

*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Unan- León
Facultad De Ciencias Químicas
Escuela De Farmacia*



Tema:

*Eficacia y Seguridad del Uso del Misoprostol en pacientes
con Embarazo a Término y de Alto Riesgo Obstétrico atendidas el
Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello en el período
Comprendido de Diciembre 2006 – Mayo 2007*

Monografía Para Optar Al Título De Licenciado Químico Farmacéutico

Autores::

*Br. Martha Verónica Mendoza Arana
Br. Jackeline Lilieth Membreño Rivas
Br. Haydee Maria Ordoñez Torrez*

Tutora:

*Lic. Miriam Delgado Sánchez
Msc. Salud Pública*

¡A la libertad por la Universidad!

León, Nicaragua, Abril 2008



Tema



Tema

Eficacia y seguridad del uso de misoprostol en pacientes con embarazo a término y de alto riesgo obstétrico atendidas en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido de Diciembre 2006 - Mayo 2007



Agradecimiento

Le damos gracias a Dios por la dicha de ser optimistas en todos los momentos de nuestra vida y vencer todos los obstáculos.

A nuestros padres y hermanos que nos brindaron su apoyo incondicional y por estar en todo momento a nuestro lado.

Al Dr. Víctor Angulo por brindarnos sus conocimientos facilitando el desarrollo de nuestro trabajo monográfico.

A nuestra tutora Lic. Miriam Delgado Sánchez Msc. en Salud Pública por brindarnos su tiempo y conocimientos para culminar esta obra monográfica.

*Martha Verónica Mendoza Arana, Jackeline Lillieth Membreño Rivas y
Haydee Maria Ordóñez Torrez*



Dedicatoria



Dedico el presente estudio:

- ✦ **A Dios padre de la gloria** que con su amor y bondad me dió un soplo de su espíritu que fue mi fuerza, mi luz en todos mis caminos hasta ver realizado uno de mis grandes anhelos.
- ✦ **A mis padres José Benito Mendoza y Argentina Arana** por su amor, confianza, su apoyo incondicional y transmisión de valores insustituibles que estarán presentes en todos los momentos de mi vida.
- ✦ **A mis hermanos: María José, Luís Antonio, María Mercedes Mendoza Arana** por ser participe de la armonía que me brindó paz y alegría en los momentos hasta hoy más difíciles de mi vida.
- ✦ **A mi novio William Javier Méndez Rueda** quien me brindó su apoyo, carisma y amor incondicional, estando presenten en los momentos de alegrías y tristezas hasta hoy en mi vida.

Martha Verónica Mendoza Arana.



Dedicatoria



Dedico el presente estudio:

- ☛ **A Dios**, por darme la oportunidad de vivir y de permitirme mi desarrollo personal y profesional.
- ☛ **A mis padres Francisco de Jesús Membreño** por darme su apoyo, a mi madre **Melania de Jesús Rivas** por amarme.
- ☛ **A mi hermano Orling Francisco Membreño Rivas** por ser un ejemplo de superación y apoyarme en los momentos más difíciles transmitiéndome su alegría.
- ☛ A todas las demás personas que de una u otra manera me brindaron su apoyo incondicional en el transcurso de mi vida estudiantil.

Jackeline Lilliet Membreño Rivas.



Dedicatoria



Dedico el presente estudio:

- ✦ **A Dios Padre**, por darme la vida y la dicha de poder realizar mis estudios como profesional.
- ✦ **A mi hijo Leandro Moisés Acuña Ordóñez**, por ser mi motivo de superación y por darle una sonrisa más a mi vida.
- ✦ **A mis padres, Lilliam del Socorro Tórrez y César Augusto Ordóñez Galeano**, por darme su apoyo, consejos y amor en los momentos más difíciles de mi vida.
- ✦ **A mi esposo Leandro Moisés Acuña Velásquez** por su amor y apoyo en el trayecto hasta hoy en mi vida.

Haydee María Ordóñez Torrez



INDICE

CONTENIDO	PAG.
I- INTRODUCCIÓN	09
II- ANTECEDENTES	11
III- JUSTIFICACIÓN	13
IV- PLANTIAMIENTO DEL PROBLEMA	14
V- OBJETIVOS	15
VI- MARCO TEÓRICO	17
VII- DISEÑO METODOLÓGICO	43
VIII- RESULTADOS/COMENTARIOS	48
IX- FORTALEZAS Y DEBILIDADES	60
X- CONCLUSIONES	61
XI- RECOMENDACIONES	62
XII- BIBLIOGRAFÍA	63
XIII- ANEXOS	65



Introducción



Introducción

La iniciación artificial del trabajo de parto es una intervención médica que consiste en inducir el mismo antes de que la naturaleza lo haga en forma espontánea. La decisión de iniciarlo artificialmente debe valorarse, cuidadosamente, ya que el parto "programado" no debe implicar más riesgos a la madre y al niño que el espontáneo.

Desde principios de la década del 90 numerosos estudios, incluso en este medio se dedicaron a comparar las ventajas de las prostaglandinas con otros métodos para la maduración cervical que es el reblandecimiento, borramiento y gradual dilatación del canal cervical e inducción al trabajo de parto, incluyendo situaciones de difícil resolución como los embarazos postérmino, fetos muertos y retenidos, hipertensión gestacional, etc. En estas circunstancias las posibilidades de éxito dependen de las condiciones del cuello uterino, es decir si son favorables o no. Si bien existen técnicas alternativas, las prostaglandinas son los fármacos más utilizados para la inducción ya que éstas logran maduración cervical, dilatación y provocan contracciones. Las prostaglandinas (ácido prostanóico), son sustancias que se encuentran de manera natural en el útero y que provocan las contracciones durante el trabajo de parto.

Por muchos años las oxitocinas han sido el único medicamento útil y seguro para inducir el trabajo de parto, sin embargo desde hace algún tiempo, varios gineco-obstetras han comenzado a emplear misoprostol. La prostaglandina sintética PG E1 conocida como misoprostol y comercializada en más de 72 países, para la prevención y tratamiento de la úlcera gastroduodenal, se ha convertido en uno de los fármacos más profusamente utilizados para la maduración del cuello uterino y para la inducción del trabajo de parto.



Antecedentes

Desde la décadas de los 80 numerosos estudios revelan que el misoprostol es un fármaco eficaz y seguro para madurar el cuello uterino e iniciar con éxito el trabajo de parto en pacientes con embarazo a término y de alto riesgo obstétrico. En 1985 fue por primera vez registrado bajo la marca del fabricante como Cytotec y fue rápidamente aceptado en múltiples países.

En Jinotega, Nicaragua se realizó un estudio descriptivo en 1996, denominado uso del misoprostol para la inducción del parto por vía vaginal o intracervical en 60 mujeres encontró, un índice de cesáreas de un 8% entre ellas por sufrimiento fetal agudo, expulsivo prolongado, hiperdinamia uterina, predominando el criterio de eficacia y seguridad aceptable del misoprostol para la inducción del trabajo de parto a pesar que resultan frecuentes taquisistolía e hiperestimulación uterina.

En el año 2002 el misoprostol fue aprobado por la FDA (Food And Drug Administration) y se ha convertido una droga importante en ginecología y obstetría siendo de gran utilidad para aborto médico y maduración cervical.

En el Hospital Berta Calderón Roque se realizó un estudio por la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-MANAGUA de Enero-Diciembre del 2004 sobre el uso la eficacia y seguridad del uso del misoprostol para madurar el cérvix en pacientes con embarazo a término y de alto riesgo obstétrico tomando una muestra de 313 pacientes a las cuales se le aplicaron 6 dosis de Misoprostol de 25 mcg a cada una, cada 6 horas considerando un triunfo de la terapia cuando se logró un score de Bishop de 6 o mayor.



Las pacientes que ingresaron al servicio de ARO fue las del grupo etáreo de 20 –29 años (49.8%), seguidas del grupo etáreo de 14 – 19 años (32.3%). La mediana para la edad fue de 24.8 años con una desviación estándar de 4.1 La dosis efectiva promedio de misoprostol para lograr un Score de Bishop favorable fue de 25 y 50 microgramos.

En el 77.3% de los casos estudiados no se presentan reacciones adversas. En las pacientes que si las presentaron, el dolor abdominal (12.7%), taquicardia materna (6.3%), cefalea (1.9%), escalofrío (0.9%), fiebre y nauseas con un menor porcentaje. El misoprostol mostró ser más eficaz con modificación cervicales previas a la aplicación.

En el 2005 un comité de expertos de la OMS analizó la incidencia sobre el uso del misoprostol para la inducción del parto resultando satisfactorio, razón por la cual se incluyó en la lista N° 14 de medicamentos esenciales en la presentación de comprimidos vaginales de 25 mcg.

Actualmente a nivel mundial dicho fármaco cuenta con estudios científicos que soportan su prescripción en tal indicación por lo cual se está utilizando con mayor frecuencia en comparación con los métodos tradicionales, sin embargo en Nicaragua existen pocos estudios al respecto y se tiene una baja evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso del misoprostol en la inducción del parto, razón por la cual su uso en el parto no está oficializado ni forma parte de la lista básica de medicamentos esenciales del MINSA.

En la actualidad no se encontró resultados de estudios sobre el tema realizado en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello de la ciudad de León.



Justificación

Siendo el misoprostol una droga importante en la práctica obstétrica y ginecológica de gran utilidad en la maduración cervical previa a aborto quirúrgico, evacuación del útero en caso de muerte embrionaria o fetal, e inducción del trabajo de parto y tomando en consideración el desconocimiento de los efectos del misoprostol sobre el desarrollo y crecimiento del neonato cuando éste se ha utilizado para la dilatación cervical durante el parto, igualmente se desconoce si el misoprostol o sus metabolitos activos se excretan en la leche materna por lo que se recomienda evitar la lactancia debido al riesgo potencial de inducción de diarrea en el neonato.

Si bien se ha encontrado que este fármaco tiene beneficios en la inducción del trabajo de parto, también tiene riesgos, por lo que la OMS advierte que cuando se utilice como alternativa de la oxitocina, el personal de salud debe mantener una vigilancia estricta ante las reacciones adversas que se presenten.

