

16:00 h.

## Utilización de las prostaglandinas en obstetricia

### Ponencias

#### Aspectos farmacológicos de las prostaglandinas

**Elena Estivill i Pallejà**

Especialista en Farmacia Hospitalaria  
Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital de Sant Boi

#### Introducción<sup>1-6</sup>

Las prostaglandinas (PGs) forman parte de un grupo de ácidos grasos cíclicos con acciones biológicas variadas y potentes que afectan prácticamente a todos los sistemas orgánicos de muchas especies, entre ellas la humana. El líquido seminal humano contiene la mayor concentración y el mayor número de PGs, se han aislado más de 31 PGs.

Las PGs son ácidos carboxílicos con 20 carbonos (ácidos grasos insaturados) que contiene un anillo ciclopentano. La estructura básica es el ácido prostanoico y de él derivan todas las PGs. Las PGs se diferencian entre sí por el grado de sustitución e insaturación del anillo, así como por las cadenas laterales alifáticas que le confieren su actividad biológica específica. Según las sustituciones del anillo distinguimos las PGs en diferentes grupos: A, B, C, D, E y F.

Los sistemas orgánicos sobre los que actúan son principalmente el cardiovascular, el gastrointestinal, el renal, el pulmonar, el reproductor y el hematopoyético. Las PGs que tienen interés obstétrico son:

- dinoprost (PGF<sub>2</sub>α) y su análogo carboprost,
- dinoprostona (PGE<sub>2</sub>) y sus análogos sulprostona y meteneprost,
- análogos de PGE<sub>1</sub>: gemeprost y misoprostol.

Los análogos sintéticos se han desarrollado con el fin de obtener compuestos más estables, más específicos y con una duración de acción más larga.

#### Dinoprostona (PGE<sub>2</sub>)<sup>7-15</sup>

##### Propiedades farmacológicas

La Dinoprostona es una prostaglandina de la serie E, con acciones sobre la musculatura lisa. Tiene acciones sobre los siguientes aparatos: el reproductor produciendo relajación de la musculatura lisa del cérvix y estimulación de la contracción del miometrio, el vascular induciendo una vasodilatación, el respiratorio provocando una broncodilatación y el gastrointestinal dando lugar a la estimulación del músculo liso. La concentración plasmática máxima se consigue en 30-45 minutos. Se metaboliza en los pulmones (efecto de primer paso), el hígado y a nivel de los riñones. Eliminación por vía urinaria. La vida media es de 2,5 a 5 minutos.

##### Indicaciones

Las indicaciones y preparados disponibles en nuestro país son:

- Maduración cervical: a. gel cervical con la presentación de Prepidil®: jeringa 0,5 mg/2,5ml, es necesario conservarlo en nevera; b. Dispositivo vaginal, con la presentación Propess®: dispositivo 10 mg, es necesario conservarlo en congelador.
- Inducción del parto a término: oral, con la presentación Prostaglandina E<sub>2</sub>®: comp. 0,5 mg, conservación en la nevera.
- Mola hidatiforme, en la interrupción terapéutica del embarazo y en el aborto diferido: por vía IV, con la presentación Prostaglandina E<sub>2</sub>®: amp 5 mg/0,5 ml, conservación en nevera.

##### Reacciones adversas

La incidencia y severidad de las reacciones adversas están relacionadas con las dosis y la vía de administración. La vía IV es la que presenta mayor incidencia de reacciones adversas y el gel con menor frecuencia. Afectan principalmente a los sistemas: gastrointestinal (vómitos, náuseas, diarreas), el car-

diovascular (hipotensión), el sistema nervioso central (cefaleas), el génito-urinario (hipertonía uterina), el respiratorio (broncoespasmo), y otras como la hipertermia.

### Precauciones

Sólo debe ser utilizada bajo una estricta vigilancia de las dosis recomendadas. Asimismo sólo debe ser usada en centros hospitalarios con unidades de curas intensivas y cirugía de urgencia. Evitar la administración del Prepidil® gel por encima del nivel del orificio interno. La aparición de producto dentro del espacio extra-amniótico se ha asociado con la hiperestimulación uterina. Debe utilizarse con precaución en las siguientes situaciones:

- historia de: cesárea previa o cirugía mayor uterina; parto difícil y/o traumático, asma bronquial; hipotensión; hipertensión; enfermedad cardiovascular, renal o hepática.
- Anemia, ictericia, epilepsia.
- Cervicitis, lesiones endocervicales infectadas, vaginitis aguda.
- Garantizar que el aborto sea completo
- Monitorizar durante su uso.
- Glaucoma.
- Ruptura de membranas.
- Evaluación de los índices cefalopélvico.

