

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Misoprostol en ginecología y obstetricia

Mario Hidalgo R, Patricio Narváez B, Sócrates Aedo M.

RESUMEN

Misoprostol es un análogo sintético de las prostaglandinas utilizado en la prevención de úlceras gástricas, ha adquirido gran relevancia en la obstetricia y ginecología por lo que se propone la siguiente revisión para aportar una actualización clínica del tema, basado en las guías internacionales disponibles.

Palabras clave: Misoprostol, prostaglandina, embarazo.

SUMMARY

Misoprostol is a semisynthetic analog of prostaglandin used for the prevention of gastric ulcers, has acquired great importance in obstetrics and gynecology at the next review aims to provide an updated clinical topic, based on international guidelines available.

Key words: Misoprostol, prostaglandin, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina (PG) E₁, que actualmente el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) permite su uso como protector para úlceras gástricas provocadas por antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Sin embargo, en todos los centros hospitalarios de nuestro país se emplea en el ámbito de

la ginecología y obstetricia dada su capacidad de inducir contracciones uterinas y de generar modificaciones cervicales, dando cabida a un manejo seguro y eficiente cuando se emplea bajo indicaciones pertinentes, en la atención de la salud sexual y reproductiva de la mujer¹⁻⁷.

Varias organizaciones avalan su uso: Federación Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia (FIGO),

Departamento de Obstetricia y Ginecología Campus Oriente de Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia: Dr. Mario Hidalgo R. Av. Las Torres 5100 Peñalolén, Santiago. Chile. E mail: m.hidalgo.roco@gmail.com

Federación Latinoamericana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FLASOG), Organización Mundial de la Salud (OMS), Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología (SOCHOG)²⁻⁷. Todas ellas establecen claramente sus indicaciones y formas de uso de este fármaco.

FARMACOLOGÍA DEL MISOPROSTOL

Misoprostol es un análogo sintético de la PGE₁, comercializado por primera vez en 1980 para el tratamiento de la gastropatía por AINES¹. Las prostaglandinas corresponden a ácidos grasos monocarboxílicos insaturados de 20 carbonos, que se originan del ácido araquidónico y que están formados por 2 cadenas y 1 anillo de 5 carbonos. Se diferencian solamente por cambios menores en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas. Sus receptores son constitutivos y se encuentran en casi todas las células del organismo².

Misoprostol se constituye por partes equivalentes de 2 isómeros, difiriendo estructuralmente de la PGE₁ por la presencia de un éster de metilo en C-1, un grupo de etilo en C-16 y un grupo de hidroxilo en C-16 en lugar de C-15. El éster de metilo en C-1 incrementa el poder de inhibir las secreciones gástricas y mejora la duración de la acción del misoprostol, mientras que el movimiento del grupo de hidroxilo de C-15 a C-16 y la agregación de un grupo de metilo en C-16 mejoran la actividad vía oral, aumentando la duración de su acción y mejorando el perfil de seguridad del fármaco.

Sus efectos sobre el músculo y cuello uterino los ejerce mediante receptores EP₁ y EP₂. En el músculo uterino inhibe el secuestro de calcio por la ATPasa dependiente del calcio en el retículo endoplásmico y de esta forma aumenta la concentración de calcio citosólico; un proceso que lleva a la activación de la linasa de cadena ligera de la miosina, a la fosforilación de la miosina y a la interacción de la miosina y la actina³. Por otro lado las modificaciones anatómicas y funcionales del cérvix se logran disminuyendo el colágeno total, incrementando la solubilidad del mismo, aumenta la acción colagenolítica, induce metaloproteinasas y mediadores inflamatorios.

Se han estudiado 5 formas de administración con dosis de 400 microgramos a saber: oral, bucal, sublingual, rectal y vaginal⁶.

a) Oral: Absorción rápida y eficiente logrando una biodisponibilidad de hasta 88%. Posee metabolismo de primer paso a nivel hepático, eliminación vía urinaria en 74% y fecal en 15%. Los niveles más altos de concentración plasmática se logran entre 12 y 60 minutos después de la toma y la más baja a los 120

minutos. La vida media del ácido misoprostólico es de 20 a 40 minutos. El máximo nivel terapéutico lo alcanza a los 26 minutos después de su administración.

- b) Vaginal: La biodisponibilidad es 3 veces mayor que por vía oral. Su absorción se favorece al humedecer el medicamento, permaneciendo niveles séricos más altos por esta vía. La concentración máxima se obtiene a los 60 a 120 minutos después de la administración y la mínima a las 6 horas.
- c) Sublingual: Su absorción es muy rápida logrando aumento del tono uterino a los 10 minutos. Su curva es similar a la vía oral, pero con niveles séricos más altos.
- d) Rectal: Muy efectivo en cuanto a su absorción. Comportamiento farmacocinético similar a la vía vaginal, con una máxima concentración a los 20 a 40 minutos y la mínima a las 4 horas.
- e) Bucal: Presenta menores niveles plasmáticos que los administrados por vía sublingual. El *peak* sérico se alcanza a los 60 minutos.

USO MISOPROSTOL EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

La evidencia científica, plantea que el misoprostol es un fármaco útil en el tratamiento de aborto retenido y de feto muerto *in útero*; y en profilaxis y tratamiento de hemorragia posparto. Con evidencia de nivel II se encuentra la utilización del misoprostol para la inducción de parto a término y pretérmino (Declaración de la SOCHOG 2013)⁷.