Por lo antes señalado, se realizó el presente estudio orientado a valorar la eficacia y seguridad del uso del misoprostol en la inducción del trabajo de parto, cuyos resultados servirán de insumo importante, que facilite tomar la decisión más acertada con respecto a su uso en tal indicación en la unidad asistencial y contribuir así a mejorar la calidad de atención de las pacientes atendidas en la Sala de Labor y Parto del HEODRA.



Planteamiento del problema

¿Cuál es la eficacia y seguridad del Misoprostol para inducir el trabajo de parto en pacientes con embarazos a término y de Alto Riesgo Obstétrico atendidas en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido de Diciembre 2006 -Mayo 2007?



OBJETIVOS



Objetivo General:

- ❖ Valorar la eficacia y seguridad del uso del misoprostol en la administración cervical para inducir el trabajo de parto en pacientes con embarazos a término y de Alto Riesgo Obstétrico atendidas en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido de Diciembre 2006 -Mayo 2007.

Objetivos Específicos:

- ❖ Describir las características de la muestra en estudio.
- ❖ Determinar la eficacia del misoprostol en la inducción del parto.
- ❖ Indagar las reacciones adversas medicamentosas y complicaciones que presentaron las pacientes con el uso de misoprostol.
- ❖ Investigar los criterios de prescripción médica del uso de misoprostol en la inducción de parto.



MARCO TEORICO



Marco Teórico

Consideraciones fisiológicas y anatómicas del útero

El músculo liso del útero se caracteriza por un alto grado de actividad eléctrica y contráctil espontánea. Cada contracción se acompaña de ondas de disminución del potencial de membrana con actividad “en agujas” sobreañadida. Hay diseminación de la excitación de una célula a otra, pero la conducción eléctrica es lenta y de naturaleza decreciente. Los contactos de baja resistencia entre las células (uniones de nexo) facilitan en grado sumo la propagación de la excitación. El número de uniones de esa índole es regulado por hormonas esteroides y aumenta en las etapas finales del embarazo. La mayor frecuencia y duración de la actividad “en agujas” en zonas de “marcapaso” y la propagación más extensa de la excitación se acompaña de incrementos en la fuerza de contracción. La penetración de los iones sodios al parecer interviene en la forma primaria en la despolarización. La cantidad de ión calcio que cruza la membrana plasmática durante la excitación no basta para causar directamente contracción, sin embargo es suficiente para desencadenar la liberación de cantidades muchos mayores de ión calcio sarcoplasmático. Por consecuencia la cantidad disponible de calcio extracelular influye poderosamente en la respuesta del músculo liso uterino a diversos estímulos fisiológicos y farmacológicos. Como ocurre con los músculos cardíacos y estriados, el ión calcio estimula la interacción de la actina y de la miosina que culmina en contracción muscular. De particular importancia en relación con dicho músculo es el hecho que la contracción se inicia por el proceso relativamente lento de fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, reacción que se cataliza por la miosincinasa de cadena ligera, una enzima que depende de calcio y calmodulina.



El útero posee inervación parasimpática y simpática, la primera por el nervio pélvico y la segunda por las fibras posganglionares de los ganglios mesentéricos inferiores e hipogástricos. Ambos pueden ocasionar mayor actividad del útero maduro de la mujer, pero la desnervación cambia poco la actividad motora de dicha víscera.

El músculo liso del útero es extraordinariamente sensible a influencias endocrinas y en particular a la de estrógenos; de este modo en la pubertad aumenta en grado sumo la actividad espontánea y también la reactividad de dicha víscera a estímulos neurógenos, hormonales y farmacológicos y después de esa etapa varía con cada ciclo ovulatorio.

El parto en el ser humano es consecuencia de una interacción compleja entre sistemas endocrinos del feto y la gestación debe ser considerada como la acumulación o de la maduración de una serie de sistemas comunicantes de órganos endocrinos. No se sabe cuáles son los factores precisos y necesarios para desencadenar el trabajo de parto. Las opiniones de casi todos los investigadores se han orientado a la complementariedad y a veces a acciones sinérgicas de la oxitocina y las prostaglandinas como consecuencia de fenómenos del desarrollo del feto de la placenta y de las membranas fetales.

Las prostaglandinas al parecer poseen también funciones importantes durante el parto en la mujer. La sensibilidad del útero a dichas sustancias cambia relativamente poco durante el embarazo pero la actividad específica de las fosfolipasas que catalizan la fase “cineticolimitante” en la formación de las prostaglandinas aumenta en el amnios humano a finales de la gestación; dicha membrana fetal porta también grandes cantidades de ciclooxigenasa y fosfolípidos que contienen ácido araquidónico. La formación de las prostaglandinas por el amnios aumenta en forma progresiva durante etapas finales de la gestación como consecuencia de la acumulación de sustancias derivadas del feto y en particular el factor activador de plaquetas (PAF).



Además de participar activamente en la síntesis de las prostaglandinas, el PAF inicia de manera directa la contracción uterina.

La hidrolasa de dicho factor disminuye durante el último trimestre en el plasma de la gestante y por ello es posible que las cantidades de PAF y prostaglandinas que llegan al miometrio sean suficientes para desencadenar el trabajo de parto.

El parto en la mujer está influenciado por hormonas esteroideas. Se ha prestado enorme atención a las concentraciones cada vez mayores de estrógenos en plasma y líquido amniótico en los finales del embarazo, especialmente los cambios extraordinarios que ocurren en las últimas dos o tres semanas.

Labor de parto

La labor de parto es el proceso mediante el cual, el cuerpo de una mujer se prepara para expulsar al bebé. Al comienzo de la labor, el útero o matriz (donde crece el bebé durante el embarazo) se empieza a contraer o apretar, haciendo que el bebé se mueva hacia la vagina (canal de nacimiento) mientras la labor avanza. El cuello del útero, la abertura del útero entre la vagina, se dilata (agrandada su abertura) hasta un diámetro final de aproximadamente 10 centímetros (cerca de 5 pulgadas) para que el bebé pueda pasar y sea expulsado por la abertura externa de la vagina. Los bebés son expulsados desde la vagina de la madre, a menos que sea un nacimiento por cesárea (una operación quirúrgica para expulsar al bebé a través del abdomen de la madre).

La coronación" es cuando la cabeza del bebé se alcanza a ver en la abertura de la vagina. Cuando el bebé ha coronado. El médico le puede dar un masaje en el perineo y lo tratará de estirar suavemente, para que la cabeza del bebé quepa sin que provoque que el perineo se rasgue o que requiera de una incisión dentro del mismo (llamado episiotomía).



Una vez que la cabeza del bebé esté afuera, se deja de pujar mientras la nariz y la boca del bebé son succionadas y limpiadas de flúidos. Entonces, puede seguir empujando el resto del cuerpo del bebé. Si el bebé nace sano y está respirando bien, él o ella se lo pone en el estómago.

El cordón umbilical se engrapa y se corta y después de aproximadamente 20 minutos, se expulsa la placenta.

El parto tiene tres etapas. La primera etapa se divide en tres fases -temprana, activa y de transición- y termina con la dilatación completa del cuello del útero. La segunda etapa es la de expulsión, que culmina con el nacimiento del bebé. La tercera, contempla la expulsión de la placenta.

Primera Etapa

Es generalmente la más larga de todo el parto comprende una serie de acontecimientos, que comúnmente se inician a las 38 semanas de gestación, es decir, 1 a 2 semanas antes del parto. Es cuando el cuello del útero empieza a dilatar para finalizar cuando el mismo está totalmente abierto. Al inicio de la misma podrá observar una pequeña cantidad de mucosidad teñida de sangre (denominada la muestra). A raíz del acortamiento del cuello, desde los 38 semanas, y la consiguiente formación del segmento, es que de repente, a las 40 semanas (como promedio), ya no existe longitud del cuello; entonces, se dice que la incorporación es del 100%.

Esto es producido por las contracciones uterinas, gracias a su periodicidad y duración, que hacen que el orificio se comporte como un diafragma de cámara fotográfica, dilatándose. Al término de esta etapa las contracciones se vuelven más fuertes y duraderas. Se pueden diferenciar 3 fases en esta etapa.



- **Fase Temprana:** Esta fase, que puede ser la más larga del parto, se caracteriza por contracciones lentas, constantes y suaves que duran de 30 a 60 segundos cada una y ocurren con una frecuencia que puede ir desde los 5 minutos hasta los 30 entre una y otra. Durante esta fase el cuello se adelgaza y dilata entre 2 y 5 centímetros. La cabeza del bebé baja más dentro de su pelvis. Esta etapa tiene una duración promedio de 8 horas para mamás primerizas, pero puede ser significativamente más corta o más larga.

- **Fase Activa:** Sus contracciones serán más fuertes, con menos espaciamiento entre una y otra (cada 3 a 5 minutos) y con una duración mayor cada una (de 45 a 60 segundos). El cuello se adelgaza por completo y se dilata entre los 5 y los 8 centímetros, lo cual permite que la cabeza del bebé descienda aún más. Podría sentir una sensación de dolor en el recto a causa de la presión que ejerce la cabeza de su bebé, así como malestar en sus piernas. En promedio, esta fase dura entre 3 y 4 horas para la mamá primeriza.

- **Fase de transición:** es la más corta pero también la más intensa del parto. Podría experimentar una combinación de algunos síntomas como náuseas, vómito, temblores, irritabilidad, dolor de espalda, sudoración y fríos. Tendrá contracciones fuertes, posiblemente con picos alternados, con intervalos de 1 a 3 minutos y con una duración de 60 a 90 segundos. El cuello terminará de dilatarse por completo, y la cabeza del bebé empezará a moverse hacia abajo a través del canal de nacimiento. Esta etapa podría durar entre 15 y 90 minutos o aún más.

