

Eficacia y seguridad de misoprostol en obstetricia

C. Capilla Montes, T. Bermejo Vicedo¹

Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Leganés. ¹Hospital Ramon y Cajal. Madrid

Resumen

Objetivo: Revisar la eficacia y seguridad de misoprostol en las indicaciones no aprobadas en ficha técnica, tales como aborto, inducción al parto, tratamiento y prevención de hemorragia posparto y previo a la realización de una histeroscopia.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, de los ensayos clínicos realizados con misoprostol en obstetricia, controlados, randomizados y enmascarados desde 1999 hasta 2004.

Resultados: Se encontraron 19 ensayos clínicos. La eficacia en el aborto asociado a mifepristona a dosis de 400 µg/6 h es superior, tanto frente a placebo como frente a gemeprost, aunque es más doloroso y menos eficaz que el aborto por dilatación y posterior evacuación. En cuanto a la vía de administración, los ensayos muestran una eficacia similar tanto por vía vaginal como por vía oral. En la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto, misoprostol no presentó mejores resultados que la oxitocina. Utilizado como inductor del parto muestra los mejores resultados a dosis de 50 µg/3-8 h, pero no se encontraron ensayos clínicos controlados. Aunque su uso en histeroscopia facilita el proceso comparado con placebo, presenta una mayor frecuencia de efectos adversos. No se encontraron ensayos clínicos controlados con otras alternativas.

Conclusiones: La eficacia del misoprostol en los usos revisados en este trabajo es controvertida y los estudios encontrados son muy heterogéneos. Es necesario diseñar y realizar más ensayos clínicos que permitan conocer la dosis y vía de administración idóneas, así como su perfil de efectos adversos en estas circunstancias, lo que permitiría la posibilidad de solicitar a las autoridades sanitarias la aprobación de su uso en indicaciones obstétricas.

Palabras clave: Misoprostol. Hemorragia posparto. Aborto. Inducción al parto.

Capilla Montes C, Bermejo Vicedo T. Eficacia y seguridad de misoprostol en obstetricia. Farm Hosp 2005; 29: 177-184.

Recibido: 15-06-2004
Aceptado: 20-04-2005

Correspondencia: Teresa Bermejo Vicedo. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo, Km. 9,100. 28034 Madrid. e-mail: tbermejo.hrc@salud.madrid.org

Summary

Objective: To review the efficacy and safety of misoprostol for indications not included in the prescription information given for the product, including abortion, labor induction, treatment and prevention of postpartum bleeding, and hysteroscopy preparation.

Method: Pubmed was searched for controlled, randomized, blinded clinical trials of misoprostol in obstetrics from 1999 through 2004.

Results: Nineteen clinical trials were found. The efficacy for abortion in association with mifepristone at a dosage of 400 µg/6 h is superior versus both placebo and gemeprost, but misoprostol is more painful and less effective than dilation and subsequent evacuation. Regarding the administration route, trials show similar efficacy for the vaginal and oral approaches. In the prevention and treatment of postpartum hemorrhage, misoprostol was not any better than oxytocin. When used as a labor inducing agent, results are best with doses of 50 µg/3-8 h, but no controlled clinical trials were found. Although its use for hysteroscopy facilitates the procedure versus placebo, it entails a higher frequency of adverse events. No controlled clinical trials were found for other options.

Conclusions: The efficacy of misoprostol for indications reviewed in this paper is controversial, and studies found are heterogeneous. Designing and conducting further clinical trials to investigate appropriate dosage and administration routes, as well as the drug's adverse effect profile under such circumstances is essential, and would potentially allow an application for approval to be filed with health authorities regarding its use in obstetric practice.

Key words: Misoprostol. Postpartum bleeding. Abortion. Labor induction.

INTRODUCCIÓN

Las prostaglandinas junto a los tromboxanos y los leucotrienos, son mediadores fisiológicos derivados del ácido araquidónico. Potencialmente, las prostaglandinas pueden formarse a partir de todos los tejidos y las células en respuesta a una gran variedad de estímulos, de manera que tienen un amplio campo de actuación y están impli-

cadras en la regulaci3n de una gran cantidad de funciones biol3gicas.

Existen derivados sint3ticos de las prostaglandinas con efectos espec3ficos. En la tabla I se engloban los an3logos de prostaglandinas comercializados y sus principales usos terap3uticos.