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a dinoprostona, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo extrauterino.
- Situaciones en las que las contracciones prolongadas del útero son inapropiadas: desproporción cefalopélvica, mal presentación fetal, distress fetal, intervención quirúrgica sobre el útero, útero hipertónico o hiperactivo, multíparas, placenta previa.
- Sangrado vaginal inexplicable durante el embarazo.
- Parto vaginal contraindicado.
- Enfermedad concomitante: cardíaca, pulmonar, renal, hepática.
- Administración simultánea de oxitocina u otros oxitócicos.

### Interacciones

La administración simultánea de oxitocina u otros fármacos que estimulen las contracciones uterinas está contraindicada. Si se hubiesen de administrar se recomienda que como mínimo hayan pasado 6

horas en el caso del gel cervical y 30 minutos con el dispositivo vaginal. Es aconsejable monitorizar la actividad uterina.

### Complicaciones durante el parto

A finales del año 1999, la Agencia Española del Medicamento (AEM), tuvo conocimiento de 3 casos de muerte asociada en este medicamento, en dos de los tres casos se vio que el producto se había administrado junto con oxitocina.

En febrero de 2000 el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española del Medicamento (AEM) evaluó la información disponible de los 14 casos de notificaciones de sospecha de reacciones adversas graves asociadas a dinoprostona (Prepidil®gel), 8 fueron cuadros compatibles con una coagulación intravascular diseminada (CID), habiendo tenido uno de ellos un desenlace mortal. El comité consideró que, con la información disponible era difícil establecer la implicación del fármaco en la aparición de este cuadro por falta de información obstétrica de las pacientes, pero no se podía descartar el medicamento como sospechoso de haber producido la reacción adversa.

### Misoprostol<sup>16-27</sup>

#### Propiedades farmacológicas

El misoprostol es un análogo de la PGE1. La absorción oral es rápida y se convierte en misoprostol ácido, que es el metabolito activo. La concentración plasmática máxima se consigue en 30 minutos y disminuye rápidamente. Por vía vaginal tarda más en conseguirse (1-2 horas) y disminuye lentamente, de forma que el área bajo la curva (AUC) es más grande por esta vía. Sufre un efecto de primer paso en el hígado, la vida media es de 30 a 60 minutos y se excreta por la orina.

#### Indicaciones

Las indicaciones del misoprostol aprobadas por el Ministerio son: el tratamiento de la úlcera gastroduodenal y la profilaxis de lesiones gastroduodenales provocadas por los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se comercializan en comprimidos de 200 mcg con el nombre de Cytotec® y Glefos®. El misoprostol, se utiliza en ginecología-obstetricia en los siguientes casos: en el aborto, en la preparación cervical previa a procedimientos ginecológicos, en la maduración cervical, en la inducción del parto y la hemorragia post-parto. Hay numerosos estudios que avalan que el misoprostol es efectivo, coste efec-

tivo y con una relación riesgo/beneficio muy favorable para la inducción del parto y en el aborto.

### Reacciones adversas

Las más comunes son: las náuseas, los vómitos, las diarreas, el dolor abdominal. Son dosis dependientes. Aunque otros PGs (E2, F2) pueden producir efectos cardiovasculares y respiratorios, estos efectos no se han detectado con el misoprostol si bien en dosis tóxicas no se han determinado.

### Precauciones y contraindicaciones

No es aconsejable utilizar el fármaco en las siguientes situaciones: AVC, hipotensión, epilepsia, hipersensibilidad al misoprostol, a las PGs, los análogos de las PGs, o a sus excipientes.

### Interacciones

Los antiácidos y los alimentos retardan la absorción aunque no la disminuyen significativamente. Los antiácidos pueden disminuir la efectividad del misoprostol al aumentar los efectos adversos como son el dolor abdominal y la diarrea, especialmente los que contiene magnesio. Los alimentos pueden disminuir la incidencia de efectos adversos, por tanto se recomienda tomarlos con las comidas y al irse a dormir evitando la toma conjunta con antiácidos.

