvo relación directa con la dosis o frecuencia de su administración) que es menor que con dinoprostone donde el rango va de 18.9 horas a 32.3 horas (dosis y frecuencia ya universalmente establecidas). Cuando se evalúa individualmente cada trabajo da una diferencia de 5 a 6

horas a favor del misoprostol. Es de sobra conocido el retraso propio de la oxitocina actuando sobre el cérvix, circunstancia desfavorable que ha llevado a establecer inducciones de tres días o más (19); en los trabajos que hicieron comparación con ella obtuvieron tiempos de 8.5 (7) y 18.4 horas (9).

Requerimiento de oxitocina para lograr la fase activa del trabajo de parto

Se define la fase activa como un borramiento mínimo de 80%, dilatación de 3 y actividad uterina regular de buenas intensidad, duración y frecuencia. Entre 78.1% y 100% de las pacientes logran llegar a este estado con el uso de misoprostol, la mayoría después de la primera aplicación. Treinta a 65.9% de las pacientes tratadas con dinoprostone requieren refuerzo de oxitocina aun después de las 3 aplicaciones normalmente recomendadas; estas cifras son estadísticamente significativas en 4 estudios (2,13-15) y no lo son en uno que de todas maneras muestra ventaja numérica para el misoprostol (78.1 vs 54.8%) (10).

Requerimiento de oxitocina para lograr el parto

Entre 13 y 45.7% de las pacientes requieren esta segunda medicación cuando se emplea misoprostol y entre 19 y 87.9% con el dinoprostone lo cual está a favor de la primera. Es de aclarar igualmente que la indicación de refuerzo en el grupo de misoprostol generalmente se presenta ya durante la fase activa del trabajo de parto [60.8% (13)] mientras que con el dinoprostone se requiere incluso desde la fase latente: 30-65% (2,13,14). No se debe perder de vista que la función de estas presentaciones debe evaluarse básicamente en esa fase latente.

Hipertonía

Definida como una contracción que dura 2 o más minutos; como signo aislado es poco reportada. Se encontró entre 0 y 1.4% para el misoprostol y 3 y 3.6% para el dinoprostone (8,13,14).

Taquisistolia

Se define como más de 5 contracciones en 10 minutos en 2 períodos consecutivos de 10 minutos. Gana más importancia como parámetro de análisis y se encuentra ausente (8) o entre 8.1 y 36.7% (7,9,13-15) para el misoprostol; ausente (15) o entre 10.2-19.9% para el dinoprostone (13,14) y 12-13.8% para la oxitocina (7,9). Se acepta que es un fenómeno más frecuente con el uso de misoprostol y se ha visto que tiene relación con la dosis y frecuencia de su administración. Esto ha llevado a implementar estudios con dosis cada vez menores.

Síndrome de hiperestimulación

Es el parámetro realmente importante y que puede definir los riesgos fetales del uso de estas drogas en el campo de la inducción; se define como la presencia de taquisistolia o hipertensión asociadas a taquicardia fetal, desaceleraciones tardías y/o pérdida de la variabilidad. La metodología diagnóstica varía entre los estudios y dependió básicamente del recurso tecnológico del sitio donde se realizó; así como hay estudios con monitoreo clínico únicamente (10), los hay con catéteres intrauterinos de presión y medición de pH de cuero cabelludo fetal (9,13,14). Su aparición con el misoprostol se reporta desde nula (7,8) hasta 10.4% (9) pasando por valores como 2% (2), 5.5% (15), 5.8% (14), 7.4% (13) y 9.4 (10). Con el empleo de dinoprostone se informa desde nulo (15) hasta 13% (10) pasando por 2.2% (14), 3% (13) y 4% (2).

Se empleó oxitocina como comparación en 3 estudios: En uno no se informa sobre este parámetro (11), se niega su aparición en otro (7) y se presentó en 4.6% de las pacientes del tercer trabajo (9). Aunque se sabe que la oxitocina es una droga segura cuando se administra y monitoriza adecuadamente, siempre presenta efectos adversos potenciales, entre ellos el síndrome de hiperestimulación.

Estudios pioneros en el tema (46) alertaron sobre la probable asociación entre la droga y este problema debido a la taquisistolia. Es de aclarar que en ellos se usaron dosis que superan inmensamente

las recomendadas en la actualidad: Hasta 800 µg como dosis única, 7 a 8 veces mayor de la que se está usando actualmente.

