

Volumen 21

Número 4

Junio 2005

# Outlook

## Uso del misoprostol en obstetricia y ginecología

Disminuir la mortalidad materna es un objetivo de salud primordial en gran parte de los países en desarrollo. El quinto de los Objetivos de desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas se centra en reducir en tres cuartas partes las tasas de mortalidad materna para el año 2015. No obstante, en muchas comunidades de escasos recursos, las intervenciones recomendadas para reducir estas tasas no están disponibles ni son económicamente accesibles. Aumentar el acceso al misoprostol en estas comunidades podría jugar un importante papel. El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E<sub>1</sub> que se usa para una variedad de indicaciones obstétricas y ginecológicas.

En 1988, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos aprobó el uso del misoprostol con el nombre comercial de Cytotec® para prevenir la úlcera gástrica en pacientes con uso prolongado de drogas antiinflamatorias no-esteroidales. Debido a que el misoprostol afecta tanto al útero como al tracto gastrointestinal, el fabricante estadounidense advierte respecto del uso de esta droga por parte de mujeres embarazadas.<sup>1</sup>

Desde que se conocieron los efectos de esta droga, los investigadores de todo el mundo han mostrado un gran interés por comprender los posibles usos del misoprostol en las áreas de obstetricia y ginecología.<sup>2</sup> Se ha establecido que el misoprostol complementa eficazmente los regímenes

de aborto médico en base a mifepristona, y se están llevando a cabo estudios sobre la eficacia y limitaciones al ser usado solo en casos de aborto médico. Resulta igualmente importante que los investigadores estén evaluando el uso del misoprostol para otras indicaciones en obstetricia y ginecología, como son la maduración cervical, inducción del trabajo de parto, prevención y tratamiento de la hemorragia postparto, y cuidados postaborto. Si bien en la mayoría de los países el uso del misoprostol no ha sido aprobado para estas indicaciones, se utiliza regularmente en obstetricia y ginecología.<sup>3,4</sup>

El propósito de este número de *Outlook* es proporcionar información precisa y basada en la evidencia sobre el uso del misoprostol en la práctica obstétrica y ginecológica. No debe interpretarse como una recomendación o respaldo al uso del misoprostol para indicaciones distintas a las aprobadas por las autoridades sanitarias.

### Antecedentes

Desde fines de la década de los 80, cientos de estudios han respaldado el uso del misoprostol para diversas indicaciones obstétricas y ginecológicas (ver Tabla 1).<sup>3-5</sup> Muchos de estos estudios se han centrado en el papel que podría tener el misoprostol en aquellas regiones donde no se puede acceder a las intervenciones aprobadas.

### Beneficios para las comunidades de escasos recursos

Muchas drogas uterotónicas tradicionalmente usadas para inducir el trabajo de parto o prevenir o manejar la hemorragia postparto —como la oxitocina u otras prostaglandinas— sólo pueden ser almacenadas a temperatura ambiente durante un par de meses o deben ser refrigeradas. Asimismo, a menudo su administración suele ser inyectable. Por el contrario, las tabletas de misoprostol producidas bajo condiciones de fabricación de alta calidad tienen una vida útil de varios años si se las mantiene a temperatura ambiente y dentro de sus empaques individuales de aluminio (blíster), que evitan el contacto con el aire. Esta característica podría facilitar su uso en comunidades de escasos recursos.

Con un precio promedio de venta al por mayor entre US\$1,20 y US\$1,46 por una tableta de 200 mcg en Estados Unidos<sup>6</sup> y entre US\$0,33 y US\$0,55 en algunos países en desarrollo,<sup>7,8</sup> el misoprostol resulta menos costoso que otras drogas uterotónicas para ciertos usos. Un estudio realizado

### En este número

- Antecedentes
- Uso durante el trabajo de parto y el parto
- Inducción o manejo del aborto
- Seguridad
- Implicancias para la investigación y la práctica

**Tabla 1. Estado de las investigaciones actuales sobre el misoprostol**

Indicaciones para las que existe evidencia bien establecida	Indicaciones para las que existe buena evidencia*	Indicaciones para las que existe evidencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupción del embarazo de primer y segundo trimestre con misoprostol en combinación con mifepristona o metotrexato.</li> <li>• Maduración cervical antes de la interrupción quirúrgica durante el primer trimestre.</li> <li>• Inducción del trabajo de parto con feto viable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupción del embarazo de primer y segundo trimestre con misoprostol solo.</li> <li>• Manejo del aborto espontáneo y del aborto incompleto.</li> <li>• Inducción del trabajo de parto por muerte fetal intrauterina.</li> <li>• Prevención y tratamiento de la hemorragia postparto.</li> <li>• Maduración cervical antes de la histeroscopia y de otros procedimientos ginecológicos que requieren acceder a la cavidad uterina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maduración cervical antes de la dilatación y evacuación de segundo y tercer trimestre.</li> <li>• Ablandamiento del cuello uterino para facilitar inserción del DIU, biopsia endometrial o inseminación intrauterina.</li> </ul>

\*Incluye al menos un estudio publicado, aleatorizado y controlado.