Los receptores de las prostaglandinas son constitutivos, no como los receptores de oxitocina, que son inducidos por esta en el 3ltimo periodo de gestaci3n. Esto permite el uso de las prostaglandinas a lo largo de todo el embarazo².

Sobre el 3tero act3an provocando contracciones de gran intensidad. Su administraci3n vaginal produce maduraci3n del c3rvix y puede inducir el parto. Tambi3n ha sido utilizado para el tratamiento de hemorragias posparto graves en presencia de aton3a uterina. Por ello, en un gran n3mero de ensayos cl3nicos, el misoprostol ha sido estudiado como abortivo, inductor del parto y en el tratamiento de la hemorragia posparto.

Por otra parte, su uso en ginecolog3a no est3 exento de efectos adversos, entre los que cabe destacar la ruptura uterina o alteraciones en el l3quido amni3tico. Asimismo, produce dolor p3lvico, shock, retenci3n de placenta, sangrado genital severo, bradicardia fetal, y muerte fetal y maternal. El riesgo de ruptura uterina es mayor al incre-

mentar la edad gestacional as3 como en mujeres m3ltiparas. Su administraci3n vaginal no est3 recomendada para maduraci3n del c3rvix en mujeres que hayan sufrido previamente una ces3rea o cualquier tipo de cirug3a uterina por riesgo de ruptura³. Su administraci3n en ratas a dosis de 0,1-10 mg/kg/d3a (entre 6,25 y 625 veces la dosis usual en humanos) ha mostrado p3rdida y disminuci3n de la progenie en funci3n de la dosis, lo que podr3a sugerir que el f3rmaco puede disminuir la fertilidad tanto en hombres como en mujeres^{3,4}.

No se conoce a3n su efecto sobre el crecimiento, desarrollo y maduraci3n funcional fetal cuando se usa para la maduraci3n cervical, ni si su uso incrementa o no el n3mero de ces3reas o la necesidad de recurrir a f3rceps durante el parto.

El objetivo de esta revisi3n es analizar la seguridad y eficacia de misoprostol en el aborto y la inducci3n al parto, as3 como coadyuvante en la histeroscopia y en la hemorragia posparto.

M3TODO

Se realiz3 una b3squeda en la base de datos bibliogr3fica de Pubmed en la que se introdujeron los siguientes t3rmi-

Tabla I. Acciones farmacol3gicas de los derivados de prostaglandinas comercializados¹

<i>Acciones farmacol3gicas</i>	<i>Prostaglandina</i>
Prevenci3n de 3lcera gastro-duodenal asociada a la administraci3n de AINE	<i>Misoprostol</i> (an3logo de alprostadilo o PGE1)
Inhibici3n de la agregaci3n plaquetaria	<i>Epoprostenol</i> (an3logo de la prostaciclina o PGI2) <i>Beraprost</i> (an3logo sint3tico de epoprostenol)
Mantenimiento del <i>ductus arteriosus</i> abierto	<i>Alprostadilo</i> (PGE1) <i>Dinoprostona</i> (an3logo de la PGE2)
Tratamiento de hipertensi3n ocular en glaucoma de 3nguloabierto	<i>Latanoprost</i> (PGF2α) <i>Bimatoprost</i> <i>Travoprost</i> <i>Unoprostona</i>
<i>Prostaglandinas utilizadas en ginecolog3a y obstetricia</i>	
Inducci3n de aborto	<i>Gemeprost</i> (an3logo de alprostadilo o PGE1) por v3a vaginal, es la prostaglandina de elecci3n para la inducci3n del aborto terap3utico tard3o <i>Misoprostol</i> oral o vaginal, para inducir el aborto o para la maduraci3n del c3rvix previo a un aborto (ambas son indicaciones no autorizadas) <i>Dinoprostona</i> (an3logo sint3tico de PGE) extra-amni3tica, raramente utilizada hoy en d3a <i>Mifepristona</i> para facilitar el proceso abortivo <i>Carboprost</i> (an3logo sint3tico de PGF2α) <i>Dinoprost</i> (an3logo sint3tico de F2α) <i>Sulfoprostona</i> (an3logo de dinoprostona)
Inducci3n al parto	<i>Dinoprostona</i> m3s efectiva la v3a vaginal <i>Misoprostol</i> oral o vaginal, dinoprost
Hemorragia posparto	<i>Carboprost</i> en pacientes con aton3a uterina cuando estos no han respondido a ergometrina + oxitocina <i>Dinoprostona</i> <i>Sulfoprostona</i>