Segunda Etapa:

Esta etapa representa el evento principal, el nacimiento. Durante la misma tendrá una sensación intensa de presión y estiramiento, lo cual posiblemente le provoque una urgente sensación de pujar. Sus contracciones se harán más lentas cada 3 a 5 minutos- mientras la cabeza de su bebé toma posición en la boca de la vagina (coronación).



Una vez que la cabeza sale, los hombros y el resto del cuerpo le siguen más fácilmente. El recién nacido deja oír su primer llanto, lo cual le permite empezar a respirar por sí mismo. En un primer parto, esta etapa toma 2 horas o un poco más, pero las mamás que ya han tenido uno o más bebés previamente pueden esperar un tiempo mucho más corto.

Tercera Etapa:

Esta etapa final empieza después de que el bebé ha nacido y termina cuando la placenta se separa de la pared del útero y es expulsada a través de la vagina. Es la más corta y puede tomar alrededor de 20 minutos. Experimentará aún algunas contracciones, pero se dará cuenta de que son mucho menos dolorosas.

Signos de Labor de Parto Temprana

- √ Comienzan las contracciones uterinas y la madre las puede sentir.
- √ "Ruptura de la fuente" el líquido amniótico que rodea al bebé en el útero empieza a gotear a través de la vagina de la madre.
- √ Dolor de Espalda.
- √ Sangrado ligero de la vagina de la madre.

Mecanismos del trabajo de parto

El mecanismo del trabajo de parto es la serie de movimientos que realiza la presentación durante su tránsito por el canal del parto. Las etapas de que consta este mecanismo, en una presentación cefálica de vértice, son las siguientes:



1. Encajamiento.

- Flexión.
- Orientación.
- Asinclitismo.

2. Descenso.

- Rotación interna.

3. Expulsión o desprendimiento.

- Extensión.
- Restitución.
- Rotación externa.
- Desprendimiento de los hombros.
- Nacimiento del resto del producto.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas es un término genérico que denomina a una familia de ácidos carboxílicos de 20 átomos de carbono, 5 de los cuales forman un anillo ciclopentano, por lo que se ha tomado como estructura hipotética el ácido prostanóico. Las prostaglandinas endógenas son antacoides y se forman en todos los tejidos, aunque en pequeñas cantidades, así como en líquidos orgánicos y se le conceden múltiples efectos biológicos que abarcan prácticamente todas las funciones del organismo.

Las prostaglandinas en general aumentan el AMPc intracelular en algunos tejidos, mientras que en otros lo reduce o se opone a su aumento.



Está mediado por receptores específicos, algunos de sus efectos colaterales requieren de activación o inhibición de la adenilciclase con regulación de la producción del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc).

En otros tejidos el mediador intracelular es el monofosfato cíclico de guanosina (GAMPc); otras veces el mecanismo intracelular es independiente de los nucleótidos cíclicos, como por ejemplo, la acción sobre el músculo liso vascular de la prostaglandina E₂ y sobre el miometrio de la prostaglandina E₂ y F₂ α. En estos casos actúa facilitando la entrada del ión calcio y otros iones a la célula, en este proceso inhibe el secuestro de calcio por la ATPasa dependiente del calcio en el retículo endoplásmico y de este modo aumenta la concentración del calcio citoplasmático; a la fosforilación de la miosina y de este modo a la interrelación de la miosina fosforilada y la actina y, por lo tanto, el aumento de la actividad contráctil.

Misoprostol

En 1985 por primera vez fue registrado el misoprostol bajo la marca del fabricante como Cytotec y fue rápidamente aceptado en múltiples países para el tratamiento de la úlcera péptica y en los pacientes que ingerían anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDS).

El misoprostol es un análogo semisintético de la prostaglandina E₁, utilizado para la prevención y tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, en particular las secundarias al empleo de fármacos anti-inflamatorios no esteroídicos (AINES). El misoprostol es algo menos efectivo que los antagonistas H₂ de histamina, pero más eficaz que el sucralfato en el tratamiento de las úlceras activas gástricas y duodenales.

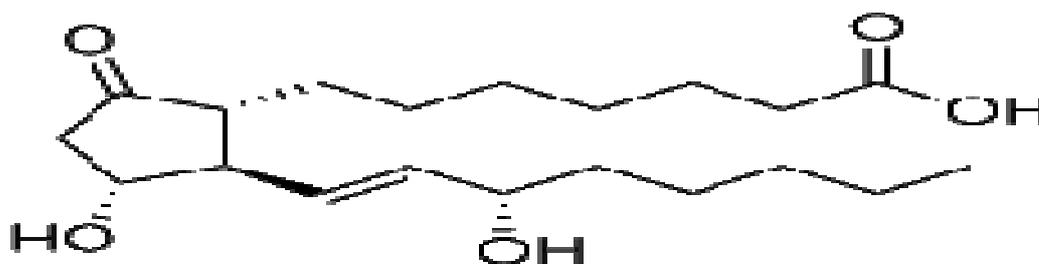
Fue aprobado en el año 2002 por la FDA (Food and Drug Administration), y se ha convertido en una droga importante en la práctica obstétrica y ginecológica, debido a su



acción uterotónica y su capacidad de madurar el cuello uterino. Es de utilidad para provocar aborto médico, maduración cervical previa a aborto quirúrgico, evacuación del útero en caso de muerte embrionaria o fetal, e inducción del trabajo de parto. Además, la droga puede usarse en el manejo e incluso, prevención de la hemorragia postparto y, en combinación con otros fármacos, para la interrupción del embarazo.

Inhibe la secreción basal y nocturna de ácido actuando directamente sobre la célula parietal. Las células parietales contienen receptores de alta afinidad hacia las prostaglandinas de la serie E, receptores que son estimulados por los alimentos, el alcohol, los anti-inflamatorios no esteroídicos, la histamina, la pentagastrina y la cafeína. Sin embargo, los antagonistas H₂ parecen ser más potentes que el misoprostol como inhibidores de la secreción gástrica de ácido, especialmente durante la noche. Por su parte, el misoprostol exhibe un efecto protector sobre la mucosa gástrica que puede contribuir a su eficacia en la cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales. Adicionalmente, el misoprostol reduce las concentraciones de pepsina en condiciones basales, pero no la secreción de esta enzima estimulada por la histamina.

Al igual que todas las prostaglandinas, el misoprostol muestra diversos efectos sobre otros tejidos. Por ejemplo, aumenta la frecuencia de las contracciones uterinas, lo que permite su utilización en la inducción del parto o en la interrupción del embarazo en combinación con otros fármacos abortivos.



PM: 382.5

ESTRUCTURA QUIMICA



La mayor parte de la degradación de las prostaglandinas en la que se incluye el misoprostol, se produce por la 15 hidroxilo prostaglandina deshidrogenasa sobre el grupo 15 hidroxilo, por lo que un proceso de metilación permite bloquear la acción de esta enzima y crear un compuesto estable y de una adecuada duración.

El metilado a partir del carbono 16, es de bajo costo y se almacena con facilidad a la temperatura ambiente, así como presenta pocos efectos secundarios sistémicos. El mismo se absorbe con rapidez por vía oral, vaginal, rectal y sublingual.

El misoprostol se puede administrar oralmente, absorbiéndose extensa y rápidamente (88%). La administración con comitante de anti-ácidos y de alimentos reduce y retrasa la absorción. El fármaco también se absorbe muy bien cuando se administra por vía intravaginal. La aplicación local de PG se usa ampliamente en el ámbito mundial para la maduración cervical. Estos cambios son similares a los ocurridos durante el trabajo de parto espontáneo. El proceso de maduración cervical inducido por PG a menudo incluye la iniciación del trabajo de parto.

No se conoce con exactitud como se distribuye este fármaco, desconociéndose si es capaz de atravesar la placenta o de excretarse en la leche materna. El misoprostol experimenta una extensa metabolización de primer paso produciendo el metabolito más importante y activo, el ácido misoprostólico. Al parecer, este tipo de metabolismo también tiene lugar en el interior de la célula parietal. La inhibición de la secreción gástrica de ácido se inicia a los 30 min. después de una dosis oral, alcanzando su valor máximo a los 60-90 min. La duración y la intensidad de la inhibición gástrica de ácido son dosis-dependientes, alcanzando su valor máximo con la dosis de 400 µg. La semi-vida de eliminación del misoprostol es de unos 20-40 min., aumentando a 80 min. en los pacientes con disfunción renal. Menos del 1% de la dosis es eliminada en la orina sin metabolizar.



Las vías intracervical y extra-amniótica son empleadas en algunas oportunidades y, si bien tienen probablemente más acción, se reservan para casos de cuellos muy inmaduros o que no hay estimulación mamaria la evidencia disponible sugiere que la estimulación de los pezones favorece el inicio del trabajo de parto pero no hay evidencia de que esto modifique los resultados finales del parto. El tejido cervical está formado principalmente por tejido conectivo que incluye fibras colágenas inmersas en una sustancia fundamental formada por polisacáridos con glucosaminoglicanos (GAG) producida por los fibroblastos.

Vías de Administración

Hay varios estudios sobre la farmacocinética del misoprostol en una dosis administrada por las vías oral, vaginal, sublingual y rectal.

1. Vía oral

El misoprostol al ser administrado oralmente es rápida y extensivamente absorbido (88%). Los alimentos y antiácidos disminuyen la tasa y cantidad de la absorción. Por la vía oral, la concentración plasmática de misoprostol se eleva rápidamente, llegando al máximo entre los 12,5 y 60 minutos después de la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos.

Consecuentemente, el tono uterino inicia su elevación alrededor de los 8 minutos y alcanza su máximo cerca de los 26 minutos. Un estudio encontró contractilidad uterina solamente en cerca del 40% de las mujeres, durante un periodo de observación de cuatro horas.



Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos de la droga, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada 2 ó 3 horas, cuando se administra por la vía oral.

La droga es sometida a un extenso metabolismo durante la primera circulación, para formar su principal y activo metabolito, el ácido misoprostólico, posteriormente metabolizado en los tejidos corporales. La inhibición de la secreción ácida gástrica ocurre aproximadamente 30 minutos después de una única dosis oral, logrando un efecto máximo entre los 60 y 90 minutos. La duración e intensidad de la inhibición del ácido gástrico es dosis dependiente, con un probable efecto techo a 400g. La vida media de eliminación del ácido misoprostólico es de 20 a 40 minutos, pero puede llegar hasta los 80 minutos en personas con disfunción renal.