Fuente: Adaptado de Shannon and Winikoff 2004.<sup>4</sup>

en Uganda sobre la inducción del trabajo de parto en mujeres que presentaron muerte fetal intrauterina, reveló que el costo promedio del tratamiento con misoprostol por vía vaginal fue de US\$0,65, en comparación con los US\$7,86 del tratamiento con oxitocina por vía intravenosa.<sup>9</sup> No obstante, en el caso de la prevención de la hemorragia postparto, a menudo se puede adquirir 10 IU de oxitocina y una jeringa desechable por menos de US\$0,20, lo que representa un menor costo en comparación con el régimen de misoprostol.

### Aspectos normativos

Cytotec es la marca de misoprostol registrada más ampliamente. Cytotec fue comercializado por GD Searle & Company desde 1988 a 2000 y actualmente está siendo comercializado por Pfizer Inc. Otros nombres comerciales de este producto son: Cityl (Colombia), Cyprostol (Austria), Cytolog (India), Gastotec (Corea), Gastrul (Indonesia), Gymiso (Francia), Misel (Corea), Misoprost (India), Prostokos (Brasil), U-Miso (Taiwán), Vagiprost (Egipto), y Zitotec (India).

En Estados Unidos, Cytotec está aprobado para una indicación: reducir el riesgo de úlcera gástrica ocasionado por el uso regular de drogas antiinflamatorias no-esteroidales. En la mayoría de los países, el misoprostol no cuenta con aprobación para ser usado en indicaciones obstétricas o ginecológicas. Constituyen excepciones notables Brasil, Egipto y Francia. En Brasil, Prostokos<sup>®</sup> está aprobado para la inducción

del trabajo de parto con feto viable, para la evacuación uterina después de la muerte del feto, y para la interrupción legal del embarazo. Prostokos se encuentra disponible en formulaciones de 25 mcg que se venden a los hospitales; en 2004 se aprobaron formulaciones de 100 mcg y 200 mcg y se espera que pronto estén disponibles para los hospitales.<sup>10,11</sup> En Egipto, Vagiprost<sup>®</sup> está aprobado en una formulación de 25 mcg para la inducción del trabajo de parto.<sup>12</sup> En Francia, Gymiso<sup>®</sup> está aprobado en una formulación de 200 mcg para la interrupción médica del embarazo temprano (menos de 49 días de amenorrea) en combinación con mifepristona.

En aquellos países donde el misoprostol está aprobado sólo para prevenir la úlcera gástrica, no se permite su uso para indicaciones obstétricas o ginecológicas (ver cuadro, página 4).

### Disponibilidad

A pesar de que la disponibilidad del fármaco varía de acuerdo a la logística de suministro, a las prácticas relacionadas con la prescripción de drogas y a los aspectos normativos, el misoprostol está registrado en más de 80 países (ver Figura 1, página 5). La mayoría de los países de América y Asia tiene acceso a esta droga, pero no ocurre lo mismo en muchos países africanos.

Es probable que el acceso al misoprostol se vea restringido conforme a la percepción de sus usos por parte de las autoridades locales. En Brasil, por ejemplo, el Ministerio de Salud hizo más estricta la normativa para

restringir el uso del misoprostol como abortivo. Varios estados promulgaron restricciones adicionales; en el estado de Ceara, los funcionarios emitieron una prohibición absoluta.<sup>13</sup> En Tailandia, los funcionarios restringieron el acceso al misoprostol en el año 2000 debido a inquietudes relacionadas con su uso como abortivo entre las adolescentes.<sup>14</sup>

### Administración

Las tabletas de Cytotec están formuladas para uso oral. Estudios realizados sobre regímenes de misoprostol para usos obstétricos y ginecológicos han probado diversas vías de administración: oral, vaginal, sublingual, bucal y rectal. La vía de administración más eficaz dependerá de la indicación para la cual se están usando las tabletas de misoprostol.

Tanto la administración vaginal como oral parecen ser eficaces para el tratamiento del aborto incompleto.<sup>15</sup> En el caso de ambas vías de administración, es posible que se necesite más de una dosis. Por lo general, la administración por vía vaginal permite un mayor intervalo de tiempo entre las dosis<sup>16</sup> y parece ser más eficaz para la maduración cervical y la inducción del aborto que la administración oral.<sup>17,18</sup> Al evaluar la administración vaginal, los científicos han investigado los efectos de humedecer las tabletas con agua o solución salina antes de la inserción. Algunos estudios han revelado que al humedecer las tabletas se alcanzan mayores niveles plasmáticos en comparación con la misma dosis administrada sin

agua,<sup>19</sup> aunque no se ha demostrado que el hecho de humedecer las tabletas tenga un efecto importante sobre los resultados clínicos.<sup>20</sup>

La administración sublingual, en que las tabletas se ubican bajo la lengua, resulta prometedora para indicaciones como la maduración cervical y el aborto médico durante el primer trimestre.<sup>19,21,22</sup> La administración bucal, en que las tabletas se colocan en la parte interna de la mejilla, ha mostrado ser eficaz para la maduración cervical y como parte de los regímenes de aborto con mifepristona; no obstante, estudios sobre la administración bucal para maduración cervical indican una mayor incidencia de efectos secundarios (por ejemplo, taquicardia, es decir, la frecuencia anormal de los latidos cardíacos) que con la administración por vía vaginal.<sup>23</sup> En estudios sobre el tratamiento de la hemorragia postparto con misoprostol, la administración rectal ha demostrado ser eficaz.<sup>24,25</sup>

### Dosis

A medida que la gestación avanza, el útero se torna más sensible a los agentes uteróticos. Las dosis de misoprostol, por lo tanto, varían de acuerdo al tiempo de gestación y a la indicación para la cual se use. Dependiendo de la aplicación, las dosis pueden consistir en varias tabletas de misoprostol y es posible que sea necesario dosis repetidas.