Alteraciones en el patrón de frecuencia cardíaca fetal

Se reportan entre 4.5% y 23.9% para el misoprostol y 25.4% y 32.1% para el dinoprostone. Debe tenerse cuidado para emitir juicios sobre estos resultados ya que existen factores asociados que por sí solos podrían alterar este parámetro: La indicación de la inducción (oligoamnios, embarazo prolongado, retardo del crecimiento uterino, preeclampsia, diabetes gestacional, etc.) y la ruptura precoz de membranas empleados en casi todas las investigaciones.

Es necesario tener patrones de base sin el uso de prostaglandinas y ser éste el punto de partida real para comparar. Específicamente, existe al menos un trabajo (20) que evalúa el dinoprostone en oligoamnios y no encuentra anomalías con su uso como preinductor.

Cesárea

Varía entre 3.1 y 23% en las pacientes que recibieron misoprostol, 9.6 y 27.7% en el grupo de dinoprostone y 25.8-33% cuando se usó oxitocina. En general no existe mayor diferencia con las tasas de cesárea actualmente reportadas (incluso son menores que las que se están teniendo en nuestros hospitales de III nivel) ni entre los grupos. Lo realmente importante es cualificar y cuantificar las indicaciones que llevaron a la toma de la decisión ya que, por ejemplo, la desproporción cefalopélvica, el trabajo de parto detenido, las variedades de posición anómalas y otras no tienen relación con el método inductor seleccionado. Para hacer un análisis verdadero con relación al misoprostol y su influencia en las tasas de cesárea debe considerarse probablemente el sufrimiento fetal agudo (SFA) secundario a una hiperdinamia uterina inducida por el uso de la droga. Debe recordarse que la indicación de las prostaglandinas es realizar una madu-

ración del cuello y no establecer todo un trabajo de parto; igualmente debe evaluarse si el sufrimiento se presenta mientras se está bajo efecto del misoprostol o cuando ya se agregó otro agente (oxitocina).

Previamente se vio que la aparición del síndrome de hiperestimulación es muy similar entre los tres medicamentos; igualmente, el sufrimiento fetal agudo como indicación de cesárea es un parámetro importante de evaluación para todos los autores y puede concluirse que no hay diferencia entre ellos ni entre los tres métodos evaluados; es más: No es una causa más frecuente con relación a su ocurrencia en la práctica diaria. Cuando se evalúan los trabajos individualmente se aprecian cifras muy similares de pacientes llevadas a cesárea con diagnóstico de sufrimiento fetal agudo entre las manejadas con misoprostol y su contraparte, sea oxitocina o dinoprostone y cada autor aclara que no encontró significancia estadística; los porcentajes para misoprostol están entre 1.5 y 9.4%, para el dinoprostone entre el 1.4 y 12.9% y para la oxitocina 9.6%. Sánchez Ramos (9) incluso informa que sus resultados con misoprostol son similares a los encontrados por Muller (21) en un estudio reciente sobre oxitocina.

Apgar menor de 7

Es lógico evaluar el efecto sobre el recién nacido de los medicamentos utilizados durante la inducción, el trabajo de parto y el parto. Un Apgar menor de 7 se encontró entre 7.8 y 13.2% de recién nacidos de madres que recibieron misoprostol; entre 6.6 y 9% en las que recibieron dinoprostone y 13.8% cuando se usó oxitocina. No hay reporte de muertes fetales.

Meconio

Su aparición fue evaluada en pocos trabajos; se asoció entre 8 y 27.4% en las que recibieron misoprostol y 10-13.9% cuando se empleó dinoprostone.

Aspiración de meconio

Complicó 0.7-4.4% de los recién nacidos cuyas madres fueron asignadas a recibir misoprostol y 1.5-2.2% cuando se utilizó dinoprostone.

Efectos maternos adversos

El uso de prostaglandinas se ha asociado a efectos como náuseas, dolor abdominal y diarrea. Cuando se usó misoprostol por vía vaginal e independientemente de la dosis (la cual estuvo muy por debajo o como máximo fue igual a la normalmente recomendada para uso sistémico como citoprotector gástrico) los efectos secundarios fueron nulos o mínimos tanto en frecuencia de aparición como en intensidad.