La excreción se hace principalmente a través de sus metabolitos. Aproximadamente 15% de la dosis es excretada por las heces, y el otro 74% es eliminado por la orina, en un lapso de 7 días. Para lograr un mayor efecto y aceptación, se ha utilizado la disolución del misoprostol en soluciones acuosas.

La distribución aún no ha sido por completo definida y tampoco se sabe si éste agente pasa a través de la placenta. Se sabe, sin embargo, que pasa a la leche materna en concentraciones muchísimo más bajas que en la sangre, y que baja a niveles en el límite de detección, 5 horas después de la administración oral. Por eso mismo se recomienda postergar la lactancia por un período mínimo de 6 horas, cuando se administra en la prevención de la hemorragia post-parto.



2. Vía vaginal

La biodisponibilidad del misoprostol, por la vía vaginal, es tres veces mayor que por la vía oral. Después de la administración vaginal la concentración plasmática de misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo, 240 minutos después de la administración. Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de su administración. Además, cuando se añade agua a la tableta de misoprostol administrado por la vía vaginal, los niveles séricos permanecen más elevados, hasta seis horas después de la administración lo que sugiere que la absorción aumenta en esta situación, pero no está aún claro si esto tiene alguna implicación clínica significativa.

Esta última observación concuerda con relatos de que las píldoras no se disuelven en todas las mujeres que reciben misoprostol por vía vaginal. Es probable que de esta observación empírica resulte la costumbre de algunos clínicos de humedecer las píldoras, antes o después de su introducción en la vagina. Como las píldoras de misoprostol se deben disolver en el Ph ácido del estómago, la solubilidad de la droga administrada vaginalmente debería ser mejor investigada. Sin embargo, un estudio que simuló este ambiente, humedeciendo el comprimido con soluciones ácidas antes de ser utilizadas por vía vaginal, no se encontró diferencias en su efecto clínico. De todas maneras, probablemente este es un detalle que hay que considerar solamente cuando se utilicen por vía vaginal productos comerciales del misoprostol, desarrollados originalmente para uso oral, lo que representa aún la mayor parte de los casos.

Cuando es administrado por vía vaginal se produce un mecanismo adicional de acción, mediante la liberación local de óxido nítrico. Dicho efecto se describe solamente en los casos de mujeres embarazadas.



Los dos mecanismos de activación de la remodelación cervical originada en las prostaglandinas y en el óxido nítrico, se potencian. En embarazos a término existe una correlación entre la liberación de óxido nítrico cervical y el score de Bishop. Este mecanismo secundario, y el efecto local sobre el cuello, pueden explicar parcialmente una mayor efectividad clínica del misoprostol administrado por vía vaginal; además que los niveles plasmáticos son más sostenidos y hay mayor biodisponibilidad que cuando es administrado por vía oral. Hay muchos estudios sobre el uso de misoprostol para provocar el aborto durante el primer y segundo trimestre, que también confirman la observación de una mayor efectividad mediante la administración vaginal, comparada con la oral.

Si es racional suponer que el efecto farmacológico de la droga es dependiente de la concentración plasmática, el intervalo de administración por la vía vaginal teóricamente debería ser mayor de 4 horas. Así, la dosis debería ser repetida con intervalos mínimos de 6 horas, y no cada tres ó 4 horas, en base a la evidencia de la persistencia de niveles séricos elevados de los metabolitos del misoprostol en el suero materno, después de la administración vaginal hasta este período. Es importante enfatizar que el conocimiento de la farmacocinética de este producto, por vía oral, está basado solamente en la administración de altas dosis (400 µg), ya que hasta ahora nadie ha logrado éxito en medir las concentraciones plasmáticas de los metabolitos del misoprostol después de utilizarse dosis bajas, como las que se recomiendan para la inducción del parto con feto vivo.

La mayor biodisponibilidad del misoprostol por la vía vaginal puede ser la explicación de por qué esta vía es más eficaz que la oral. Aunque existan distintas recomendaciones de dosis e intervalos entre ellas, para distintas indicaciones clínicas, es importante no olvidarse que el efecto aditivo de dosis repetidas puede representar un



inconveniente, cuando se trata de un embarazo a término con feto vivo, donde la hipercontractilidad puede representar un peligro para la vida del feto.

La vía de administración que se recomienda es por la vía vaginal la dosis a utilizar depende de la edad gestacional. Se debe humedecer las tabletas con 0,5 a 1,0 ml de agua, o suero fisiológico para facilitar la disolución de la tableta cuando se use por la vía vaginal, un producto preparado para uso oral.

3. Vía sublingual

Cuando se administra por la vía sublingual, la curva de concentración plasmática es semejante a la vía oral, pero en niveles más elevados, Parece claro que esta propiedad tendría la ventaja de hacer que la vía sublingual sea apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados, y en corto período de tiempo. Este es el caso, por ejemplo, de la prevención, o aún más, del tratamiento de la hemorragia puerperal, pero también en la inducción del aborto, aborto incompleto o preparación cervical para instrumentación intrauterina. En todos esos casos una acción más temprana, especialmente sobre el tono uterino, es necesaria. En cambio, para indicación como la inducción del parto, la vía sublingual debería ser empleada con precaución, dado que origina mayor cantidad de casos de taquisistolía, debido a una mayor concentración plasmática que se alcanza muy rápidamente por esta vía. Es importante considerar, además, que el desarrollo de contracciones uterinas regulares se registra, sobre todo, cuando se utiliza la vía vaginal o sublingual, y no cuando se utiliza la vía oral.



4. Vía rectal

El estudio del uso de misoprostol para la hemorragia post parto, de O'Brien et al, demuestra que este medicamento también es efectivamente absorbido, cuando es administrado por vía rectal. Si bien hasta hace poco tiempo no se conocía su farmacocinética, cuando era administrado por vía rectal, el único estudio disponible comparando la vía rectal con la oral, muestra un comportamiento de los niveles séricos muy parecido al que se conoce para la vía vaginal.

El pico máximo de concentración se alcanza alrededor de los 40 minutos y declina lentamente, llegando como mínimo al doble de la concentración plasmática por la vía oral a los 240 minutos (4 horas). Aunque hay algunos relatos acerca de la baja aceptabilidad de esta vía, se necesitan más estudios, bien elaborados, para investigar cuál es la preferencia de las mujeres por las distintas vías de utilización.

Efectos beneficiosos

1. Disminuye el índice de inducción fallida.
2. Disminuye el tiempo de inducción e inicio del trabajo de parto.
3. Disminuye el tiempo de inducción y parto.
4. Disminuye el indicador cesárea.
5. Disminuye la hemorragia posparto.

En nuestro medio ha alcanzado la novedad de ser el agente indicado como terapéutica de base etiológica en el tratamiento de la fase latente prolongada.



EFFECTOS FARMACOLÓGICOS Y COLATERALES

Los efectos sérios o prolongados y los efectos secundarios son relativamente raros.

1. SANGRADO

El sangrado, por lo regular, se inicia el primer día; con frecuencia, dentro de la hora siguiente a la administración del misoprostol. El sangrado típicamente dura de 7 a 10 días y es seguido de un ligero manchado que puede persistir hasta el siguiente período menstrual. El retorno de la menstruación tiene lugar 4 a 6 semanas después de la administración del misoprostol. Es importante tener presente que el sangrado por sí solo no indica que el tratamiento haya sido exitoso.

Se debe instruir a la mujer para que consulte a su proveedor en las siguientes situaciones: (1) si empapa más de dos toallas higiénicas grandes por hora durante dos horas seguidas; (2) si deja de sangrar y presenta nuevamente sangrado muy abundante dos o más semanas más tarde; (3) si sangra persistentemente durante varias semanas o empieza a sentirse débil o mareada, o (4) si no presenta sangrado o presenta solamente un sangrado escaso después de administrado el misoprostol.

2. DOLOR

El dolor generalmente se presenta el primer día y puede iniciarse a los 30 minutos de administrar el misoprostol. El dolor puede ser mucho más severo que el que se experimenta durante una menstruación. Pueden emplearse anti-inflamatorios no esteróides o analgésicos similares para el control del dolor sin temor a afectar el éxito del tratamiento.



3. ESCALOFRÍO Y/O FIEBRE

El escalofrío es un efecto secundario frecuente, pero transitorio. La fiebre es menos común y no necesariamente indica que exista una infección. Si la fiebre o el escalofrío persisten durante más de 24 horas después de administrado el misoprostol, la mujer puede estar presentando una infección y por lo mismo debe solicitar atención médica. Se puede emplear un antipirético para el control de la fiebre, en caso de ser necesario.

4. NÁUSEA Y VÓMITO

Se puede presentar náusea y vomito, los cuales desaparecen dentro de las siguientes 2 a 6 horas después de haberse administrado el misoprostol. Si fuera necesario, se puede emplear un antiemético.

5. DIARREA

Después de la administración de misoprostol también se puede presentar diarrea, que habitualmente desaparece el mismo día.

La administración vaginal de la preparación oral del misoprostol, aumenta sus efectos sobre el tracto reproductivo y disminuyen los efectos adversos sobre el sistema gastrointestinal. Cuando las tabletas de misoprostol se colocan en el fornix posterior de la vagina, el pka de la concentración plasmática del ácido de misoprostol, se alcanza en una a dos horas, para luego disminuir lentamente. La aplicación vaginal resulta en incrementos menores en las concentraciones plasmáticas del ácido de misoprostol, pero la exposición de la droga se ve aumentada.