### Uso durante el trabajo de parto y el parto

El misoprostol es eficaz en la inducción del trabajo de parto y se usa comúnmente con este propósito en los países industrializados. Su eficacia para prevenir o tratar la hemorragia postparto es menos clara.

### Inducción del trabajo de parto

Diversos estudios han indicado que dosis bajas —por ejemplo, 25 mcg— de misoprostol administradas por vía vaginal son más eficaces para inducir el parto que la oxitocina o la dinoprostona.<sup>26-29</sup> Si bien un meta-análisis realizado el 2002 reveló que, en comparación con las dosis de 25 mcg, las dosis de 50 mcg de misoprostol administradas por vía vaginal se asociaron a un período más corto entre su administración y el parto vaginal, con una proporción mayor de partos dentro de las 24 horas posteriores, y con una menor necesidad de aumentar la dosis de oxitocina, la dosis más alta se asoció a una mayor frecuencia de taquicardia y síndrome de hiperestimulación.<sup>30</sup> Se han informado casos de dehiscencia de cicatriz uterina previa y ruptura uterina tras

la administración de misoprostol para la inducción del trabajo de parto. (Ver “Seguridad” en la página 5.)

### Prevención y tratamiento de la hemorragia postparto

La hemorragia postparto da cuenta del 25% de la mortalidad materna en algunas partes del mundo.<sup>31</sup> Algunos estudios han demostrado la eficacia de los regímenes de misoprostol oral y rectal para la prevención<sup>32</sup> y el tratamiento<sup>24</sup> de la hemorragia postparto.

A diferencia de lo que sucede con otros productos como la Syntometrine® (una combinación de oxitocina y ergometrina), que se utiliza regularmente para prevenir la hemorragia postparto en los países industrializados, el misoprostol no está contraindicado para las mujeres con hipertensión.<sup>32</sup>

En el mayor estudio que se ha realizado a la fecha sobre el uso de misoprostol para la prevención de la hemorragia postparto, los investigadores descubrieron que, de las más de 18.000 mujeres que fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos de tratamiento, el 4% de aquellas que recibieron 600 mcg de misoprostol inmediatamente después del parto presentaron una pérdida de sangre de 1.000 mL o más, en comparación con el 3% de aquellas mujeres a las que se les administró 10 IU de oxitocina.<sup>33</sup> Estos resultados indican que es preferible el uso de oxitocina en lugar de misoprostol para la prevención de la hemorragia postparto y que podría salvar considerablemente más vidas. No obstante, algunos investigadores han notado que el misoprostol constituye una importante opción de respaldo en comunidades

donde la oxitocina no está disponible o donde no se pueden garantizar condiciones de almacenamiento adecuadas ni una práctica segura para administrar drogas inyectables.<sup>34,35</sup>

En Indonesia, investigadores evaluaron la distribución comunitaria y el uso del misoprostol. Luego de sesiones de consejería persona a persona en que se instruyó a las mujeres embarazadas a tomar 600 mcg de misoprostol después del parto, 999 mujeres tomaron la droga para prevenir la hemorragia postparto. Médicos y matronas atendieron sólo un 40% de los nacimientos, por lo que muchas mujeres dieron a luz sin ayuda y tomaron misoprostol de manera autodirigida. Si las comparamos con mujeres de un área de control donde no había acceso al misoprostol, un menor porcentaje de mujeres del área de intervención percibió un sangrado excesivo después del parto o debieron ser derivadas de emergencia a causa de la hemorragia postparto, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.<sup>8</sup>

Existe escasa información sobre el uso del misoprostol para el tratamiento de la hemorragia postparto. En un estudio realizado con 14 mujeres que presentaron hemorragia postparto que no se detuvo con oxitocina ni con ergometrina, los investigadores descubrieron que una dosis de 1.000 mcg de misoprostol administrado por vía rectal controlaba la hemorragia y producía una contracción uterina sostenida al cabo de 3 minutos.<sup>24</sup> Es necesario realizar más estudios sobre la eficacia del misoprostol para estas indicaciones.

## ¿Qué son las drogas uterotónicas?

Las drogas uterotónicas son sustancias que hacen que el útero se contraiga. Son especialmente útiles para inducir o estimular el trabajo de parto, disminuir la pérdida de sangre después del parto, y estimular la contractilidad uterina para inducir el aborto en el primer o segundo trimestre.

La droga uterotónica más comúnmente usada es una forma sintética de la hormona natural oxitocina. La oxitocina se encuentra en productos como Pitocin® y Syntocinon®. Las drogas oxitóticas provocan contracciones de la musculatura lisa del útero, acelerando el parto o aminorando la pérdida de sangre después del parto.

Compuestos derivados del ergot, otra clase de drogas uterotónicas, son usados para controlar la hemorragia postparto y para ayudar al útero a volver a su tamaño normal luego del parto. La preparación a base de ergot que se utiliza hoy se llama Methergine®.