La FDA (*Food and Drug Administration*), tiene registrado el producto no necesariamente para fines obstétricos. Sin embargo, establece un acápite respecto a la indicación de medicamentos fuera del uso aprobado y señala: "La buena práctica médica y el mejor interés de los pacientes requiere que los médicos utilicen drogas... legalmente disponibles de acuerdo a sus conocimientos y al mejor juicio. Si un médico usa una droga con una indicación diferente de aquella para la cual la droga fue aprobada, él está obligado a estar muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas, además de mantener un registro del uso del producto y de sus efectos".

La FDA aprueba su uso el año 2003. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud^{4,5} y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)^{3,6}, recomiendan su inclusión como parte de los medicamentos esenciales de uso ginecoobstétrico.

En obstetricia su uso estaría dado para: a) Inducción de parto vaginal en feto vivo con malas condi-

ciones obstétricas, b) Inducción de parto vaginal en feto muerto, c) Aborto retenido y d) Hemorragia posparto.

En ginecología, el misoprostol podría ser usado en casos de necesidad de permeabilizar el cuello uterino para acceder a cavidad uterina ya sea en histeroscopia, biopsia endometrial, inserción y retiro dispositivo intrauterino. Su uso estaría mayormente indicado en condiciones que puedan dificultar la permeabilización del cuello uterino como nuliparidad, estenosis cervical, cérvix con orificio externo puntiforme y cerrado. Los beneficios reportados en su uso ginecológico incluyen para procedimientos de permeabilización cuello uterino, la reducción del dolor, riesgo perforación uterina, disminución de posibilidades de evacuación uterina incompleta, prevención de hemorragia intra o posprocedimiento y reducción de desgarros cervicales y tiempo anestésico procedimiento.

La Tabla 1 expone las indicaciones, dosis, vías de administración y nivel de evidencia para el uso de misoprostol. Estas recomendaciones han sido elaboradas por

la FIGO en diciembre de 2012^{3,6} y revalidadas por la Organización Mundial de la Salud en sus recomendaciones 2013³, siendo adaptadas por la SOCHOG en marzo 2013⁷ (Tabla 1).

CONCLUSIONES

Misoprostol ha resultado ser seguro y efectivo, siempre y cuando se use con adecuado juicio clínico y a indicaciones pertinentes. Las distintas vías de administración permiten su uso para distintos ámbitos gineco-obstétricos.

En base a los antecedentes y el reconocimiento de las principales organizaciones internacionales como parte de los medicamentos esenciales en ginecología y obstetricia que avalan la seguridad de misoprostol, se hace indispensable autorizar y legalizar el uso de este fármaco en nuestro país. Por esta razón, hay que defender su uso y enmarcarlo dentro del empleo hospitalario y acorde a protocolos de manejo, impidiendo de esta forma la comercialización clandestina del producto.

Tabla 1. Las indicaciones, dosis, vías de administración y nivel de evidencia para el uso de misoprostol. Adaptado desde recomendaciones de instituciones internacionales³⁻⁷

Indicación	Dosis y vía de administración
Aborto retenido*	800 ug vía vaginal o 600 ug vía sublingual cada 3 horas (máximo 2 dosis)
Aborto incompleto*	400 ug vía sublingual o 600 ug vía oral dosis única
Feto muerto <i>in útero</i> *	13 a 17 semanas 200 ug vía vaginal cada 6 horas 18 a 26 semanas 100 ug vía vaginal cada 6 horas
Inducción de parto**	Tercer trimestre 25 ug vía vaginal cada 6 horas o 25 ug vía oral cada 2 horas 25 ug vía vaginal cada 6 horas o 25 ug vía oral cada 2 horas
Prevención de hemorragia posparto*	600 ug vía oral, dosis única
Tratamiento de hemorragia posparto*	800 ug vía sublingual, dosis única
Premedicación en ginecología	400 ug vía oral o vaginal 3 horas antes, dosis única

ug: microgramos; *Nivel evidencia I-A; **Nivel evidencia II-B.

BIBLIOGRAFÍA

1. BISWAS J, CHAUDHURI P, MANDAL A, BANDYOPADHYAY SN, DASGUPTA S, PAL A. Effect of a single preoperative dose of sublingual misoprostol on intraoperative blood loss during total abdominal hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 122(3): 244-7.
2. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Committee Opinion No. 427: Misoprostol for post abortion care. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt1): 465-8.
3. FIGO, Misoprostol: dosis recomendadas 2012, actualización FIGO. Disponible en <http://www.figo.org/>. (Consultado 7 de diciembre de 2013).
4. OMS. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems, second edition 2012.132p. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth> (consultado el 7 de diciembre de 2013).

5. TANG J, KAPP N, DRAGOMAN M, DE SOUZA JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121(2): 186-9.
6. Uso de Misoprostol en Ginecología y Obstetricia por Hoover Canaval "et al". 3ª ed. Panamá, FLASOG, 2013. 102p. Disponible en: www.femecog.org.m. (Consultado el 7 de diciembre de 2013).
7. MUÑOZ H. Carta de Presidente SOCHOG a Presidente de Colegio Médico, Marzo, 2013.