### Misoprostol y uso compasivo

En el caso de la utilización de una especialidad farmacéutica por una indicación no autorizada en España, se ha de solicitar un uso compasivo. Las indicaciones no autorizadas se consideran experimentales, y su uso podría suponer complicaciones legales por los infractores, en el caso que se produjese una denuncia por mala praxis.

Una de las indicaciones de misoprostol que se está utilizando en España mediante la solicitud de uso compasivo es en abortos diferidos del primer trimestre.

La AEM nos informa de la comercialización de mifepristona. Donde indican la pauta de dosificación en la interrupción médica del embarazo: 600 mg en una sola dosis oral y a las 36-48 horas 400 mcg de misoprostol vía oral o gemeprost 1 mg vía vaginal. No es necesario en estos casos la solicitud como uso compasivo.

### Conclusiones

- Extremar la vigilancia en lo que respecta a los posibles interacciones, precauciones, contraindicaciones y advertencias de uso de la dinoprostona gel.

dicciones y advertencias de uso de la dinoprostona gel.

- El misoprostol es efectivo, coste-eficaz y un agente con una buena relación beneficio/riesgo en la inducción del parto y en el aborto.
- La AEM, autoriza el uso del misoprostol en la interrupción médica del embarazo.

### Bibliografía

1. Martindale. The Extra Pharmacopeia. Drug Evaluation Monograph of: "Prostaglandins". Denver, Colorado: Micromedex, 2000;104.
2. Beischer-Mackay-Codditz. *Obstetricia y Neonatología*. 3 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
3. *Remington Farmacia*. 19 ed, Buenos Aires: Panamericana, 1998.
4. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996
5. Goth. *Prostaglandinas y leucotrienos*. 13ª ed. Farmacología Médica 1993;220-7.
6. Flórez et al. *Farmacología Humana*. Tomo I. En: *Mediadores celulares, II: eicosanoides*. Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra (EUNSA), 1997:218-27.
7. Martindale. *The Extra Pharmacopeia. Drug Evaluation Monograph of: "Dinoprostone"*. Denver, Colorado: Micromedex. 2000;104.
8. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. *Drug Evaluation Monograph of: "Dinoprostone"*. Denver, Colorado: Micromedex, 2000;104.
9. *British National Formulary*. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2000;359-60.
10. *Drug Facts and Comparisons*. 54ª ed. St Louis, Missouri: Walters kluwer Company, 2000;271-5.
11. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos, 2000; 980.
12. Madurga M. *Panorama Actual del Medicamento* 2000;24(231):172-7.
13. Bernal C, Cabañas MJ. Dinoprostona: Nueva formulación para la maduración cervical. *El farmacéutico de hospitales* 2000;117:41-2.
14. Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano acerca del Prepidil® gel, diciembre 1999.
15. Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano acerca del Prepidil® gel, 1 marzo de 2000.

16. Martindale. The Extra Pharmacopeia. *Drug Evaluation Monograph of: "Misoprostol"*. Denver, Colorado: Micromedex, 2000;106.
17. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. *Drug Evaluation Monograph of: "Misoprostol"*. Denver, Colorado: Micromedex, 2000;105.
18. Goldberg AB, et al. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38-47.
19. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos, 2000; 291-2.
20. Real Decreto sobre ensayos clínicos, 13 de mayo de 1993. Uso compasivo, art. 23.
21. García F. Uso compasivo de medicamentos. Editorial. *Farm Clin* 1993;10-277.
22. Resumen de características del producto Mifegyne®. *Agencia Española del Medicamento*. Ministerio de Sanidad y Consumo.
23. Hale RW, Zinberg S. Use of misoprostol in pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:59-60.
24. Anónimo. Algunas incongruencias del sistema, a propósito del misoprostol. *Noticias Farmacoterapéuticas* 2000;25:6-7.
25. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2000;361.
26. Friedman MA (Searle). Manufacturer's Warning Regarding Unapproved Uses of Misoprostol. *N Engl J Med* 2001;344:61.
27. Anónimo. Mifepristona. *Medical Letter* 2000;22:119-20.