Las prostaglandinas, que también tienen propiedades uterotónicas, se presentan de manera natural en los ácidos grasos que se encuentran en el útero, en los fluidos menstruales y amnióticos. Las prostaglandinas tienen un efecto local y son metabolizadas rápidamente. Entre las prostaglandinas que se utilizan para la salud de la mujer se incluyen análogos de la E<sub>1</sub> como el misoprostol y gemeprost, análogos de la E<sub>2</sub> como la dinoprostona, y análogos de F<sub>2</sub>-alfa como dinoprost y carboprost. Las prostaglandinas podrían ser usadas como parte de los regímenes de aborto médico junto con mifepristona y para la maduración cervical.<sup>36</sup>

## Uso de drogas para indicaciones distintas a las aprobadas

La aprobación de nuevas drogas por parte de las autoridades sanitarias implica costos considerables, años de investigación clínica y esfuerzos para minimizar las responsabilidades contingentes sobre el producto. Por lo tanto, los fabricantes generalmente centran sus esfuerzos de investigación y desarrollo en un uso potencial de una droga. Una vez que se ha comprobado que una droga es segura y eficaz y ha sido registrada para una indicación, médicos bien informados podrían usar la droga para otras indicaciones.

El uso de las drogas para indicaciones distintas a las aprobadas es común. Como explica la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, “La buena práctica médica y el mejor interés del paciente requieren que los médicos utilicen drogas, productos biológicos y dispositivos legalmente disponibles aplicando siempre su mejor conocimiento y juicio clínico. Si los médicos usan un producto para una indicación que no está aprobada en su rotulación, tienen la responsabilidad de informarse bien acerca del producto, utilizarlo en base a fundamentos científicos sólidos y a evidencia médica válida, y mantener registros del uso del producto y de sus efectos”.<sup>37</sup>

## Inducción o manejo del aborto

Los proveedores de salud usan el misoprostol para manejar el aborto incompleto, dilatar el cuello uterino antes del aborto quirúrgico, y para inducir el aborto de primer y segundo trimestre. Además, algunas mujeres han usado el misoprostol para provocarse ellas mismas un aborto.

El uso del misoprostol para estas indicaciones parece ser aceptado por las mujeres. En un estudio acerca del tratamiento del aborto incompleto, aproximadamente el 90% de las mujeres que recibieron misoprostol consideró que los efectos secundarios eran tolerables.<sup>38</sup> En un estudio con 720 mujeres que recibieron misoprostol para inducir el aborto temprano, el 74% tuvo una “muy buena opinión” sobre el método, el 21% tuvo una “buena opinión” y el 2% no opinó.<sup>39</sup>

## Tratamiento del aborto incompleto

Los regímenes de misoprostol pueden ser usados para inducir —y en algunos casos completar— la evacuación del producto de la concepción retenido en el caso de mujeres que presentan un aborto incompleto. Algunos estudios han revelado que la administración por vía vaginal es más eficaz que la administración oral para el tratamiento del aborto espontáneo,<sup>18,40</sup> mientras que otros han indicado que tanto el régimen oral como el vaginal son eficaces.<sup>41</sup> En un estudio llevado a cabo en Vietnam en el que participaron 200 mujeres con aborto retenido (es decir, embarazos no viables, asintomáticos), el 89% de las mujeres que recibieron misoprostol por vía oral y el 92% de las que recibieron misoprostol por vía vaginal no requirieron intervención quirúrgica, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El tiempo promedio de expulsión fue considerablemente menor entre las mujeres que recibieron misoprostol por vía vaginal.<sup>15</sup>

En un estudio aleatorizado llevado a cabo en Hong Kong con mujeres que experimentaron aborto espontáneo, los investigadores compararon el uso de misoprostol con el manejo expectante (es decir, monitorear a las mujeres sin tratamiento a fin de determinar si se completará el aborto). Luego de 5 días, las mujeres que recibieron 400 mcg de misoprostol por vía vaginal en los días 1, 3 y 5 mostraron una tasa considerablemente mayor de aborto completo que las mujeres del grupo de manejo expectante (83,3% frente a 48,3%, respectivamente).<sup>20</sup> En Tailandia, un estudio aleatorizado evaluó el uso de una o dos dosis de 600 mcg de misoprostol entre mujeres que presentaron un aborto incompleto. El tratamiento con misoprostol resultó en aborto completo en aproximadamente el 66% y el 70% de las mujeres, respectivamente.<sup>38</sup>

## Maduración cervical previa al aborto

La dilatación mecánica del cuello del útero antes de un aborto quirúrgico puede traer consigo complicaciones como la perforación uterina y el desgarro del cuello uterino.<sup>42</sup> Los regímenes de 400 mcg misoprostol administrado por vía vaginal 3 horas antes del vaciamiento del útero son eficaces para la maduración cervical, logrando una dilatación de al menos 8 milímetros previa a un aborto de primer trimestre.<sup>43,44</sup> Los regímenes orales de 200 a 400 mcg también han demostrado ser eficaces y aceptables para las mujeres.<sup>45,46</sup> La investigación ha revelado que la administración sublingual

de 400 mcg de misoprostol podría ser más eficaz que la administración por vía vaginal, a pesar de que la administración sublingual está asociada a una mayor incidencia de escalofríos<sup>47</sup> y parece ser menos aceptada por las mujeres.<sup>48</sup>

## Interrupción del embarazo

La eficacia del misoprostol como complemento de la mifepristona para el aborto médico ha sido bien establecida.<sup>14</sup> En aquellos lugares en que el régimen recomendado de misoprostol-mifepristona no está disponible, se están utilizando los regímenes de misoprostol solo para la inducción del aborto tanto en la atención de salud formal como en la informal. Estos regímenes son menos eficaces que el régimen de mifepristona.<sup>49</sup>