nos: “*Single-Blind Method*” [MeSH], “*Double-Blind Method*” [MeSH], “*Misoprostol*” [MeSH], “*Misoprostol/therapeutic use*” [MeSH], “*Misoprostol/adverse effects*” [MeSH], “*Misoprostol/contraindications*” [MeSH] y se excluyeron los términos “*Stomach Diseases*” [MeSH] y “*Aged*” [MeSH]. El periodo de búsqueda fue desde enero de 1999 hasta septiembre de 2004. Se consideraron sólo los artículos que presentaban resultados de ensayos controlados, en humanos, randomizados, ciegos o doble ciegos y en lengua inglesa.

RESULTADOS

Se obtuvieron 23 ensayos clínicos que cumplían los criterios de búsqueda. Cuatro de los artículos fueron descartados, pues su diseño no era de interés para nuestro estudio; estudiaban las propiedades galénicas del fármaco, la eficacia de la administración de píldoras anticonceptivas para la consecución del aborto, el tratamiento del dolor en el procedimiento quirúrgico abortivo, o en los efectos secundarios en las primeras 24 horas tras la administración de misoprostol en el tercer periodo del parto.

Los resultados de los 19 restantes se detallan en las tablas II, III y IV.

Los ensayos realizados para determinar la eficacia clínica en el aborto farmacológico se resumen en la tabla II. El análisis comparativo de los mismos indica que el misoprostol demostró mayor eficacia frente a placebo en el aborto en el primer trimestre de embarazo, considerando las variables: dilatación (≥ 7 mm), facilidad de procedimiento, y duración del mismo^{5,6}. Su eficacia también fue superior frente a gemeprost, con una diferencia en la consecución del aborto completo de 2,5% ($p < 0,05$)⁷. Sin embargo, en un ensayo clínico presentó mayor frecuencia de efectos adversos y dolor frente al aborto por dilatación y evacuación⁸. La eficacia y la aparición de efectos adversos en la administración de misoprostol vía vaginal fueron similares a los que se producen tras administración por vía oral^{9,10}; sin embargo hubo diferencias en la frecuencia de aparición de dolor, siendo este mayor por vía vaginal¹⁰. Dickinson y cols. analizaron el tiempo medio de aborto, su consecución en 24 horas y el perfil de efectos adversos, estableciendo como óptima la dosis de 400 $\mu\text{g}/6$ h¹¹. Otro estudio puso de manifiesto que misoprostol es más eficaz asociado a 200 mg de mifepristona, sin aumentar la eficacia al administrar 600 mg del mencionado fármaco¹³.

La tabla III recoge los resultados del uso de misoprostol en la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto. Así, en prevención, Oboro y cols. no encontraron diferencias significativas entre el uso de misoprostol 600 mg frente a oxitocina 10 UI en cuanto a incidencia de hemorragia, aunque se detectó una mayor disminución de hemoglobina (0,7 vs. 0,68 g/dl) y aparición de temblores en el grupo de pacientes tratadas con misoprostol (RR = 4,06)¹⁴.

Sin embargo, Walley y cols. no encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos en la concentración de la hemoglobina, pero sí mayor incidencia de temblores¹⁵. Otro estudio realizado frente a placebo, arrojó una frecuencia de efectos adversos mayor en cuanto a aparición de temblores, pirexia ($T^a \geq 37,8^\circ$), e incremento de la presión arterial sistólica e incremento de la presión arterial diastólica (RR = 4,03; 6,23; 1,32 y 3,44 respectivamente)¹⁶.

Misoprostol utilizado en tratamiento, presentó menor eficacia que oxitocina, pues fue mayor el número de pacientes que sufrieron una pérdida de sangre mayor de un litro, requirieron la administración de fármacos uteróticos adicionales o presentaron fiebre (RR = 1,39; 1,40; 7,17 respectivamente)¹⁷. Otros autores no observaron diferencias¹⁵.