Inducción del parto en el caso de muerte fetal en el tercer trimestre

En mujeres adultas se consideran como óptimas las dosis de 25 µg colocadas en la parte posterior del fórmix vaginal cada 3-6 horas. Debe evitarse el uso del misoprostol en mujeres que hayan sufrido una cesárea anterior debido a la posibilidad de ruptura del útero. En algunos casos, puede ser apropiada una dosis de 50 µg cada 6 horas, aunque esta posología incrementa el riesgo de complicaciones. En la mayor parte de los estudios realizados, el misoprostol sólo se administró durante 24 horas.

En el caso de muerte fetal en un embarazo a término, dosis bajas de 50 µg cada 12 horas son suficientes para inducir trabajo de parto.

El misoprostol se clasifica dentro de la categoría X de riesgo en el embarazo. Este fármaco produce contracciones uterinas, desplazamientos del feto y otros problemas durante el embarazo, que pueden provocar abortos y la hospitalización de la paciente. Si una paciente quedara embarazada durante un tratamiento con misoprostol, el fármaco debe ser inmediatamente retirado. También son posibles efectos teratogénicos.

El Síndrome de Möbius (parálisis facial congénita) y defectos en las extremidades se han reportado en hijos de madres que ingirieron misoprostol en un intento frustró por provocarse un aborto. Pero el riesgo absoluto de este síndrome es relativamente bajo entre las mujeres expuestas a misoprostol durante el primer trimestre.

En un estudio reciente del Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations, de 4.673 niños portadores de malformaciones y 4.980 niños en el grupo control, se reportó un aumento en la frecuencia de defectos en las extremidades



como constricciones en anillo, artrogriposis, hidrocefalia, holoprosencefalia y eutrofia de la vejiga en niños expuestos a misoprostol, pero no se reportaron casos de Síndrome de Möbius.

Otras drogas usadas frecuentemente en conjunto con misoprostol, para provocar abortos durante el primer trimestre como el metrotexate y mifepristone, son también teratogénicos asociándose a anomalías craneofaciales y digitales.

Las mujeres en situación de quedar embarazadas pueden utilizar el misoprostol como un medio efectivo de contracepción.

El misoprostol se utiliza para facilitar el parto, habiéndose publicado guías específicas de utilización. Sin embargo, no se debe utilizar en caso de estrés fetal, ruptura de placenta, placenta previa o hemorragias vaginales de origen desconocido. Tampoco se debe emplear en casos de partos múltiples o en presentaciones anormales del feto. Durante el parto, se deben monitorizar los signos vitales de la madre y del feto, así como la intensidad y frecuencia de las contracciones. Se debe prestar especial atención por si aparecieran signos de estrés fetal o de hiperestimulación uterina. La utilización del misoprostol en mujeres que hayan experimentado cesáreas o cirugía uterina está contraindicada debido al riesgo de una ruptura de útero.

Se han comunicado serias reacciones adversas durante el uso del misoprostol en mujeres embarazadas, incluyendo la muerte de la madre o del feto. La hiperestimulación uterina, o la ruptura del útero pueden hacer necesaria una intervención quirúrgica, histerectomía o salpingooforectomía. Además, pueden producirse embolismos del líquido amniótico, hemorragias vaginales, retención de placenta, shock, bradicardia fetal y dolor pélvico.



Por otra parte, se desconocen los efectos del misoprostol sobre el desarrollo y crecimiento del neonato cuando se ha utilizado el misoprostol para la dilatación cervical durante el parto. Igualmente, se desconoce si el misoprostol o su metabolito activo se excretan en la leche materna, por lo que se recomienda evitar la lactancia debido al riesgo potencial de inducción de diarrea en el neonato.

El misoprostol puede exacerbar la inflamación intestinal y producir diarrea en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que se debe emplear con precaución en estos enfermos. La diarrea inducida por el misoprostol puede producir una deshidratación.

En los pacientes con insuficiencia renal la semivida de eliminación del misoprostol está aumentada, si bien no parecen ser necesarios reajustes en las dosis. Sin embargo, en casos de intolerancia, puede ser necesaria una reducción de la dosis. .

El misoprostol no tiene interacciones conocidas y no induce el citocromo P-450 hepático. Algunos estudios realizados en animales sugieren que el aumento del flujo renal producido por el misoprostol incrementa la filtración glomerular, la excreción de sodio y el flujo urinario. Sin embargo, en los estudios clínicos, el misoprostol aumentó ligeramente la nefrotoxicidad inducida por la ciclosporina aunque redujo de forma significativa la incidencia de rechazos.

Existe el riesgo de una hipertensión uterina si se administran con comitadamente oxitocina y misoprostol, por lo que se recomienda discontinuar la administración de oxitocina hasta después de la última dosis de misoprostol. Si fuese absolutamente precisa la administración de ambos fármacos, esta se deberá realizar bajo una cuidadosa supervisión para asegurar que se consigue una dilatación cervical adecuada.



La diarrea es la más frecuente de las reacciones adversas inducidas por el misoprostol con una frecuencia del 14 al 40%. Sin embargo, suele remitir espontáneamente ocasionalmente, la diarrea inducida por el misoprostol ha estado asociada a acidosis metabólica, siendo lo suficientemente intensa como para requerir la retirada del fármaco. La diarrea es dosis dependiente y ocurre usualmente en las dos primeras semanas de tratamiento.

Otras reacciones adversas sobre el aparato digestivo son dolor abdominal (7-20%), náusea/vómitos (3.2%), flatulencia (2.9%), constipación (1.1%) y dispepsia (2%).

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central incluyen cefaleas (2.4%) y, con menos frecuencia vértigo y letárgica. También se han comunicado irregularidades sobre la menstruación, con calambres y contracciones uterinas tanto en mujeres embarazadas como en no embarazadas

A pesar de que otras prostaglandinas (E2 y F2alfa) han sido asociadas con infarto del miocardio y bronco espasmo, el misoprostol carece de esta asociación. No se ha determinado las dosis tóxicas para el misoprostol, sin embargo dosis acumuladas de hasta 2200 tg administradas en un período de 12 horas, han sido bien toleradas por mujeres embarazadas. Dosis de 6000 µg o más por vía oral se han relacionado con aborto, hipertermia, rabdomiolisis, hipoxia, y alteraciones ácido-base.

Inducción del parto en mujeres con cesárea previa

Se han reportado algunas rupturas uterinas asociadas a la administración de misoprostol para la inducción del parto en pacientes con cesárea anterior. Un estudio randomizado que comparó misoprostol (25 µg vaginales cada 6 h) con oxitocina para la inducción del parto en mujeres con una cesárea anterior fue suspendido al presentarse dehiscencia de la histerorrafia en dos mujeres en el grupo de misoprostol.



En un estudio de casos y controles de rupturas uterinas en 512 mujeres que intentaban un parto vaginal tras una cesárea anterior, 5.6% de las mujeres en el grupo misoprostol presentaron ruptura uterina sintomática comparado con 0.2% de mujeres en un grupo de parto sin uso de misoprostol. Interesantemente, no hubo rupturas uterinas en las mujeres con cesárea previa que iniciaron trabajo de parto espontáneo.

Permanece poco claro si el uso de misoprostol por sí solo aumenta la frecuencia de ruptura uterina en mujeres con cesárea previa a las que se induce el trabajo de parto o si el uso de cualquier droga para la inducción del parto en una mujer con un cuello duro, largo y cerrado (malas condiciones obstétricas) aumenta el riesgo de ruptura. En el estudio caso control descrito en el párrafo anterior, las mujeres a las que se les administró misoprostol para inducción del parto tendían a tener cuellos “desfavorables”, sin embargo la definición desfavorable no fue aclarada. Hasta que se pruebe su seguridad, el misoprostol no debe ser usado en la inducción de trabajo de parto en mujeres con cicatrices uterinas.

Misoprostol en la hemorragia postparto

Debido a sus efectos uterotónicos el misoprostol ha sido evaluado en la prevención y el manejo de la hemorragia postparto que no responde a oxitocina y metilergonovina. En una serie de 14 mujeres que recibieron 1000 µg de misoprostol rectal luego de haber sido manejadas con oxitocina y metilergonovina el sangrado cedió en un periodo de 3 minutos. Sin embargo, la falta de un grupo control hace imposible determinar si el misoprostol fue el responsable del cese del sangrado.

Por esto, actualmente se carece de evidencia para apoyar el uso rutinario de misoprostol para prevenir la hemorragia postparto cuando esté disponible oxitocina y/o metilergonovina, pero podría ser de utilidad si no se cuenta con estas drogas.



Según la OMS la dosis que se recomienda es de 25µg (comprimido vaginal) depositado en el forniceo posterior de la vagina, esta dosis debe ser repetida en 6 hrs si es requerida si no existe respuesta después de 2 dosis de 25µg, la dosis debe incrementarse a 50µg cada 6 hrs. La dosis no debe exceder los 200µg. Se recomienda el monitoreo estricto de la frecuencia cardíaca fetal y la contractibilidad uterina durante y después de la administración del misoprostol.

Se registró una mayor incidencia de inducciones exitosas con 50µg de misoprostol en relación con 25µg, intervalos más cortos hasta el nacimiento pero taquisistolía más frecuentes no hubo en cambio en diferencia en otros parámetros de valoración.

Un 16% presentó polisistolía con un 3% de hiperestimulación. La tasa de cesárea fue significativamente menor que la obtenida con oxitocina. Se concluyó el estudio afirmando que el uso de hasta 3 dosis de 50µg de misoprostol intravaginal es un método eficaz y relativamente seguro para la inducción del parto asociándose a una disminución significativa en la tasa de cesárea.

El protocolo para utilizar la droga por vía vaginal tuvo éxito en alcanzar contractilidad uterina regular en casi 100% de los casos por lo que una dosis inicial de 50µg repetida cada 6 hrs. con un máximo de 3 dosis es un esquema efectivo y seguro para inducción de trabajo de parto.

La OMS recomienda utilizar el misoprostol vaginal solamente en dos situaciones específicas:

1. Pre-eclampsia severa o eclampsia cuando el cervix no está dilatado y una cesárea segura no es viable o la criatura es prematura para sobrevivir.
2. Muerte fetal en útero, si la mujer no ha entrado en trabajo de parto espontáneo después de 4 semanas y las plaquetas están disminuyendo.