## Utilización de las prostaglandinas en la I.L.E.

**S. Medina**

Hospital Parc Taulí. Sabadell

### Introducción

Cada año, se calcula que hay unos 26 millones de interrupciones legales del embarazo (I.L.E.) en todo el mundo. Además, 20 millones se hacen de forma ilegal, lo que comporta más de 78.000 muertes. En EE.UU., donde el aborto es legal y llevado a cabo por personal cualificado, la tasa de mortalidad del aborto quirúrgico es de 0,6 por 100.000 mujeres<sup>1</sup>. No obstante, el número de profesionales que practican abortos ha disminuido y no todos los programas de residentes incluyen este aspecto; por eso, la disponibilidad de fármacos seguros para llevar a cabo las I.L.E. tiene un valor importante tanto para las mujeres como para los profesionales. Los fármacos que se han utilizado para este fin se pueden dividir en:

- inhibidores de síntesis de progesterona (epostane)
- estimulantes de las contracciones uterinas (prostaglandinas (PGE) y oxitocina)
- inhibidores de la acción de progesterona (mifepristona)

- inhibidores del desarrollo trofoblástico (methotrexate).

Las PGE utilizadas para finalizar las gestaciones tienen un efecto sobre la contractilidad uterina y además, actúan acelerando la maduración cervical. Dentro de éstas, la serie E y F son las más importantes, sobre todo la serie E donde encontramos las PGE más uteroselectivas y las que producen más dilatación cervical. Las dos únicas PGE aprobadas por la FDA para la interrupción de la gestación son la dinoprostona (supositorios de PGE<sup>2</sup>) y la 15-M-PGF $\alpha$ <sup>2</sup> (intramuscular); ambas son seguras y efectivas, pero con limitaciones por la necesidad de utilizar dosis repetidas y por sus efectos secundarios. No obstante, hay otras PGE que todavía no están aprobadas para esta indicación, pero se utilizan de manera experimental, como son el misoprostol y el gemeprost, análogos sintéticos de la PGE<sup>1</sup>.

El misoprostol hasta ahora se había utilizado únicamente como protector gástrico, pero en los últimos años se ha empezado a utilizar en ginecología y obstetricia. Ya en 1987, Rabe, et al.<sup>2</sup> describió su efecto en el útero gestante y a partir de aquí se han publicado numerosos estudios. Es un fármaco económico que no necesita conservación en fresco; la vía de administración más eficaz es la vaginal, ya que la concentración óptima del fármaco se mantiene más tiempo y por tanto la acción es más prolon-

gada. Es igual de efectivo que la dinoprostona, con las ventajas que su administración es más fácil y tiene menos efectos secundarios.

### **Misoprostol en I.L.E. de primer trimestre**

#### *Utilización de misoprostol antes de realizar legrado*

El legrado es el método de elección para acabar las gestaciones de primer trimestre y en éste, el paso más crítico probablemente es la dilatación cervical. La dilatación mecánica provoca la rotura de fibras de tejido conectivo que comportan laceraciones y desgarros cervicales así como alteraciones de su función, sobre todo en nulíparas jóvenes. El tratamiento previo con PGE facilita esta dilatación, disminuyendo por tanto las complicaciones.

Edwards, *et al.*<sup>3</sup> en 1994 fue de los primeros en describir el uso del misoprostol como dilatador antes de la realización de un legrado en 595 pacientes. A partir de aquí encontramos múltiples estudios para encontrar la dosis adecuada y el intervalo de tiempo entre la administración y el legrado. El *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* recomienda administrar 800µg de misoprostol vaginal 3 o 4 horas antes del legrado<sup>4</sup>.

En un estudio realizado en 1998 por Kuldip Singh, *et al.*<sup>5</sup> en Singapur se recomendaba utilizar la dosis de 400µg 4 horas antes, ya que ésta se asocia con un 96% de éxitos en la dilatación y presenta pocos efectos adversos. Al aumentar la dosis aparecen más efectos secundarios y la tasa de éxitos no mejora excesivamente. Un año más tarde, los mismos autores compararon 2 grupos en un estudio randomizado. En el primer grupo se administraban 400µg vaginales y a las 3 horas se practicaba un legrado y el otro se administraban 600µg y legrado a las 2 horas. Demostraron que la primera pauta era mejor, ya que la dilatación cervical obtenida era suficiente para realizar el legrado. En la segunda pauta la dilatación cervical era menor y en cambio las pacientes presentaban más efectos adversos<sup>6</sup>.