Los estudios sobre los regímenes de misoprostol solo, han diferido considerablemente en lo que concierne a su diseño, poblaciones estudiadas, vías de administración y dosis.<sup>5</sup> Muchos han mostrado altas tasas de eficacia durante el primer trimestre. Por ejemplo, estudios de dosis de 800 mcg administradas por vía vaginal han demostrado tasas de aborto completo mayores al 85%.<sup>39,49,50</sup>

En 2003, Gynuity Health Projects y Reproductive Health Technologies Project convocaron a profesionales con experiencia epidemiológica, clínica y programática, quienes llegaron a un consenso respecto del régimen de misoprostol más eficaz para la inducción del aborto en embarazos de hasta 9 semanas: una dosis de 800 mcg de misoprostol por vía vaginal, seguida por una segunda dosis de 800 mcg 24 horas después.<sup>51</sup> Si bien esta declaración de consenso representa un importante avance hacia un régimen estandarizado, es necesario llevar a cabo estudios controlados y aleatorizados con el objetivo de definir los intervalos entre las dosis, las vías de administración y las dosis óptimas. Por ejemplo, los resultados preliminares de un estudio llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que participaron más de 2.000 mujeres, indican que los intervalos de 3 horas entre las dosis son considerablemente más eficaces que los intervalos de 12 horas, y que la administración vaginal es más eficaz que la administración sublingual.<sup>40</sup> Estos análisis se encuentran en curso.

Si bien el misoprostol puede ser usado para inducir el aborto en el segundo trimestre, el proceso toma más tiempo, existe una menor probabilidad de que ocurra un aborto completo, y se asocia a una mayor incidencia de eventos adversos serios que cuando es usado para abortos del primer trimestre.<sup>40</sup> A pesar de que son



## Uso de misoprostol por parte de las mujeres: la experiencia en Brasil

Si bien en numerosos estudios se ha reportado el uso de misoprostol por parte de las mujeres con el propósito de inducir un aborto, la mayoría de los informes publicados al respecto se refieren a las experiencias ocurridas en Brasil. En ese país, el aborto es ilegal, salvo en aquellos casos en que ha habido violación y las complicaciones impliquen peligro para la vida de la mujer.

Poco tiempo después que se aprobara el Cytotec en Brasil para el tratamiento de las úlceras, comenzó a extenderse su uso entre las mujeres que deseaban inducir un aborto. A fines de los años 80, los investigadores estimaron que, en el área de Sao Paulo, por lo menos el 50% de todos los abortos se habían inducido con Cytotec. Al parecer, la información acerca de la administración del producto y de sus riesgos se había transmitido informalmente entre las mujeres y, en algunos casos, entre las mujeres y los farmacéuticos; no existían fuentes formales de información. Las mujeres manifestaron haber usado diversas dosis y vías de administración. A menudo, se reportaron casos en que se había administrado el misoprostol simultáneamente por vía oral y vaginal.

En el año 1991, cuando se tomó mayor conciencia de que el misoprostol se estaba usando para inducir abortos, se restringió drásticamente la venta de Cytotec en todo el país y se prohibió por completo su expendio en el estado de Ceara. Al mismo tiempo que aumentaban las campañas contra el uso de la droga en los medios de comunicación, estas restricciones impuestas al producto condujeron a una fuerte baja de las ventas de Cytotec en 1992. Los investigadores han hecho notar que la atención puesta en el misoprostol por parte de la prensa, de los médicos y de las mujeres contribuyó a elevar la conciencia sobre el potencial abortivo de la droga. Asimismo, es posible que el debate haya contribuido a generar un escenario más favorable para discutir sobre el aborto y posibles formas legales. Los investigadores observaron que las mujeres que informaron haber usado misoprostol tuvieron una incidencia menor de infecciones que las mujeres que manifestaron que sus abortos no habían sido inducidos o que habían sido inducidos a través de otros métodos. Entre los ginecólogos se rumoreaba que el número de complicaciones por aborto séptico fue significativamente menor después que el misoprostol se transformara en un método popular de aborto inducido en forma ilegal.<sup>13,65-68</sup>

En la actualidad, el misoprostol se encuentra disponible para los hospitales de Brasil, en una presentación de un supositorio de 25 mcg para administración vaginal (Prostokos).

Estos resultados destacan la importancia de informar a los médicos y a las mujeres respecto de los posibles riesgos del uso del misoprostol y de la necesidad —de ser posible— de proveer abortos quirúrgicos cuando se ha usado misoprostol para inducir un aborto y éste no ha sido eficaz. Para proveer información más precisa es necesario contar con más información sobre el poder teratogénico del misoprostol.<sup>69</sup>

### Implicancias para la investigación y la práctica

Si bien el volumen de literatura sobre el uso del misoprostol en la práctica obstétrica y ginecológica ha aumentado considerablemente en los últimos veinte años, todavía es necesario investigar más muchos temas y cuáles son sus implicancias para las prácticas de salud a nivel mundial.