Complicaciones obstétricas

Entre los trabajos que presentan uso en embarazo a término con feto vivo (2,7-11,13-18) únicamente el estudio colombiano (8) informa una ruptura uterina con desgarro de fondo de saco y gran hematoma retroperitoneal que terminó con muerte materna por choque hipovolémico; esta paciente había tenido un parto en vértice espontáneo después de una dosis única de 50 µg. Entre todos los otros trabajos, incluyendo casos con embarazo a término y feto muerto (8-22), de nuevo aparece únicamente una ruptura más en el estudio colombiano: Recibió 4 dosis de 50 µg de misoprostol y luego oxitocina hasta 40 U/min para inducción de óbito fetal; no especifican la edad gestacional. En conclusión, entre 1.062 mujeres con embarazo a término en quienes se ha inducido con misoprostol hay una ruptura uterina atribuible al método.

Comparado con la oxitocina, que ha sido el método tradicional, puede decirse que no existen trabajos prospectivos al respecto; sin embargo, en series retrospectivas se la ha implicado en 4.3 a 12.5% de las rupturas uterinas (23). Solamente se reporta en estos trabajos un caso de aborto (22). La hemorragia posparto se halló entre 0.8 y 2% (2,22).

PREPARACIÓN DE CUELLO PARA EVACUACIÓN UTERINA

Existen reportes que relacionan la incompetencia ístmico cervical y las pérdidas fetales del segundo trimestre con el antecedente de dilatación cervical, principalmente con bujías de Hegar 12 (24). Igualmente, se acepta que el paso forzado de instrumental a través del cérvix aumenta la incidencia de perforaciones uterinas y desgarros cervicales no solamente en el labio traccionado con el tanáculo sino también en el orificio cervical interno en una proporción entre 0.4 y 4% (24,25). La fuerza por encima de la cual aparecen estos daños ha sido cuantificada en 4 kg (24). Recientemente se ha demostrado con estudios histológicos que la dilatación mecánica del cérvix previa a la evacuación uterina induce daños y rupturas en el tejido conectivo cervical (26).

Estudios ya no recientes encontraron que existe máxima resistencia cuando se quiere pasar mecánicamente a 9 mm de dilatación; por lo tanto, si es posible evacuar atraumáticamente por un orificio de 8 mm puede realizarse una dilatación delicada hasta allí y usar una cureta de tal dimensión. Existe la posibilidad que al dilatar por encima de 9 mm lo que se esté realizando realmente sea un desgarro del orificio cervical interno (24).

Si todo esto es cierto, se justifica explorar la utilidad de métodos alternativos a la dilatación mecánica con el fin de prevenir estas complicaciones potenciales. Los estudios evaluados son contradictorios pero en general aceptan como beneficioso el uso de alguna sustancia que ayude a la dilatación previa a la evacuación uterina. Cuando se ha usado misoprostol con este fin se encuentran cifras bajas de aborto completo: 4% (6), 11% (6) y 47% (27).

Bugalho (1) y Ficioglu (28) comparan 200 µg de misoprostol en el fondo de saco vaginal contra placebo y evalúan 6 y 5 horas después respectivamente; concluyen que aunque el número de abortos completos no es muy importante, la medicación, que es barata, fácil de usar y sin efectos secundarios facilita definitivamente el procedimiento y dis-

minuye su duración. En los grupos placebo únicamente 10% de las pacientes están con un orificio de 8 mm mientras que en las de los estudios corresponden al 72.5% y 74% respectivamente.

Platz-Chistensen realizó tres estudios: Uno con dilatación osmótica, el segundo comparando 600 µg de misoprostol por vía oral contra gameprost vaginal y en el último evaluando los mismos 600 µg de misoprostol en periodos de tiempo diferentes. Concluye que la acción de ambas prostaglandinas es igual pero a la vez inferior a la del dilatador osmótico; sirve para nuestra evaluación su conclusión con respecto al misoprostol que no hay mayor beneficio en esperar más de 8-10 horas de aplicado para realizar el procedimiento.

Ninguno de estos estudios reporta rupturas uterinas o efectos secundarios asociados a la droga.

Otros autores en cambio, realizando mediciones objetivas de la resistencia cervical, cuestionan la utilidad del uso de cualquier fármaco o dilatador osmótico ya que no encuentran diferencias medibles en la resistencia en abortos inducidos por debajo de 13 semanas, aun sin importar la edad gestacional o la paridad (30).

Ya hemos establecido que el misoprostol es un deficiente abortivo entendido esto como que es efectivo aquel agente que logra la expulsión completa del producto de la gestación. Teniendo esto en cuenta, se lo ha asociado a otros medicamentos con el fin de aumentar su eficiencia. Es de aclarar que esto se lleva a cabo en sitios donde el aborto es legalmente aceptado.