Los motivos de inclusión para estas indicaciones son las siguientes:

- La oxitocina es eficaz en un cervix no dilatado.
- Los posibles efectos en el feto no son de preocupación en estas dos situaciones.
- El misoprostol es mucho más económico que diniprostona (medicamento de elección en estas indicaciones específicas).



Diseño Metodológico



Diseño Metodológico

Tipo de estudio:

El estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal a realizado en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello en el período comprendido de Diciembre 2006 - Mayo 2007.

Área de estudio:

Sala de labor y parto del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello ubicado en la ciudad de León.

Unidad de Análisis:

Fueron cada unas de las pacientes ingresadas en la sala de labor y parto con embarazo a término y de alto riesgo obstétrico, que formaron parte del estudio.

Universo:

Lo constituyeron todas las pacientes atendidas en la Sala de Labor y Parto con embarazo a término y de alto riesgo obstétrico y que le aplicaron misoprostol por vía vaginal, siendo un total de 40.

Muestra:

Estuvo conformada por el 100% del universo



Criterios de inclusión:

- Toda paciente ingresada en la sala de labor y parto comprendido en el período de estudio.
- Que hayan recibido misoprostol en el período de estudio.
- Feto normal en presentación cefálica.
- Embarazo a término.
- Embarazo de alto riesgo obstétrico.

Variables de estudios:

- Características de las pacientes.
- Eficacia del misoprostol.
- Reacciones adversas medicamentosas.
- Complicaciones.
- Criterios de prescripción.

Método e instrumento de recolección de datos

El método utilizado para recolectar la información necesaria para el estudio fue la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en la muestra, se diseñó una ficha de recolección de datos que contiene 11 preguntas cerradas con datos personales, datos obstétricos y datos del fármaco (ver anexo N° 1).

Además se realizó una entrevista dirigida a los médicos de la sala de labor y parto con el objetivo de conocer los criterios de prescripción del misoprostol como inductor de la labor de parto, para ello se elaboró una guía de entrevista que contiene una pregunta abierta (ver anexo N° 2).



Plan de Análisis

Para tabular la información proveniente del estudio se realizó los siguientes cruces de variables:

1. Edad / Procedencia / Escolaridad.
2. Edad / Estado Civil / Paridad.
3. Eficacia del misoprostol.
4. Reacciones Adversas / Complicaciones.
5. Criterios de Prescripción médica.

Procesamiento y Análisis de información

Para realizar el procesamiento y análisis de la información se utilizó el programa de Excel versión XP 2003 utilizando el método estadístico descriptivo simple, los resultados se reflejan en tablas y gráficos de acuerdo a los objetivos planteados en el estudio.



Operacionalización de las variables

Variable	Concepto	Indicador	Escala de medidas
Características de las pacientes	Atributos propios de las pacientes.	Nº de pacientes con determinadas: -Edad -Procedencia -Escolaridad -Estado civil -Paridad	%
Eficacia del Misoprostol	Es el efecto máximo producido por el misoprostol para alcanzar la maduración del cuello uterino.	Tipo de eficacia: -Eficaz -No eficaz.	%
Reacciones Adversas Medicamentosas	Son los efectos farmacológicos No deseados producto de la aplicación de misoprostol.	Tipo de reacciones adversas.	%
Complicaciones	Son las alteraciones orgánicas que sufre la madre o el niño cuando con el uso de Misoprostol y comprometiendo la vida de los mismos.	Tipos de complicaciones	%
Criterios de Prescripción Médica	Normas, en los que se basa el médico para prescribir el misoprostol en la inducción del trabajo de parto.	Tipo de criterios	%



Resultados



Resultados

Cuadro N°1

Características de las pacientes según Edad, Procedencia y Escolaridad

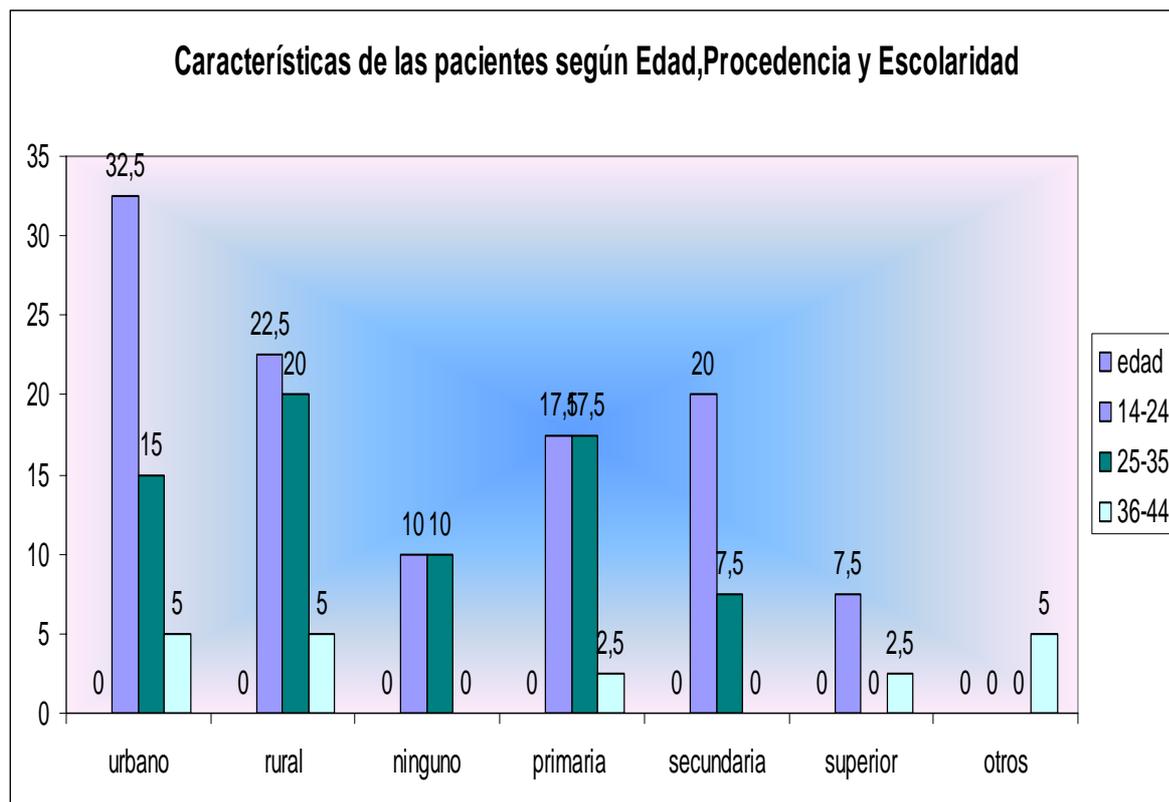
Edad	Total	%	Procedencia				Escolaridad									
			Urbano		Rural		Ninguno		Primaria		Secundaria		Superior		Otros	
			No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
14-24	22	55	13	32.5	9	22.5	4	10	7	17.5	8	20	3	7.5	0	0
25-35	14	35	6	15	8	20	4	10	7	17.5	3	7.5	0	0	0	0
36 a más	4	10	2	5	2	5	0	0	1	2.5	0	0	1	2.5	2	5

Fuente: Expedientes clínicos.

El cuadro N° 1 refleja las características de las pacientes según la edad, procedencia y escolaridad.



Gráfico Nº 1





Comentario

En relación a la edad, procedencia y escolaridad del total de las pacientes en estudio se observó una mayor relevancia en aquellas pacientes con edades comprendidas entre 14-24 años (55%), en comparación con el estudio realizado por la UNAN- MANAGUA en el Hospital Berta Calderón Roque 2004 muestra que las edades de mayor frecuencia fueron 14-29 años demostrándose que estos rangos son los más prevalentes, este resultado puede ser debido a que la mayoría de embarazos en la adolescencia es por el inicio de relaciones sexuales cada vez más temprano y por falta de interés sobre educación sexual y anticoncepción en este grupo etario de riesgo.

La procedencia predominante es urbana (32.5%), debido a que este tipo de pacientes residen en la ciudad, teniendo más facilidad de asistir al centro hospitalario para llevar sus controles mensuales y poder recibir atención inmediata en embarazo a término, observándose que la escolaridad de mayor frecuencia es secundaria (20%) debido a que las adolescentes comprenden en su mayoría esta edad, por lo que adquieren una mayor responsabilidad y se les dificulta continuar con sus estudios.

Cabe destacar que además se encontró edades de 25-35 años (35%), en su mayoría de procedencia rural (20%), esto es debido a que muchas madres prefieren parir en un hospital de la ciudad que por una partera en su comarcas. Con respecto a la escolaridad se observó que estas presentan estudios primarios (17.5%) ya que la educación para estudios siguientes es relativamente poca en las zonas rurales.⁽¹⁰⁾



Cuadro N° 2

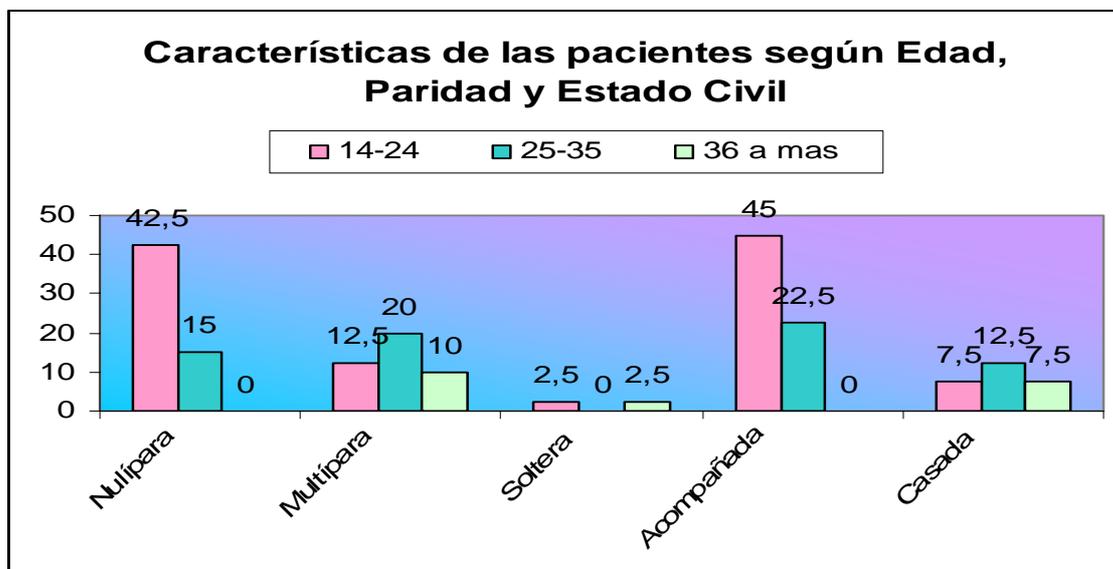
Características de las pacientes según Edad, Paridad y Estado Civil.