La tabla IV resume los ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia de misoprostol en la inducción al parto y previamente a histeroscopia quirúrgica, frente a diferentes alternativas. En la inducción al parto, se han publicado ensayos comparativos entre dosis de 25, 50 y 100 μg de misoprostol vaginal/8 h. Comparando dosis de 50 vs. 25 μg , la primera conduce a menor tiempo de inducción al parto, menor necesidad de estimulación oxitócica y una mayor frecuencia de hiperestimulación uterina¹⁸. Cuando se comparó frente a la dosis de 100 μg , no se encontraron diferencias significativas en la duración del parto, en la necesidad de administrar oxitocina o de intervención quirúrgica, ni en la aparición de hemorragia posparto o número de ingresos del recién nacido en unidades neonatales. Se produjeron dos muertes fetales y dos rupturas uterinas en el grupo de pacientes tratadas con 100 μg de misoprostol¹⁹.

Por último, un estudio realizado por Thomas y cols. en pacientes que iban a ser sometidas a histeroscopia, la administración oral de 400 μg de misoprostol, 12 horas y 24 horas antes de la cirugía, demostró una mayor eficacia frente a placebo, sin diferencias en el tiempo necesario para la dilatación. En el grupo tratado se encontró mayor frecuencia de efectos adversos (diarrea, calambres y sangrado)²⁰.

DISCUSIÓN

Misoprostol es un fármaco únicamente indicado para la profilaxis de úlcera gástrica en pacientes de riesgo. La forma galénica oral disponible en España son tabletas orales de 200 μg que contienen aproximadamente la misma cantidad de dos isómeros. Sin embargo, ha sido ampliamente estudiado en obstetricia en numerosos ensayos clínicos, en algunos de los cuales ha sido administrado por vía vaginal con diferentes resultados.

En los ensayos clínicos realizados para inducir aborto, misoprostol se ha mostrado más eficaz que placebo en maduración cervical previa, y más eficaz que gemeprost, ambos administrados junto a mifepristona^{6,7}.

Tabla II. Utilización de misoprostol en aborto farmacológico

<i>Ensayo</i>	<i>Tipo de población</i>	<i>Dosificación</i>	<i>Resultados</i>
Comparación de misoprostol/mifepristona frente a placebo/mifepristona ⁶	250 mujeres de segundo trimestre (≤ 56 días de gestación)	200 mg de mifepristona oral (n = 119) vs. Placebo (n = 125) día 1 + 800 μ g misoprostol vaginal a las 48 h repetido cada 24 h hasta 3 veces en caso de fallo	Aborto completo sin necesidad de aspiración: 95,7 vs. 88% ($p < 0,05$)
Misoprostol frente a placebo ⁵	278 mujeres segundo trimestre de gestación	600 μ g misoprostol vaginal vs. placebo previa aspiración	Más activo en mujeres con menos de 70 días de gestación. Dilatación ≥ 7 mm (%) 67,3 vs. 30,9 ($p < 0,0001$) Facilidad del procedimiento (%) 81,8 vs. 63,3%. Duración: 220 s vs. 321 s
Comparación de misoprostol frente a gemeprost ⁷	999 mujeres primer trimestre (≤ 63 días)	0,5 mg gemeprost (n = 499) vs. 800 μ g misoprostol (n = 500) vaginal tras 200 mg mifepristona oral 89 mujeres se excluyeron del estudio por distintas razones	Aborto completo: 96,2 vs. 98,7% $p < 0,05$ Intervención quirúrgica aumentó con la edad de gestación en el grupo de gemeprost ($p < 0,05$). Las náuseas y los vómitos así como el tiempo de sangrado fue similar en ambos grupos
Comparación de efectos adversos de aborto médico frente a aborto por dilatación y evacuación ⁸	8 mujeres ≥ 18 años sin cirugía uterina previa Embarazo en segundo trimestre (entre 14 y 19 semanas) durante 1 año	200 mg mifepristona oral día 1 + misoprosol a las 48h (n = 9) o dilatación y evacuación (D y E) tras 1 ó 2 días de administración de preparaciones de laminaria (n = 9)	Se produjeron menos efectos adversos y menos dolor con el método D y E que con el aborto médico
Determinar la dosis para la dilatación previa al aborto por aspiración ¹²	60 mujeres en primer trimestre de gestación	Dosis de 400 ó 600 μ g, misoprostol 3 h y 2 h previas a aspiración respectivamente	Dilatación ≥ 8 mm* ¹ : 93,3%, 16,7%, (OR = 0,014). La media de dilatación 8,1 mm vs. 6,6 respectivamente ($p < 0,001$). Pérdida de sangre, dolor abdominal, y fiebre > 38 °: mayor con dosis de 600 μ g
Comparación entre dosis y vías de administración ⁹	225 mujeres nulíparas en primer trimestre de gestación	Administración de misoprostol 3 horas previas a la dilatación cervical Dosis de 200, 400 μ g oral, vaginal y placebo	Dilatación mayor en el grupo tratado vs. placebo y proporcional a la dosis por vía oral. Eficacia similar vía oral y vaginal. Pérdida de sangre menor en el grupo tratado. Más efectos secundarios en grupo tratado. Sin diferencias entre vías o dosis
Comparación entre vías de administración ¹⁰	106 mujeres en primer trimestre de gestación	Dosis: 400 μ g oral vs. vaginal vs. laminaria para dilatación de cérvix unas 4 horas antes de aborto quirúrgico	Dilatación cervical 24,2 mm vs. 28 mm. ² ($p < 0,05$) y 25,3 mm en el grupo laminaria ($p > 0,05$). Sin diferencias significativas con relación a sujetos que requirieron dilatación manual, dificultades para dilatar y duración del procedimiento. Dolor 28,9 vs. 34% ($p < 0,01$). No diferencias significativas en pérdida de sangre.