**Es necesario llevar a cabo más investigación acerca del uso del misoprostol en la prevención y el tratamiento de la**

**hemorragia postparto.** Dadas las altas tasas de mortalidad asociadas a la hemorragia postparto, el uso del misoprostol podría ser una importante opción cuando las drogas uterotónicas no estén disponibles, no puedan ser almacenadas de manera apropiada, o bien, estén contraindicadas.

**Es necesario realizar más investigación en lo que respecta al uso del misoprostol en el cuidado postaborto.** El uso de misoprostol después de un aborto incompleto (inducido o espontáneo) parece minimizar los riesgos asociados a las técnicas más invasivas.

**Los proveedores de salud —incluidos los farmacéuticos— necesitan información precisa sobre posibles indicaciones, regímenes, efectos secundarios y riesgos del misoprostol.** Los médicos de centros de salud del nivel primario y secundario deberían recibir capacitación y equipamiento para el tratamiento del aborto incompleto y otras complicaciones. En aquellos lugares en que la droga está registrada, los proveedores deberían comprender sus posibles usos en

obstetricia y ginecología. Los farmacéuticos, quienes son la principal fuente de suministro de misoprostol, también deberían tener información precisa sobre la droga y saber cómo derivar adecuadamente a proveedores de salud que puedan ofrecer atención.

**Las mujeres necesitan información precisa sobre el misoprostol.** Si los canales informales son la única fuente de información de las mujeres, éstas podrían recibir información poco precisa acerca de la administración y las dosis de misoprostol. Es posible que las mujeres que se auto-administran misoprostol no sean capaces de determinar si su sangrado es normal o si ha ocurrido un aborto completo.<sup>57</sup> Dentro del marco de la legalidad, los programas deberían proveer a las mujeres la información que requieren para evitar riesgos innecesarios o para buscar el tratamiento médico que necesiten. Es necesario realizar investigaciones que evalúen la forma más eficaz de entregar consejería a las mujeres y proveerles esta información.

**La aprobación del misoprostol por parte de las autoridades sanitarias de más países para indicaciones obstétricas y ginecológicas contribuiría a estandarizar los conocimientos de los médicos y el acceso a esta droga.** El registro del misoprostol para uno o más usos obstétricos o ginecológicos ayudaría a garantizar que los médicos estén informados sobre la droga y los regímenes recomendados. Por ejemplo, la inclusión de la droga en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS y en la US Pharmacopeia ayudaría a facilitar los procesos de adquisición. Contar con políticas nacionales sobre el uso de misoprostol ayudaría a estandarizar la provisión de servicios.

**Los investigadores debieran abordar la brecha que existe en la investigación con respecto al uso del misoprostol para la inducción del aborto entre las semanas 10 y 12.** La mayoría de los estudios sobre los regímenes de misoprostol solo para el aborto temprano se centra en los embarazos de hasta 9 semanas. Es necesario contar con más estudios para determinar la seguridad y eficacia del misoprostol durante las semanas finales del primer trimestre.

### Conclusión

Los resultados de las investigaciones indican que el misoprostol puede ser una intervención eficaz para el aborto espontáneo o el aborto inducido, para la maduración cervical y para la inducción del trabajo de parto. Es necesario realizar más investigaciones sobre su eficacia para otras indicaciones obstétricas y ginecológicas.

Los beneficios del uso del misoprostol podrían ser particularmente importantes para las comunidades de escasos recursos, donde las mujeres enfrentan una importante morbilidad y mortalidad debido al aborto en condiciones de riesgo y a la falta de atención obstétrica adecuada. Con el fin de que el misoprostol sea usado de manera segura en estas comunidades, las mujeres y los proveedores de salud necesitan pautas claras y estandarizadas. Con información basada en la evidencia acerca de la administración del misoprostol, los proveedores de salud podrían salvar las vidas de miles de mujeres que de otra manera tendrían que someterse a intervenciones en condiciones de riesgo o, en definitiva, no someterse a ninguna intervención.