Edad	Total	%	Paridad				Estado Civil					
			Nulípara		Multípara		Soltera		Acompañada		Casada	
			N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
14-24	22	55	17	42.5	5	12.5	1	2.5	18	45	3	7.5
25-35	14	35	6	15	8	20	0	0	9	22.5	5	12.5
36 a mas	4	10	0	0	4	10	1	2.5	0	0	3	7.5

Fuente: Expedientes clínicos.

El cuadro N° 2 describe las características de las pacientes según edad, paridad y estado civil.

Gráfico N° 2





Comentario

Según los datos obtenidos de los expedientes clínicos de las pacientes en estudio en relación a la edad, paridad y estado civil se observó que las edades con mayor relevancia fueron las edades de 14-24 (55%) predominando las mujeres nulíparas (42.5%), destacándose el estado civil; acompañadas (45%).

La relevancia en este grupo etáreo es debido a que presentan una concepción temprana en la que existe un riesgo, ya que el organismo fisiológicamente no está adecuado para una concepción. El parto en la mujer está influenciado por hormonas esteroides, el músculo liso del útero es extraordinariamente sensible a influencias endocrinas y en particular a las de esteroides; de este modo en la pubertad aumenta un grado de actividad espontánea y también la reactividad de dichas vísceras a estímulos neurógenos, hormonales y farmacológico.

Sin embargo estas presentan por primera vez una concepción y no toman la responsabilidad a su cambio de estilo de vida.

Entre las edades de 25-35 años presentaron una paridad múltipara (15%). La mayoría de este grupo etáreo son mujeres acompañadas (22.5%), ya que en esta edad ya han dado a luz otros hijos.

Se identificó con menor relevancia entre las edades de 36 a más, siendo múltiparas (10%) y en su mayoría casadas (7.5%) las mujeres embarazadas con estas características pueden presentar mayores complicaciones en el parto, por lo que son sometidas a intervención quirúrgica. (4)



Cuadro N° 3

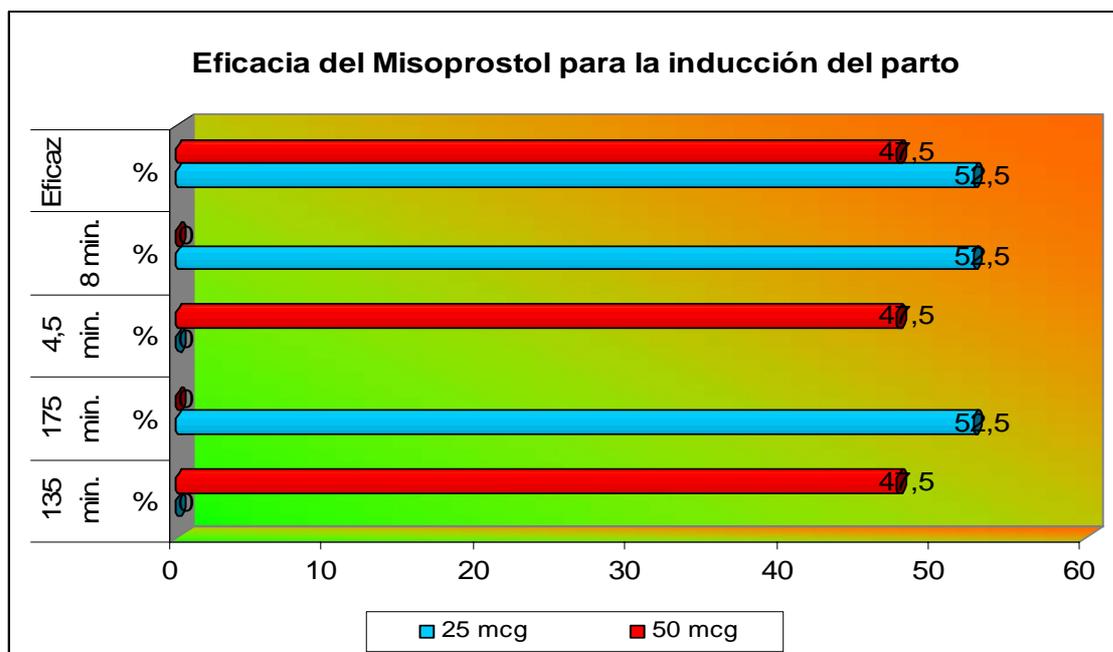
Eficacia del Misoprostol para la inducción del parto

Dosis (mcg)	Total	%	Intervalos de Tiempo desde administración- Trabajo de parto				Tiempo de expulsión				Valores de eficacia			
			135 min.		175 min.		4.5 min.		8 min.		Eficaz		No eficaz	
			N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
25	21	52.5	0	0	21	52.5	0	0	21	52.5	21	52.5	0	0
50	19	47.5	19	47.5	0	0	19	47.5	0	0	19	47.5	0	0

Fuente: Expedientes clínicos

El cuadro N° 3 representa la eficacia del misoprostol en las dosis de 25 y 50 mcg con los intervalos de tiempo desde la administración hasta el trabajo de parto y el tiempo de expulsión en minutos.

Gráfico N° 3





Comentario

En relación a la eficacia, según los datos obtenidos en los expedientes clínicos de las pacientes en estudio, se observó que del total de dosis de misoprostol, utilizadas la más empleada fue de 25 μg por vía vaginal (52.5%), en mujeres adultas se consideran como óptimas las dosis de 25 μg colocadas en la parte posterior del fórmix vaginal cada 3-6 horas donde se identificó que fue eficaz, al igual que con una dosis de 50 μg (47.5%) administrándose en dosis única el cual es una de las razones de su eficacia, en algunos casos, puede ser apropiada, aunque esta posología incrementa el riesgo de complicaciones.

Tomando en cuenta los intervalos de tiempo desde administración – inducción del parto y el tiempo promedio de expulsión del feto se observó que estos están en los rangos de 175 min. y 8 min. con respecto a la dosis de 25 μg también encontrándose rangos de 135 minutos y de 4.5 minutos con la dosis de 50 μg , según Aníbal Fàudes en un ensayo clínico demostró que después de la administración vaginal la concentración plasmática de misoprostol se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo entre los 60 y 120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo, 240 minutos después de la administración, los intervalos encontrados en los expedientes clínicos concuerdan con los ensayos de dicho autor por esta razón puede decirse que el uso de misoprostol a estas dosis es eficaz y seguro.

Según la OMS la dosis que se recomienda es de 25 μg (comprimido vaginal) depositado en el Fórmix posterior de la vagina, ésta debe incrementarse a 50 μg cada 6 hrs. Realizándose un monitoreo estricto de la frecuencia cardíaca fetal y la contractibilidad uterina durante y después de la administración del misoprostol. (1,3)



Cuadro N° 4

Reacciones adversas y complicaciones con el uso del misoprostol

Reacciones adversas				Complicaciones			
SI PRESENTAN		NO PRESENTAN		SI PRESENTAN		NO PRESENTAN	
N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
0	0	40	100	0	0	40	100

Fuente: Expedientes clínicos

El cuadro N° 4 describe las reacciones adversas y complicaciones que presentaron las pacientes



Comentario

Al valorar la seguridad del uso del misoprostol para la inducción del parto, en el estudio se observó que a las pacientes que se le administró misoprostol fue dosis únicas y en su mayoría de 25 μ g, las cuales no presentaron reacciones adversas ni complicaciones que pongan en riesgo las vidas de las pacientes en comparación con el estudio realizado por la UNAN- MANAGUA en el Hospital Berta Calderón Roque 2004 muestran que con una dosis de 25 μ g cada 6 hrs. presentaron reacciones adversas leves como: cefalea, escalofríos, dolor abdominal, fiebre y náuseas.