(Continúa en la pág. siguiente)

Tabla II. Utilización de misoprostol en aborto farmacológico (continuación)

Ensayo	Tipo de población	Dosificación	Resultados
Comparación de distintos regímenes ¹¹	150 mujeres en gestación segundo trimestre (14-30 semanas)	200 µg/6 h vs. 400 µg/6 h vs. 600 µg + 200 µg/6 h vía intravaginal	Tiempo medio de aborto 18,2 h, 15,1 h, 13,2 h (p < 0,05). Aborto en primeras 24 h (%) 59, 76 y 80 (p < 0,05). Tercer esquema terapéutico produjo mayor incidencia de fiebre y vómitos en la primeras 12 h.
Comparación de diferentes dosis de mifepristona asociadas a misoprostol ¹³	1.589 mujeres en primer trimestre de gestación (≤ 35 días)	200 mg mifepristona seguido de 400 mg misoprostol oral a las 48 h vs. 600 mg mifepristona seguido de 400 mg misoprostol oral a las 48 h	Aborto completo: 89,3 vs. 88,1% (inversamente proporcional a la edad gestacional). Sin diferencias significativas en cuanto a efectos adversos. Ninguno de los dos regímenes fue válido cuando la gestación fue mayor de 21 días.

*Medido con dilatadores Pratt. **Medido con dilatador Hegar.

Tabla III. Uso de misoprostol en hemorragia posparto

Ensayo	Tipo de población	Dosificación	Resultados
Comparación de efectos adversos de misoprostol frente a oxitocina en prevención de hemorragia posparto ²²	597 mujeres	Se administra 400 µg de misoprostol (n = 199) vs. 600 µg (n = 199) vs. 10 UI de oxitocina i.m. (n = 200)	Mayor frecuencia de temblores y pirexia en el grupo 600 µg (28 y 7,5% respectivamente) vs. grupo 400 µg (19 y 2% respectivamente) y oxitocina (12,5 y 3% respectivamente). Ninguna mujer superó los 40°. No se presentaron otros efectos adversos, ni graves más frecuentes en el grupo de 600 µg.
Comparación de misoprostol frente a oxitocina en prevención de hemorragia posparto ¹⁴	496 mujeres	600 µg misoprostol oral vs. 10 UI oxitocina i.m. tras el parto	Hemorragia posparto: 1 vs. 0% (diferencia no significativa). Disminución de hemoglobina: 0,71 vs. 0,68 g/dl (p < 0,05). Efectos adversos: temblores significativamente mayores en el grupo de misoprostol RR = 4,06, pero sin diferencias en el resto de efectos adversos.
Medición de efectos adversos frente a placebo en prevención de hemorragia posparto ¹⁶	600 mujeres	600 µg misoprostol (n = 300) vs. placebo tras el parto (n = 300)	Temblores: 44 vs. 11% (RR = 4,03). Pirexia ≥ 37,8°: 38 vs. 6% (RR = 6,23). Pas ≥ 140 mm: 33 vs. 25% (RR = 1,32). Pad ≥ 90 mm: 10,5 vs. 3% (RR = 3,44)
Comparación de misoprostol frente a oxitocina en tratamiento de hemorragia posparto ¹⁷	18.530 mujeres. Multicéntrico en hospitales de 9 países	600 µg misoprostol oral (n = 9.264) vs. 10 UI oxitocina i.m. o i.v. (n = 9.266) tras el parto 37 y 34 mujeres respectivamente fueron excluidas del estudio	Pérdida de ≥ 1L de sangre: 4 vs. 3% (RR = 1,39 p ≤ 0,0001). Requerimientos de uterotónicos adicionales 15 vs. 11% (RR = 1,40 p ≤ 0,0001) Misoprostol asociado a mayor aparición de temblores y fiebre (RR = 3,48 y 7,17 respectivamente)
Comparación de misoprostol frente a oxitocina en tratamiento de hemorragia posparto ¹⁵	401 mujeres con embarazo de bajo riesgo en el segundo periodo de un parto vaginal anticipado	400 µg de misoprostol po vs. 10 UI de oxitocina i.m.	No hay cambios en la concentración de Hb ni en perfil de Ea excepto en frecuencia de temblores: 22 vs. 5,7% RR = 4,73 (p < 0,0001)