## Referencias

- Cullen M. Important drug warning concerning unapproved use of intravaginal or oral misoprostol in pregnant women for induction of labor or abortion [letter]. Skokie, IL: Searle; August 23, 2000.
- Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(2):316-332.
- Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):38-47.
- Shannon CS, Winikoff B, eds. *Misoprostol: An Emerging Technology for Women's Health. Report of a Seminar*. New York: Population Council; 2004.
- Blanchard K, Winikoff B, Ellertson C. Misoprostol use alone for termination of early pregnancy: a review of the evidence. *Contraception*. 1999;59(4):209-217.
- Mosby. *Mosby's Drug Consult 2004: The Comprehensive Reference for Generic and Brand Name Drugs with CDROM*. 14th ed. St. Louis, MO: C.V. Mosby; 2003. Revisado en línea en MD Consult (<http://home.mdconsult.com/das/drug/view/42209503-2/1/1820/top?sid=313442275>) Enero 31, 2005.
- Creinin MD, Shore E, Balasubramanian S, Harwood B. The true cost differential between mifepristone and misoprostol and misoprostol-only regimens for medical abortion. *Contraception*. 2005;71(1):26-30.
- Sanghvi H, Wiknjosastro G, Chanpoing G, et al. *Prevention of Postpartum Hemorrhage Study: West Java, Indonesia*. Baltimore, MD: JHPiEGO; 2004.
- Nakintu N. A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda [comment]. *African Health Sciences*. 2001;1(2):55-59.
- National Health Surveillance Agency. Diário Oficial da União, Section I. Resolution RE-72. Brasília: Brazil Ministry of Health; March 4, 2004.
- National Health Surveillance Agency. Diário Oficial da União, Section I. Resolution RE-365. Brasília: Brazil Ministry of Health; October 13, 2004.
- Vagiprost prescribing information. ADWIA website. Disponible en: [www.adwia.com](http://www.adwia.com). Revisado en línea el 31 de enero de 2005.
- Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1998;63(Suppl 1):S131-S139.
- World Health Organization (WHO). *Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems*. Geneva: WHO; 2003.
- Ngoc NT, Blum J, Westheimer E, Quan TT, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2004;87(2):138-142.
- Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90(1):88-92.
- Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong G C, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;90(5):735-738.
- Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;89(5):768-772.
- Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration for misoprostol. *Human Reproduction*. 2002;17(2):3332-3336.
- Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Human Reproduction*. 2001;16(7):1493-1496.
- Saxena P, Salhan S, Sarda N. Comparison between the sublingual and oral route of misoprostol for pre-abortion cervical priming in first trimester abortions. *Human Reproduction*. 2004;19(1):77-80.
- 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(3):213-217.
- Carlan SJ, Blust D, O'Brien WF. Buccal versus intravaginal misoprostol administration for cervical ripening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002;186(2):229-233.
- 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. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;92(2):212-214.
- Karkanis SG, Caloia D, Salenieks ME, et al. Randomized controlled trial of rectal misoprostol versus oxytocin in third stage management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2002;24(2):149-154.
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Alfrevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systemic review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999;106(8):798-803.
- Danielian P, Porter B, Ferri N, Summers J, Templeton A. Misoprostol for induction of labor at term: a more effective agent than dinoprostone vaginal gel. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999;106(8):793-797.
- Nunes F, Rodrigues R, Meirinho M. Randomized comparison between intravaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181(5):626-629.
- Sanchez-Ramos L, Peterson DE, Delke I, Gaudier FL, Kaunitz AM. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;91(3):401-405.
- Sanchez-Ramos, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(1):145-151.
- WHO. *Reduction of Maternal Mortality. A Joint WHO/UNFPA/UNICEF/World Bank Statement*. Geneva: WHO; 1999.
- El-Refaey H, O'Brien P, Morafa W, Walder J, Rodeck C. Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1997;104(3):336-339.
- Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NTN, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *The Lancet*. 2001;358(9283):689-695.
- O'Brien P, Lokugamage AU, Guillebaud J, Rodeck CH. Use of misoprostol in third stage of labour [letter]. *The Lancet*. 2002;359(9307):708.
- Joy SD, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol use during the third stage of labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2003;82(2):143-152.
- Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; Issue 1.
- USFDA. "Off-Label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices. *Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators: 1998 Update*. Disponible en: [www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html](http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html). Revisado en línea el 31 de enero de 2005.
- Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwatt O, et al. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(5 Pt 1):860-865.
- Carbonell Esteve JLL, Varela L, Velazco A, et al. Early abortion with 800 µg of misoprostol by the vaginal route. *Contraception*. 1999;59(4):219-225.
- Personal communication with Helena von Hertzen, WHO, February 2005.
- Pang MW, Lee TS, Chung TKH. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Human Reproduction*. 2001;16(11):2283-2287.
- Schulz KF, Grimes DA, Cates WJ. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. *The Lancet*. 1983;1(8335):1182-1185.