Una indicación novedosa es su utilización en casos de curetaje difícil por anomalías uterinas congénitas o adquiridas (31) en donde se ha asociado a metotrexate. Se ha logrado aumentar la eficacia cuando se administra una dosis única de metotrexate muscular y 3 a 7 días después se usa misoprostol intravaginal en dosis de 800 µg con lo cual se logran abortos exitosos en 90-96% de los casos (27,32). Igualmente se ha propuesto que es más efectivo si se difiere 7 días de la aplicación del misoprostol (37). Otra combinación que ha muestra-

do bondades ha sido con mifepristone con la cual se han logrado resultados de 85.7 a 100% (6,33).

Cabe insistir en que la aparición de efectos secundarios asociados al misoprostol es baja y no se reporta ningún tipo de complicación obstétrica .

ABORTIVO ILEGAL

El aborto clandestino es un problema de salud pública en muchos países y el misoprostol ha sido uno más de los innumerables métodos empleados para tal fin. Existen informes dramáticos de esta asociación principalmente en Brasil; seguramente en muchos otros países sea similar pero es allí donde se ha intentado cuantificar y evaluar el problema. Hay 2 estudios retrospectivos (34-36) donde al evaluar los métodos empleados por mujeres asistidas a diversos hospitales se encuentra confirmación del uso del misoprostol como agente inductor único o en combinación con otro método en 57 a 74.9% entre 803 y 593 pacientes respectivamente, quedando la posibilidad de que en un 13% y un 6.2% adicionales, respectivamente, haya estado igualmente incriminado.

Aunque la dosis promedio usada ha sido 800 µg por vía vaginal, oral o combinada se encuentran extremos como 16.800 µg (134 tabletas) para una misma paciente. Únicamente el 4% aborta completamente y un 72% lo hace en forma incompleta. Es más, se tuvo como grupo control un número similar de pacientes que asistían a tener su parto y se encontró que un 6% reconoció haber usado misoprostol infructuosamente para terminar el embarazo. La mayoría tenía gestaciones menores de 16 semanas pero hubo casos hasta de 28 semanas. Se apreció que mientras más avanzado el embarazo menos necesidad había de intervención.

Un dato impresionante: De enero de 1989 a agosto de 1992 se vendieron en Brasil 48.9 millones de tabletas de *Cytotec*, con un promedio de 1.111.363 tabletas mensuales. En 1992 se limitó su uso en múltiples estados pasando a ser droga de control especial con estricta formulación médica

como citoprotector gástrico y las ventas cayeron a un promedio de 337.500 tabletas por mes entre enero y agosto de 1992.

Un tópico importante y que debe evaluarse son las complicaciones en el aborto ilegal: La morbilidad entre las usuarias de misoprostol fue sustancialmente menor y menos severa que entre las que usaron métodos invasivos las cuales presentaron más infecciones, requirieron más transfusiones y tuvieron más lesiones mecánicas. Del grupo de 803 abortadoras, hubo 3 muertes entre las 458 que usaron misoprostol, 2 sepsis y una ruptura uterina (34); en el otro grupo de 593 de las cuales 444 usaron misoprostol se presentó un caso de ruptura uterina (35).

PROBLEMAS ASOCIADOS

Teratogenicidad

A pesar de que existen varios reportes aislados que proponen efectos teratogénicos con el uso infructuoso del misoprostol como abortivo (38,39), otros estudios (1,40) no los han encontrado. El fabricante aclara que en estudios realizados con altas dosis no ha podido documentarse tal efecto. Igual situación se presenta con otras prostaglandinas.

Ruptura uterina

Existen múltiples informes de esta complicación con todas las prostaglandinas evaluadas (41-45); sin embargo, en la mayoría de los casos ha existido algún factor favorecedor de la complicación lo que ha servido para ir dando pautas para un uso más seguro. Entre estos factores se encuentra: Generalmente el uso simultáneo o posterior de oxitocina, uso parenteral o intramniótico del preparado y cicatriz uterina previa. «Extraoficialmente» cuando se habla de misoprostol se lo asocia con esta complicación. A través de esta revisión hemos resaltado específicamente los casos documentados en la literatura revisada.

CONCLUSIONES

1. El aborto clandestino es un problema de salud pública por encima de la existencia de cualquier droga que pudiera servir para inducirlo. El uso del misoprostol en estos casos ha demostrado disminución en la morbimortalidad materna.

2. Mientras persista la posibilidad de daño cervical y uterino con la dilatación mecánica, es beneficioso usar drogas que ayuden a disminuirla; si adicionalmente se logra que sean económicas y bien toleradas debe continuarse estudiándolas.