i.m.: intramuscular; Rr: riesgo relativo; i.v.: intravenoso; Pas: presión arterial sistólica; Pad: presión arterial diastólica; Hb: hemoglobina; Ea: efectos adversos.

Tabla IV. Uso de misoprostol en inducción al parto y previo a histeroscopia

Ensayo	Tipo de población	Dosificación	Resultados
Comparación entre dosis en inducción del parto ¹⁸	251 mujeres	25 µg (n = 125) vs. 50 µg (n = 126) misoprostol vaginal/3 h hasta un total de 8 dosis	First stage: 848 min vs. 1,122 min, (p < 0,007). Periodo de inducción al parto vaginal: 933 min vs. 1,194 (p < 0,013). Necesidad de administrar como coadyuvante oxitocina: 53,9% vs. 68% (p < 0,015). Frecuencia de hiperestimulación: 19% vs. 7,2% (p < 0,005).
Comparación entre dosis en la inducción al parto ¹⁹	Mujeres embarazadas a partir de la 37 semana de gestación Evaluación de misoprostol en la indicación de inducción al parto	50 µg misoprostol vs. 100 µg misoprostol vaginal/8 h	No diferencias significativas en la duración del parto, ni en la necesidad de administrar oxitocina conjuntamente o de intervención quirúrgica. Hubo 2 rupturas uterinas y 2 muertes fetales en el grupo de alta dosis. Tampoco hubo diferencias significativas en hemorragia posparto o admisión en unidades neonatales
Comparación de misoprostol frente a placebo previo a histeroscopia ²⁰	204 pacientes	Placebo vs. 400 µg misoprostol oral 12 y 24 h antes de la cirugía	Facilidad del proceso ^{*3} : OR = 2,6 mayor para el grupo de misoprostol, tanto en el grupo de mujeres pre como posmenopáusicas. No existieron diferencias entre los grupos respecto a tiempo requerido para la dilatación. Efectos adversos como diarrea, calambres y sangrado fueron mayores en el grupo tratado: 28 vs. 4%; 27 vs. 1% y 26 vs. 1,3% (p < 0,001; p < 0,0001 y p < 0,001 respectivamente)

*Entendido como el número más alto del dilatador Hegar que puede ser introducido en el cérvix sin resistencia.

No obstante, frente a otras alternativas abortivas como aquellas realizadas por dilatación y posterior evacuación, el uso de misoprostol presentó mayores efectos adversos y dolor⁹.

Al considerar su eficacia según la vía de administración utilizada, los resultados de los estudios son contradictorios. Así, mientras algunos autores no observaron diferencias o estas fueron pequeñas en la dilatación cervical^{9,10}, una revisión reciente de Cochrane considera que su administración vaginal es más eficaz²¹. Por otra parte, y con relación a los efectos adversos según la vía de administración, la evaluación realizada por dicha organización indica que la vía vaginal presenta un mejor perfil de efectos adversos que la vía oral, aunque se produce mayor porcentaje de vómitos. Otros autores han encontrado resultados opuestos (vía vaginal más dolorosa) o sin diferencias entre ambas^{9,10}.

En cuanto al uso de misoprostol en la prevención y tratamiento de hemorragia posparto, misoprostol muestra eficacia similar^{14,15} o menor que oxitocina¹⁷ y con mayor aparición de efectos adversos, tanto frente a oxitocina^{14,17,22} como frente a placebo¹⁶.