43. Singh K, Fong YF, Prasad RNV, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;92(5):795-798.
44. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. *Human Reproduction*. 1999;14(8):2139-2142.
45. Ashok PW, Hamoda H, Nathani F, Flett GM, Templeton A. Randomised controlled study comparing oral and vaginal misoprostol for cervical priming prior to surgical termination of pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;110(12):1057-1061.
46. Oppegaard KS, Abdelnoor M, Nesheim BI, Jerve F, Eskild A. The use of oral misoprostol for pre-abortion cervical priming: a randomised controlled trial of 400 versus 200 microg in first trimester pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;111(2):154-159.
47. Vimala N, Mittal S, Kumar S, Dadhwal V, Sharma Y. A randomized comparison of sublingual and vaginal misoprostol for cervical priming before suction termination of first-trimester pregnancy. *Contraception*. 2004;70(2):117-120.
48. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before first-trimester surgical abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(1):55-59.
49. 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. *Human Reproduction*. 2002;17(6):1477-1482.
50. Carbonell Esteve JL, Vanela L, Velazco A, Cabezas E, Tanda R, Sánchez C. Vaginal misoprostol for late first trimester abortion. *Contraception*. 1998;57:329-333.
51. Philip NM, Winikoff B, Moore K, Blumenthal P. A comparison regimen for early abortion with misoprostol. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2004;87(3):281-283. Se puede descargar las pautas en [www.gynuity.org](http://www.gynuity.org).
52. Carbonell JLL, Rodríguez E, Delgado E, et al. Vaginal misoprostol 800 microg every 12 h for second-trimester abortion. *Contraception*. 2004;70(1):55-60.
53. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Faundes A. The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Studies in Family Planning*. 1993;24(5):319-323.
54. Jain JK, Kuo J, Mishell DR Jr. A comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93(4):571-575.
55. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Human Reproduction*. 2000;15(3):709-712.
56. Miller S, Lehman T, Campbell M, et al. Misoprostol use and decreased abortion complications in the Dominican Republic. Presented at: American Public Health Association 131st Annual Meeting, November 15-19, 2003; San Francisco, California.
57. Sherris J, Bingham A, Burns MA, Girvin S, Westley E, Gomez PI. Misoprostol use in developing countries: results from a multicountry study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2005;88(1):76-81.
58. Cooper BG, Hord CE. ICPD Paragraph 8.25. *A Global Review of Progress. Executive Summary*. Chapel Hill, NC: Ipas; 1999.
59. Gynuity Health Projects. Misoprostol approved [map]. Disponible en: [www.gynuity.org/documents/miso\\_approval\\_2004\\_map.pdf](http://www.gynuity.org/documents/miso_approval_2004_map.pdf). Revisado en línea el 28 de febrero de 2005.
60. Pollack AE, Pine RN. Opening a door to safe abortion: international perspectives on medical abortifacient use. *Journal of the American Women's Association*. 2000;55(3 Suppl):186-188.
61. Chen M, Shih JC, Chiu WT, Hsieh FJ. Separation of cesarean scar during second-trimester intravaginal abortion. *Obstetrics and Gynecology*. 1999;94(5):840 (Suppl 2).
62. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 1998;91(5 Pt 2):828-830.
63. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; Issue 4. (Amended August 17, 2002).
64. Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. Prevalence and clinical correlates of unsuccessful use of drugs to induce menstruation. *Contraception*. 1998;57:93-97.
65. Coelho HLL, Teixeira AC, Santos AP, et al. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *The Lancet*. 1993;341(8855):1261-1263.
66. Barbosa RM, Arilha M. Brazilian experience with Cytotec. *Studies in Family Planning*. 1993;24(4):236-240.
67. Paxman JM, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America. *Studies in Family Planning*. 1993;24(4):205-226.
68. 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.
69. Philip NM, Shannon C, Winikoff B. *Misoprostol and Teratogenicity: Reviewing the Evidence. Report of a Meeting at the Population Council, New York, New York, 22 May 2002*. New York: Population Council and Gynuity; 2004. Critical Issues in Reproductive Health.
70. Pastuszak A, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius syndrome in infants. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(26):1881-1885.

## ISSN:0737-3732

Outlook es publicado por PATH, cuya misión es mejorar la salud de las personas en todo el mundo desarrollando tecnologías, fortaleciendo los sistemas y fomentando conductas saludables. Algunos números se encuentran disponibles en chino, francés, hindi, portugués, ruso y español. Outlook presenta noticias sobre aspectos de salud reproductiva de interés para los países en desarrollo. Este número fue posible gracias al financiamiento de un donante anónimo. El Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER) traduce, publica y distribuye la edición en español de Outlook. Las personas a cargo de la traducción y producción son Ana María Concha, Kane Sugiura y Ximena Toro. Los contenidos y opiniones expresadas en Outlook no son necesariamente aquellas de sus patrocinadores, de los miembros de la Junta Asesora de Outlook, de PATH o del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva.

## Suscripciones

Outlook se envía sin costo a los lectores de los países en desarrollo; la suscripción en los países desarrollados tiene un costo de US\$40 al año. Por favor dirija sus cheques a PATH. Para suscribirse, contacte a: Cristina Herdman, Editora  
PATH  
1455 NW Leary Way  
Seattle, WA 98107-5136 U.S.A.  
Teléfono: 206-285-3500 • Fax: 206-285-6619  
Email: [outlook@path.org](mailto:outlook@path.org)

## Números anteriores

Los números anteriores de Outlook se encuentran en [www.path.org/resources/pub\\_outlook.htm](http://www.path.org/resources/pub_outlook.htm). Si desea obtener más información sobre otros temas de salud reproductiva, visite el sitio web Reproductive Health Outlook (RHO) [www.rho.org](http://www.rho.org).

## Junta asesora

Paul Blumenthal, MD, MPH, Johns Hopkins University, EE.UU. • Lawrence Corey, MD, Fred Hutchinson Cancer Research Center, EE.UU. • Horacio Croxatto, MD, Instituto Chileno de Medicina Reproductiva, Chile • Linan Cheng, MD, International Peace Maternity and Child Health Hospital, China • Peter J. Donaldson, PhD, Population Council, EE.UU. • Judith A. Fortney, PhD, Family Health International, EE.UU. • Mary Kawonga, MD, Universidad de Witwatersrand, Sudáfrica • Atiqur Rahman Khan, MD, Technical Assistance Inc., Bangladesh • Roberto Rivera, MD, Family Health International, EE.UU. • Pramilla Senanayake, MBBS, DTPH, PhD, Global Forum for Health Research, Sri Lanka y Reino Unido • C. Johannes van Dam, MD, MS, Population Council, EE.UU.

## Colaboradores

La redacción de este número estuvo a cargo de Michele Burns. Los responsables de la edición y la producción fueron Jack Kirshbaum, Cristina Herdman y Kristin Dahlquist. Outlook agradece los comentarios y sugerencias de los siguientes revisores: K. Blanchard, Dr. A. Faúndes, Dra. S. Miller, Dr. J. Oehler, Dra. H. von Hertzen, y Dra. B. Winikoff.  
Copyright © 2005, Programa para una Tecnología Apropriada en Salud (PATH). Todos los derechos reservados. Este material puede ser usado libremente con propósitos educativos y no comerciales, siempre y cuando el material incluya una línea en que se reconozca la autoría de PATH.