Otros estudios han comparado la eficacia de la laminaria versus misoprostol oral o vaginal, concluyendo que el misoprostol vaginal es más efectivo que el oral y una alternativa a la laminaria para la dilatación cervical antes del legrado. Es económico y fácil de administrar y consigue igual o más dilatación cervical con menos dolor en la colocación y sin aumentar los efectos secundarios<sup>7</sup>.

#### *Utilización de misoprostol solo o con otros fármacos*

La utilización única de misoprostol no ha tenido resultados demasiado positivos. Bugalho, *et al.* presentan tasas de éxito del 46-66% utilizando dosis de 200 y 400µg en 234 gestaciones de 33-77 días<sup>8</sup>. No obstante, en el último estudio publicado por este grupo de trabajo en enero de 2000 y utilizando 800µg de misoprostol vaginal repitiendo la dosis al cabo de 1 semana en gestaciones de <42 días se obtenían mejores resultados; así el 71,8% de las pacientes abortaban las primeras 24 horas y el 81,7% en los 3 días posteriores<sup>9</sup>. Creinin and Vittinghoff obtienen abortos completos en el 47% de los casos usando 800µg vaginales<sup>10</sup>. Carbonell, *et al.*<sup>11</sup> obtienen 64% de éxitos cuando utilizan 600µg/8 horas en gestaciones de >9 semanas. Probablemente las dosis más altas son las responsables de la mayor tasa de éxito.

Para aumentar la tasa de éxito de misoprostol habría que asociarlo con otros fármacos como la mifepristona o el methotrexate.

**Misoprostol + Mifepristona (RU-486).** En 1993, Peyron, *et al.*<sup>12</sup> publicaron el primer trabajo donde se utilizaban 600mg de mifepristona y a las 36-48 horas 400µg de misoprostol oral en gestaciones ≤49 días, obteniendo tasas de aborto completo en el 97% de los casos.

La mifepristona se utiliza en dosis de 200-600mg; estudios comparativos han demostrado que las dosis de 200mg son igual de efectivas que las de 600mg<sup>13</sup>. Normalmente el misoprostol se administra 48 horas después en dosis de 200-800µg oral o vaginal. La tasa de éxitos es del 93-99% y ésta es más alta cuanto más precoz es la gestación (98% en gestaciones <42 días y 83% en gestaciones >63 días). Los efectos secundarios suelen ser gastrointestinales o dolor abdominal; los sangrados severos que requieren transfusión o realización de legrado se vieron en menos del 1% de los casos. Uno de los últimos estudios publicados en septiembre del 2000 utilizaba 200mg de mifepristona y a las 36-48 horas 400µg de misoprostol, a las 2 horas se volvía a repetir la misma dosis y a las 6 horas las pacientes iban a su domicilio. El 96,4% tenían un aborto completo en las primeras 6 horas de la administración del misoprostol y sólo 1,09% precisaron un legrado. No se encontraron complicaciones serias<sup>14</sup>.

**Misoprostol + Methotrexate.** Creinin and Darney<sup>15</sup> fueron los primeros en probarlo en grupos reducidos de pacientes. La pauta utilizada es de 50mg/m<sup>2</sup> intramuscular (im) o 25-50mg oral + 800µg de misoprostol vaginal 3-7 días después. Después de varios estudios

podríamos decir que la tasa de éxito es del 89-98% en gestaciones de  $\leq 49$  días. Los resultados son discordantes al comparar diferentes trabajos ya que la tasa de éxito se puede definir de dos maneras diferentes: el aborto completo antes del misoprostol o en las primeras 24 horas (en 12-35% de los casos a los 20-30 días). Los efectos secundarios suelen ser gastrointestinales, fiebre y escalofríos y en un 5% úlceras orales y estomatitis. Éstos aparecen con más frecuencia cuando la administración del methotrexate es oral.

No hay estudios comparativos entre methotrexate y mifepristona más misoprostol.