Los estudios analizados en la inducción al parto son de comparación entre dosis, mostrándose efectivo a dosis de 50 µg/6 h. En este sentido, en la revisión realizada por Cochrane los resultados de la comparación de misoprostol tanto frente a oxitocina como a PGE2 (intracervical o vaginal) se asocian a un menor uso de analgesia epidural y mayores posibilidades de parto en 24 horas, así como a un incremento de hiperestimulación uterina. No obstante, los evaluadores indican que debido al bajo número de participantes, no fue posible excluir la posibilidad de eventos adversos graves, en especial de ruptura uterina, concluyendo que es necesario realizar más estudios para determinar la vía y dosis idóneas y su perfil de seguridad²¹. Además, en la revisión de la Cochrane, sólo en nueve estudios existió tratamiento ciego; los resultados de tres de ellos no se incorporaron a las conclusiones. De los seis restantes, sólo dos eran resultados comparativos frente a otras alternativas (PGE2 y oxitocina a bajas dosis)^{24,25}, y el resto comparaban dosis (mostrando resultados similares), o frente a placebo, al que se mostró superior^{23,24}.

El tratamiento con misoprostol es económico, no requiere refrigeración ni administración parenteral y, por

tanto, su uso puede ser adecuado en obstetricia y ginecología en países en vías de desarrollo, donde existe elevada mortalidad maternal por hemorragia, no hay posibilidad de conservar adecuadamente en frío medicamentos como las prostaglandinas y el tratamiento con otros medicamentos de este grupo es muy costoso.

En nuestro medio, el uso del misoprostol presenta un problema legal. La mayoría de las agencias del medicamento de los países desarrollados ha aprobado su uso exclusivamente para la reducción del riesgo de aparición de úlcera gástrica inducida por el tratamiento con AINE, y por ello su uso en la práctica del aborto ha de ser realizado como "uso compasivo" (Real Decreto 561/1993). En la tabla V se engloban las indicaciones de uso aprobadas para las diferentes prostaglandinas en los distintos países. Como se puede observar, el misoprostol sólo tiene indicación de uso aprobada para reducir el riesgo de aparición de úlcera gástrica inducida por AINE en pacientes de riesgo.

En España, existen además contradicciones legales, ya que el análogo de prostaglandina aprobado para su utilización en el aborto es la mifepristona, y la mayoría de los

ensayos clínicos realizados para autorizar su indicación se llevaron a cabo en una administración conjunta con misoprostol.

Asimismo, en nuestro país y dentro del marco legal establecido con la Ley del Aborto (Código Penal artículo 417 (bis) redactado conforme a la Ley Orgánica 9/1985 de modificación del Código Penal) sólo puede practicarse este cuando el embrión tenga un máximo de veintidós semanas, y por tanto, no podría ser administrado con este fin a partir del segundo trimestre de embarazo.

Por otra parte, según los datos del laboratorio preparador, la utilización de misoprostol en la inducción del parto puede conducir a ruptura uterina y producir mortalidad maternal y fetal, careciéndose de datos sobre sus efectos en el desarrollo del niño, cuando se ha administrado previamente al parto.

La eficacia de misoprostol en los usos revisados en este trabajo es controvertida y los estudios encontrados son muy heterogéneos. Además, el número de ensayos realizados al respecto, aunque numerosos, pueden tener problemas metodológicos, lo que aumentaría significa-

Tabla V. Indicaciones de uso aprobadas para los diferentes derivados de prostaglandinas¹

	<i>Australia</i>	<i>Canadá</i>	<i>EE.UU.</i>	<i>España</i>	<i>Francia</i>	<i>Reino Unido</i>
<i>Carboprost</i>			Hemorragia posparto Aborto			Hemorragia posparto Aborto
<i>Dinoprost</i>	Mole hidatiforme Inducción a parto Aborto				Mole hidatiforme Inducción a parto Aborto	Inducción al parto Aborto
<i>Dinoprostona</i>	Mole hidatiforme Inducción al parto Aborto	Mole hidatídico Inducción al parto Aborto	Mole hidatídico Inducción al parto Aborto	Mole hidatídico Inducción al parto Aborto	Mole hidatídico Inducción al parto Aborto	Mole hidatídico Inducción al parto Aborto
<i>Gemeprost</i>	Dilatación cervical Aborto				Dilatación cervical previo a procedimiento quirúrgico Aborto	
<i>Mifepristona</i>			Aborto	Aborto Inducción al parto cuando muerte fetal si útero	Aborto	Aborto
<i>Misoprostol</i>	Reducción del riesgo de úlcera gástrica en pacientes de riesgo	Reducción del riesgo de úlcera gástrica en pacientes de riesgo	Reducción del riesgo de úlcera gástrica en pacientes de riesgo	Reducción del riesgo de úlcera gástrica en pacientes de riesgo	Reducción del riesgo de úlcera gástrica en pacientes de riesgo	Reducción del riesgo de úlcera gástrica en pacientes de riesgo
<i>Sulfoprostona</i>					Inducción de aborto cuando muerte fetal Hemorragia posparto Aborto	