3. El misoprostol ha demostrado objetivamente que mejora los índices de éxito de maduración del cuello disminuyendo la duración tanto de la fase latente como de la activa del trabajo de parto.

4. Se justifica continuar estudiando el misoprostol ya que ofrece ventajas reales sobre otros productos existentes pero es necesario conocer más acerca de su farmacocinética por vía vaginal con el fin de lograr disminuir sus efectos deletéreos sobre el patrón contráctil uterino.

5. La dosis de 25-50 µg ha demostrado tener relativa seguridad con eficacia comparable a la de dosis mayores. Se hace necesario estudiar la frecuencia apropiada de administración.

6. Es probable que la estimulación uterina sea dosis-dependiente y que haya efecto acumulativo, pero ante todo la dosificación para cada paciente debe ser individualizada.

7. No puede continuar demeritándose el valor de la droga por informes de complicaciones inadecuadamente calificadas y no objetivamente cuantificadas. Se debe pasar del comentario al estudio concienzudo y riguroso.

8. Definitivamente no puede seguir siendo una droga indiscriminada e irresponsablemente administrada. Es indispensable que mientras no esté completamente evaluado su comportamiento sea utilizada únicamente bajo el rigor científico de estudios bien controlados.

SUMMARY

MISOPROSTOL USE IN OBSTETRICS

Misoprostol is a synthetic prostaglandin structurally related to prostaglandin E₁. It is mainly used to prevent peptic ulcer disease induced by ingestion of nonsteroidal antiinflammatory agents. However, it has been shown to cause uterine contractions. The purpose of this review is to analyze several published studies dealing with its use in various situations during pregnancy, especially in term gestations with alive fetus, because this could be an effective and unexpensive option if it were also safe.

BIBLIOGRAFÍA

1. BUGALHO A, BIQUE C, ALMEIDA L, BERGSTROM S. Application of vaginal misoprostol before cervical dilatation to facilitate first trimester pregnancy interruption. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 729-731.
2. CHUCK F, HUFFAKER J. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E₂ gel (Prepidil gel): Randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1137-1142.
3. MAGANN E, PERRY K, DOCKERY J, et al. Cervical ripening before medical induction of labor: A comparison of prostaglandin E₂, estradiol and oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1702-1708.
4. GIANOPOULOS G, JACKSON K, KRENTSER J, TULCHINSKY D. Prostaglandin E and F_{2α} receptors in human myometrium during the menstrual cycle and in pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 904-910.
5. KEIRSE M. Prostaglandins in preinduction of cervical ripening: Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993; 38: 89-100.
6. NORMAN J, THONG K, BARD D. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991; 338: 1233-1236.
7. MARGULIES M, CAMPOS G, VOTO LS. Misoprostol to induce labor. (Letter) *Lancet* 1992; 339: 64.
8. ARENAS Y. La inducción del parto con prostaglandina E₁ intracervical. Experiencias realizadas en el Hospital Universitario San Rafael de Tunja. *Rev Col Obstet Ginecol* 1993; 44: 201-210.
9. SÁNCHEZ-RAMOS L, KAUNITZ A, DEL VALLE G, et al. Labor induction with the prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin: A randomized trial. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 332-336.