**Misoprostol + Tamoxifeno.** Hay pocos estudios al respecto, en los que se dan 20mg/día de tamoxifeno durante 4 días y después 800 $\mu$ g de misoprostol vaginal consiguiendo tasas de éxito del 92%<sup>16</sup>. En estudios comparativos entre tamoxifeno y methotrexate se ha visto que este fármaco no aporta beneficios, obteniendo tasas similares o inferiores de aborto completo y similares efectos secundarios<sup>17</sup>. Jain, *et al.* compararon el uso de misoprosol *versus* misoprostol y tamoxifeno, no encontrando que la adición de tamoxifeno mejorara las tasas de aborto completo<sup>18</sup>.

### **Misoprostol en I.L.E. de segundo trimestre**

Los avances tecnológicos y los programas de detección precoz de cromosopatías han aumentado la necesidad de realizar I.L.E. en el segundo trimestre de forma segura.

En EE.UU. la técnica más utilizada para acabar estas gestaciones es la dilatación y evacuación. Aunque según algunos autores<sup>19,20</sup> las tasas de morbilidad asociadas a este método son más bajas que las asociadas al aborto médico, esta técnica requiere más habilidad que la administración de fármacos y la mayoría de ginecólogos no han sido suficientemente preparados para hacerlo. Por otro lado, el aborto médico es preferible, dado que permite obtener un feto intacto para realizar una correcta evaluación morfológica.

En el segundo trimestre los fármacos utilizados suelen ser también las PGE o análogos asociadas o no a otros fármacos.

En 1995 El-Refaey and Templeton demostraron que el uso mifepristona y misoprostol era un método efectivo en las I.L.E. de segundo trimestre, pero debemos tener en cuenta que la mifepristona es un fármaco que no es asequible en todos los países y por eso deberíamos intentar buscar pautas utilizando únicamente el misoprostol. Revisando la literatura pueden encontrarse

multitud de pautas en las que se utiliza el misoprostol en forma oral o vaginal en dosis que oscilan entre 100 y 800 $\mu$ g, con diferentes intervalos de administración, obteniendo tasas de éxito del 73 al 92% (resultados comparables con la dinoprostona) y con tiempo medio inducción-expulsión de 11 a 28 horas.

En un estudio de 1998 de Carbonell JL, *et al.*<sup>21</sup> se utilizan 800 $\mu$ g de misoprostol vaginal/24 horas hasta un máximo de 3 dosis en gestaciones de 13 a 15 semanas, obteniendo 80% de abortos completos, sin efectos secundarios importantes y una duración de sangrado vaginal de 3 a 9 días.

Otros autores utilizan 600 $\mu$ g vaginales/12 horas obteniendo 68-89,5% de éxitos, con una media de tiempo de expulsión de  $24 \pm 21,6$  horas y teniendo pocos y leves efectos secundarios<sup>22</sup>. Incluso se ha estudiado la posibilidad de colocar previo a la administración de misoprostol una laminaria con el fin de mejorar los resultados, pero se ha visto que este método no tiene ningún beneficio obteniendo resultados similares y aumentando las molestias de la paciente en el momento de su colocación<sup>23</sup>.

### **Efectos secundarios**

La seguridad de misoprostol se ha documentado con dosis de 1.600 $\mu$ g/día, pero quizás se podrían dar dosis más altas sin aumentar demasiado los efectos adversos. Los efectos secundarios que aparecen con mayor frecuencia son los gastrointestinales con náuseas, vómitos y diarrea (dosis-dependiente). También puede aparecer dolor abdominal e hipertermia.

Por otro lado, en casos en los que no se consiga la finalización del embarazo se han descrito casos de síndrome de Möbius, caracterizado por parálisis facial uni o bilateral junto con otros déficits neurológicos y posibles alteraciones en las extremidades. Este síndrome probablemente está provocado por una interrupción vascular de la arteria subclavia durante las 4-6 semanas de gestación y relacionada con factores ambientales, abortos fallidos y roturas prematuras de membranas prolongadas. La exposición al misoprostol los dos primeros meses de gestación podría causar una isquemia en el tronco cerebral que provocaría el síndrome de Möbius. Así, en un estudio realizado en Brasil se ha encontrado una fuerte relación, aunque el riesgo sería muy bajo<sup>24</sup>.

### **Conclusiones**

El misoprostol es un fármaco efectivo, económico y de fácil administración para la realización de abortos

médicos. Este método de interrupción no necesita ningún aprendizaje y permite obtener un feto intacto morfológicamente para ser estudiado.