tivamente el sesgo. Dado el reducido número de ensayos controlados y de pacientes incluidos en los mismos, es necesario diseñar y realizar más estudios que permitan conocer la dosis y vía de administración idóneas, así

como su perfil real de efectos adversos en estas circunstancias, lo que permitiría solicitar a las autoridades sanitarias la aprobación de su uso en indicaciones obstétricas.

Bibliografía

1. Prostaglandins. In: Sweetman SC, Blake PS, editors. The complete drug reference. Great Britain: Martindale. Pharmaceutical Press, 2002. p.1441-6.
2. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 503-10.
3. Ficha técnica Cytotec®, 2003.
4. Misoprostol. In: Committee of American Society of Health System Pharmacists ed. Drug Information. Bethesda, USA: 2003. p. 2807-12.
5. de Jonge ET, Jewkes R, Levin J, Rees H. Randomised controlled trial of the efficacy of misoprostol used as a cervical ripening agent prior to termination of pregnancy in the first trimester. *S Afr Med J* 2000; 3: 256-62.
6. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002; 17: 1477-82.
7. Bartley J, Brown A, Elton R, Baird DT. Double-blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemeprost or misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation. *Hum Reprod* 2001; 10: 2098-102.
8. Grimes DA, Smith MS, Witham AD. Mifepristone and misoprostol versus dilation and evacuation for midtrimester abortion: a pilot randomised controlled trial. *BJOG* 2004; 2: 18-53.
9. Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14: 2139-42.
10. MacIsaac L, Grossman D, Balistreri E, Darney P. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol, and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 766-70.
11. Dickinson JE, Evans SF. The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 470-4.
12. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming: is there an optimal evacuation time interval? *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 266-9.
13. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG* 2000; 107: 524-30.
14. Oboro VO, Tabowei TO. A randomised controlled trial of misoprostol versus oxytocin in the active management of the third stage of labour. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 13-6.
15. Walley RL, Wilson JB, Crane JM, Matthews K, Sawyer E, Hutchens D. A double-blind placebo controlled randomised trial of misoprostol and oxytocin in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2000; 107: 1111-5.
16. Hofmeyr GJ, Nikodem VC, de Jager M, Drakely A. Side-effects of oral misoprostol in the third stage of labour-a randomised placebo-controlled trial. *S Afr Med J* 2001; 91: 432-5.
17. Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001; 358: 689-95.
18. Diro M, Adra A, Gilles JM, Nassar A, Rodríguez A, Salamat SM, et al. A double-blind randomized trial of two dose regimens of misoprostol for cervical ripening and labor induction. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 114-8.
19. Majoko F, Nystrom L, Lindmark G. No benefit, but increased harm from high dose (100 microg) misoprostol for induction of labour: a randomised trial of high vs. low (50 microg) dose misoprostol. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 614-7.
20. Thomas JA, Leyland N, Durand N, Windrim RC. The use of oral misoprostol as a cervical ripening agent in operative hysteroscopy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 876-9.
21. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane. Database. Syst Rev* 2003; CD000941.
22. Lumbiganon P, Hofmeyr J, Gulmezoglu AM, Pinol A, Villar J. Misoprostol dose-related shivering and pyrexia in the third stage of labour. WHO Collaborative trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 304-8.
23. Ferguson JE, Head BH, Frank FH, Frank ML, Singer JS, Stefos T, et al. Misoprostol versus low-dose oxytocin for cervical ripening: a prospective, randomized, double-masked trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 279-80.
24. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Frederick J, Brown D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 641-4.
25. Surbek DV, Boesiger H, Hoesli I, Pavic N, Holzgreve W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 to induce labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1018-23.