10. FLETCHER H, MITCHEL S, FREDERICK J, SIMEON D, BROWN D. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 244-247.
11. SÁNCHEZ-RAMOS L, CHEN A, et al. Premature rupture of membranes at term: Induction of labor with intravaginal misoprostol tablets (PGE₁) or intravenous oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 380.
12. SÁNCHEZ-RAMOS L, FLETCHER M. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor inducing agentes. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 799-780.
13. WING D, JONES M, RAHALL A, GOODWUIN M, PAUL R. A comparison of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for preinduction of cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1804-1810.
14. WING D, RAHALL A, JONES M, GOODWIN M, PAUL R. Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1811-1816.
15. VARAKLIS K, GUMINA R, STUBBLEFIELD P. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and intracervical prostaglandin E₂ gel for induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 541-544.
16. BUGNON A, PANIAGUA AE, POSTIGLIONE G, LAUDIZÁBAL L. Inducción del trabajo de parto con misoprostol. *Ginecol Obst Mex* 1994; 62: 404-414.
17. ESCALANTE G, RIBAS D, MAYA R, SÁNCHEZ L, PEÑA C. Misoprostol intracervical versus vaginal: Características clínicas en la inducción del parto. *Rev Costarric Cienc Med* 1993; 14: 43-50.
18. CÁRCAMO M, MALDONADO J, NAVARRO L. Misoprostol para maduración cervical e inducción de trabajo de parto. *Rev Med Hondur* 1994; 62: 6-11.
19. BRINDLEY B, SOKOL R. Induction and augmentation of labor: Basis and methods of current practice. *Obstet Gynecol Surv* 1988; 43: 730-743.
20. LARSON J, RAYBURN W, TURNBULL G, et al. Effects of intracervical prostaglandin E₂ on fetal heart rate and uterine activity patterns in the presence of oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1166-1170.
21. MULLER P, STUBBS T, LAURENTS S. A prospective randomized clinical trial comparing two oxytocin induction protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 373-381.
22. BUGHALO A, BLIQUE C, MACHUNGO F, BERGSTROM S. Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 194-198.
23. NUGENT C. Induction of labor. In: SCIARRA J. *Gynecology and Obstetrics*. Vol 2, Philadelphia, J.B Lippincott. 1992: 1-5.
24. HULKA J, LEFLER H, ANGLONE A, LACHEMBRUCH P. A new electronic force monitor to measure factors influencing cervical dilatation for vacuum curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 166-173.
25. WELCH C, MACPHERSON M, JOHNSON I, NICOLAIDES K, FILSHIE G. Preoperative dilatation of the first-trimester cervix: A comparison between Lamicel and 16,16-dimethyl-trans A₂ prostaglandin E₁ methyl ester pessaries. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 400-402.
26. MOLLIN A. Risk of damage to the cervix by dilatation for first trimester induced abortion by suction aspiration. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35: 152-154.
27. CREININ M, WIHINGHOFF E. Methotrexate and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion. A randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1190-1195.
28. FICICIOGLU C, TASDEMIR M, TASDEMIR S. Effect of vaginal misoprostol application for cervical softening in pregnancy interruption before ten weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 54-56.
29. PLAT-CHRISTENSEN J, NIELSEN S, HAMBERGER L. Is misoprostol the drug of choice for induced cervical ripening in early pregnancy termination? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 809-812.
30. HULCA J, CHEPKO M. Vaginal prostaglandin E₁ analogue (ONO-802) to soften the cervix in first trimester abortion. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 57-60.
31. SCHAFF E, WORTMAN M, EISINGER S, FRANCKKUS P. Methotrexate and misoprostol when surgical abortion fails. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 450-452.
32. HAUSKNECHT R. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med* 1995; 333: 537-540.
33. PEYRON R, AUBENY E, TARGOSZ V, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (Ru 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993; 328: 1509-1513.
34. COSTA S, VESSEY M. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 1993; 341: 1258-1261.
35. LUNA H, TEXEIRA A, SANTOS A, et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet* 1993; 341: 1261-1263.
36. Editorial. Misoprostol and legal medical abortion. *Lancet* 1991; 338: 1241-1242.
37. CREININ M, VITTINGOFF E, GALBRAIT S, KLAISE C. A randomized trial comparing misoprostol three and seven days after methotrexate for early abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1578-1584.
38. SCHONHOFER P. Brazil: misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *Lancet* 1991; 337: 1534-1535.
39. FONSECA W, CAUTO A, BASTOS F, LUNA M. Misoprostol and congenital malformations. *Lancet* 1991; 338: 56.
40. SCHULER L, ASHTON L, SANSEVERINO M. Teratogenicity of misoprostol. *Lancet* 1992; 339: 437.
41. FRASER I, MACKENZIE IZ, HILLER K. Complications of prostaglandin induced abortion. *Br Med J* 1974; 5941: 404-405.
42. SMITH A. Rupture of uterus during prostaglandin induced abortion. *Br Med J* 1975; 5951: 205.
43. TRAUB A, KITCHIE J. Rupture of the uterus during prostaglandin-induced abortion. *Br Med J* 1979; 2: 496.

44. CLAMAN P, CARPENTER R, REITER A. Uterine rupture with the use of vaginal prostaglandin E₂ for induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 889-890.

45. KELLER F, JOYCE T. Uterine rupture associated with the use of vaginal prostaglandin E₂ suppositories. *Can Anaesth Soc J* 1984; 34: 80-82.

46. MIRIANI-NETO C, DELBIN A, VAL JUNIOR R. Padrao tocográfico desencadeado pelo misoprostol. *Rev Paul Med* 1988; 106: 205-208.