Aunque este fármaco es económico comparado con otros utilizados en la I.L.E., el coste asociado al ingreso que requiere, aumenta el coste final y éste sería comparable con la dilatación y evacuación.

El aborto médico está asociado con más sangrado vaginal, náuseas, vómitos y dolor que el quirúrgico y además tiene tasas de éxito más bajas; por eso en muchos centros no se utiliza en gestaciones de >7semanas. No obstante, es un método aceptado por la mayoría de mujeres principalmente porque no requiere anestesia.

Por último deberíamos tener en cuenta que el uso de estas sustancias está contraindicada en pacientes con insuficiencia adrenal, asma severo y en aquellas que hayan tratamientos prolongados con corticoides.

### Bibliografía

1. Abortion in fact: levels, trends and patterns. In: *Sharing responsibility: women, society and abortion worldwide*. New York: Alan Guttmacher Institute, 1999;25-31.
2. Rabe T, Basse H, Thuro H, et al. Effect of the PGE<sub>1</sub> methyl analog misoprostol on the pregnant uterus in the first trimester. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1987;47:324-31.
3. Edwards D, Aitken RE, Gegg AF, et al. Predilatation of the cervix before suction curettage for therapeutic abortion in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:103-4.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines on induced abortion, 1997;11:1-10.
5. Kuldip Singh MD, Fong YF, Mrcog, RNV, Prasad MD, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming. *Obstet Gynecol* 1998;92:795-8.
6. Kuldip Singh, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming: is there an optimal evacuation time interval? *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:266-9.
7. Laura Macisaac MD, Daniel Grossman MD, et al. A randomized controlled trial of laminaria, oral misoprostol and vaginal misoprostol before abortion. *Obstet Gynecol* 1999;93:766-70.
8. Bugalho A, Faundes A, Jamisse L, et al. Evaluation of the effectiveness of vaginal misoprostol to induce first trimester abortion. *Contraception* 1996;53:244-6.
9. Bugalho A, Faundes A, Jamisse L, et al. Termination of pregnancies of < 6 weeks gestation with a single dose of 800mg of vaginal misoprostol. *Contraception* 2000;61:47-50.
10. Creinin MD, Vittinghoff E. Methotrexat and misoprostol versus misoprostol alone for early abortion. *JAMA* 1994;272:1190-5.
11. Carbonell JL, Varela L, Velazco A, et al. Vaginal misoprostol 600mg for early abortion. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:46-51.
12. Peyron R, Aubény E, Targosz V, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone and the orally active prostaglandine misoprostol. *N Engl J Med* 1993;328:1509-13.
13. World Health Organization Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. *BMJ* 1993;307:532-7.
14. Anjum ZK. Termination of early pregnancy with a reduced oral dose of mifepristone and vaginal misoprostol. *S Afr Med J* 2000;90:889-91.
15. Creinin MD, Vittinghoff E, Schaff E, Klaisle C, Dainey PD, Dean C. Medical abortion with oral methotrexate and vaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997;90:611-6.
16. Mishell DR jr, Jain JK, Byrne JD, Lacarra MD. A medical method of early pregnancy termination using tamoxifen and misoprostol. *Contraception* 1998;58:1-6.
17. Wiebe ER. Tamoxifen compared to methotrexate when used with misoprostol for abortion. *Contraception* 1999;59:265-70.
18. Jain JK, Metkstroth KR, Park M, Mishell DR jr. A comparison of tamoxifen and misoprostol to misoprostol alone for early pregnancy termination. *Contraception* 1999;60:353-6.
19. Peterson WF, Berry FN, Grace MR, Gulbranson CL. Second-trimester abortion by dilatation and evacuation: An analysis of 11747 cases. *Obstet Gynecol* 1983;62:185-90.
20. Wadhwa S, Millar WJ. Second trimester abortions: Trends and medical complications. *Health Rep* 1994;6:441-54.
21. Carbonell JL, Valera L, Velazco A, et al. Vaginal misoprostol for early second-trimester abortion. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:93-8.
22. Herabutya Y, Chanrachakul B, et al. Vaginal misoprostol in termination of second trimester pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:121-5.
23. John K, Jain MD, Daniel RM jr. A comparison of misoprostol with and without laminaria tents for induction of second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:173-7.
24. Anne L, Pastuszak M, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius Syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998;26:1881-5.