Debido también a que se tomó en cuenta la historia clínica y algunas patologías de estas pacientes en estudio, no se utilizó en pacientes con insuficiencia renal debido a que la semivida de eliminación del misoprostol en estos casos se ve afectada aumentando el flujo renal, la filtración glomerular, la excreción de sodio y flujo urinario, al igual debe evitarse el uso del misoprostol en mujeres que hayan sufrido una cesárea anterior debido a la posibilidad de ruptura del útero, no se debe utilizar en caso de estrés fetal, ruptura de placenta, placenta previa o hemorragias vaginales de origen desconocido. Tampoco se debe emplear en casos de partos múltiples, es importante no olvidarse que el efecto aditivo de dosis repetidas puede representar un inconveniente, cuando se trata de un embarazo a término con feto vivo, donde la hipercontractilidad puede representar un peligro para la vida del feto. (3,11)



Cuadro N° 5

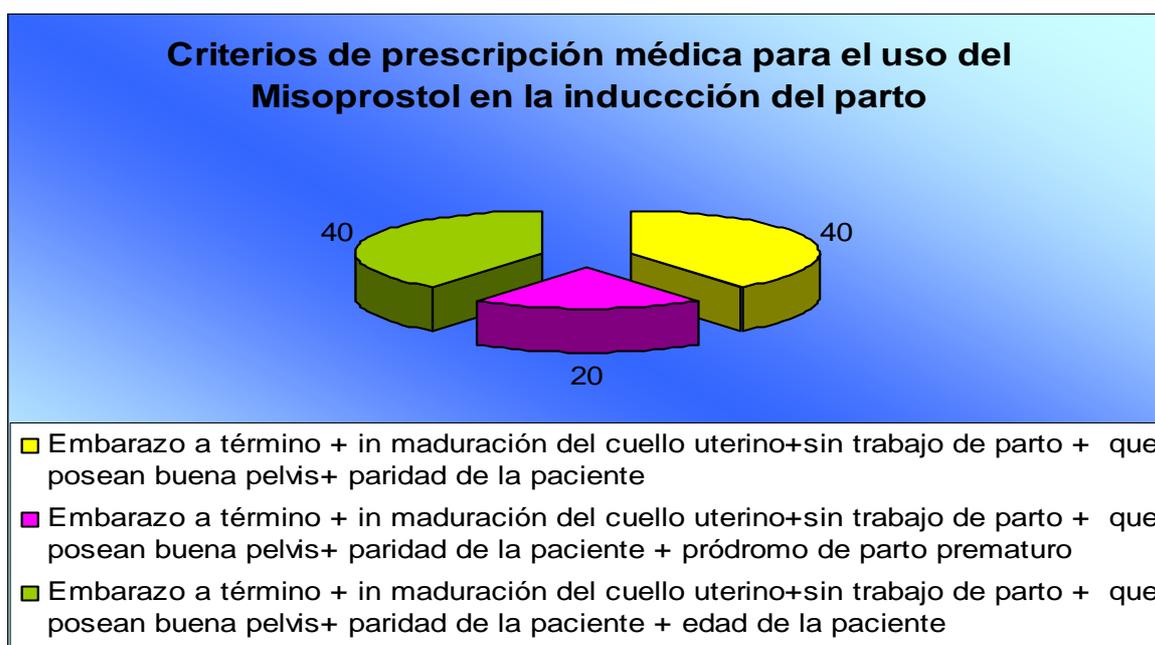
Criterios de prescripción médica para el uso de Misoprostol en la inducción del parto

Criterios de prescripción	N°	%
Embarazo a término + in maduración del cuello uterino+sin trabajo de parto + que posean buena pelvis+ paridad de la paciente	2	40
Embarazo a término + in maduración del cuello uterino+sin trabajo de parto + que posean buena pelvis+ paridad de la paciente + pródromo de parto prematuro	1	20
Embarazo a término + in maduración del cuello uterino+sin trabajo de parto + que posean buena pelvis+ paridad de la paciente + edad de la paciente	2	40

Fuente: Entrevista a médicos de base de gineco-obstetricia

El cuadro N° 5 refleja los criterios de prescripción médica del uso del misoprostol para inducción del parto

Gráfica N° 5





Comentario

En base a los criterios de prescripción médica para el uso del misoprostol se observó que entre los principales que se destaca son: embarazo a término, in- maduración del cuello uterino, sin trabajo de parto, que posean buena pelvis, paridad de la paciente al igual que la edad de las mismas (40%) de las entrevistas realizadas a los médicos de base del área gineco-obstetricia, de acuerdo a estos criterios establecidos, se consideran que son los más adecuados para la utilización de dicho fármaco en la inducción de parto, tomando en cuenta que son factores que predisponen su utilización en mujeres embarazadas para minimizar los posibles complicaciones que ponen en riesgo la vida de las mismas.

El misoprostol fue aprobado en el año 2002 por la FDA (Food and Drug Administration), y se ha convertido en una droga importante en la práctica obstétrica y ginecológica, debido a su acción uterotónica y su capacidad de madurar el cuello uterino.

La OMS recomienda utilizar el misoprostol vaginal solamente en dos situaciones específicas:

1. Pre-eclampsia severa o eclampsia cuando el cervix no esta dilatado y una cesárea segura no es viable o la criatura es prematura para sobrevivir.
2. Muerte fetal en útero, si la mujer no ha entrado en trabajo de parto espontáneo después de 4 semanas y las plaquetas están disminuyendo.

Los motivos de inclusión para estas indicaciones son las siguientes:

- La oxitocina es eficaz en un cervix no dilatado.
- Los posibles efectos en el feto no son de preocupación en estas dos situaciones.
- El misoprostol es mucho más económico que diniprostona (medicamento de elección en estas indicaciones específicas). (1,8)



Fortalezas

- ❖ Anuencia de los médicos de base de la Sala de Labor y Parto para brindar la información solicitada de parte de las autoras del estudio y atención a las consultas realizadas.
- ❖ Cohesión y excelente coordinación del equipo de trabajo conformado por las autoras del estudio.
- ❖ Colaboración de parte de la Responsable del Departamento de Estadística del HEODRA, quien facilitó los expedientes de las pacientes para recolectar los datos necesarios para el estudio

Debilidades

- ❖ El uso de misoprostol no cuenta con un respaldo legal para su utilización en la inducción del parto por tanto no se encuentra en protocolos y normas hospitalarias.
- ❖ Horario de prestación de expedientes poco accesible para la realización de estudio, y falta de motivación a los estudiantes y docentes que realizan estudios basados en la evidencia del uso del misoprostol en la inducción de parto.
- ❖ Letra poco legible en los Expedientes Clínicos de las pacientes



Conclusiones

- ❖ Dentro de las características de las pacientes se encontró que la edad más prevalente corresponde a las edades de 14-24 años con procedencia urbana, de escolaridad secundaria con paridad nulípara y estado civil acompañada.

- ❖ El Misoprostol mostró ser eficaz y seguro con la administración de 25 y 50 mcg en dosis únicas por vía vaginal para la maduración del cuello uterino y la inducción del trabajo de labor y parto.

- ❖ Con el uso de misoprostol en las pacientes con embarazo a término no presentaron reacciones adversas medicamentosas y complicaciones que pusieran en riesgo la vida de las mismas.

- ❖ Los criterios de prescripción para la utilización de misoprostol en la inducción del parto, se encontró que los más frecuentes fueron; embarazo a término, inmaduración del cuello uterino, sin trabajo de parto, que posean buena pelvis, paridad de la paciente y edad de la paciente, siendo éstos adecuados.



Recomendaciones

En el presente estudio realizado es de relevancia mencionar algunas recomendaciones a fin de mejorar las debilidades en base a los posteriores estudios:

- A todo el personal médico y estudiantes de la carrera de la salud e investigadores que retomen la realización de estudios sobre el tema ya que así se ampliarán los conceptos, información y conocimiento sobre el uso del misoprostol en la inducción del parto.
- Que el personal médico de la sala de labor y parto del HEODRA mejore su caligrafía en el llenado de los datos en los expedientes clínicos, que permita obtener la información requerida para realizar estudios de investigación.
- Que el Servicio de Admisión de la Sala de Labor y Parto del HEODRA facilite el acceso a la información que brindan los expedientes clínicos de los pacientes a fin de realizar con mayor rapidez los estudios investigativos.
- Que la OPS en coordinación con el MINSA y la Escuela de farmacia UNAN-LEON realicen estudios orientados a evaluar la eficacia y seguridad del misoprostol en la inducción del parto.
- Ampliar el presente estudio con una muestra poblacional más significativa extendiéndose hacia otros sectores pudiéndose lograr un análisis comparativo de los resultados obtenidos.



Bibliografía

1. COIME, AIS. Nicaragua, Acción internacional para la salud. Boletín N° 9. Agosto 2006 Misoprostol ¿Usando un efecto secundario?.. Pág. N° 4
2. COIME, AIS. Nicaragua, Acción internacional para la salud. Boletín N° 30 Marzo 1997 Inducción del parto: Misoprostol vaginal, solo en situaciones muy específicas Pág. N° 6.
3. Fàudes Aníbal, Uso del Misoprostol en Obstetricia y Ginecología, segunda edición, marzo 2007 Pág. 20-27.
4. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. Vol. I. Capitulo 39, Pág. 1005,1006.
5. Harcourt. El Manual Merck. Décima edición del centenario. Copyright.
6. More Keith L y Dalley Arthur F . Anatomía con Orientación Clínica. Cuarta edición. Pág. 378.
7. Mosby. Diccionario de medicina edición 1995. Pág. 243, 696.



Buscadores:

8. Dr. Nápoles Méndez Danilo, Misoprostol en la inducción y fase latente del trabajo de parto

bvs.sld.cu/revistas/gin/vol32_2_06/gin05206.htm

9. Farmacocinética, Fisiología y Teratogenicidad:

www.drscope.com/pac/gineobs/o3/o3_pag10.htm - 11

10. Labor de Parto y Expulsión, Parto Vaginal

healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=0d429707-b7e1-4147-9947-abca6797a602&chunkid=103871 - 32k

11. Rev Cubana Obstet Ginecol 2006;32(2):

es.wikipedia.org/wiki/Parto - 36k

12. Medine Plus. Enciclopedia Médica.

www.nlm.nih.gov/medineplus/spanish/ency/article/002915.



ANEXOS



Anexo N° 2

La presente entrevista se les realizó a los médicos de bases del área de Gineco-obstetricia en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales HEODRA en el período comprendido de Diciembre 2006- Mayo 2007.

¿Cuales son los criterios de prescripción en las pacientes embarazadas para el uso de misoprostol en la inducción de parto?



Anexo N° 3

GLOSARIO

Artrogriposis Consiste en la anquilosis prenatal que es la inmovilidad o fusión de las articulaciones en flexión (contracción). Cuando el niño presenta una anquilosis generalizada al nacer, se habla de artrogriposis múltiple congénita (AMC), aunque también pueden encontrarse anquilosis de articulaciones aisladas que esta se debe a un traumatismo o una infección, aunque también puede aparecer en la artritis reumatoide.

Asinclitismo: Presentación durante el parto de la región parietal de la cabeza fetal en el orificio de salida de la pelvis, hallándose la sutura sagital paralela al diámetro transversal de la pelvis, pero en situación anterior o posterior al mismo.

Dehiscencia: Separación de una incisión quirúrgica o rotura del cierre de una herida.

Encajamiento: Es el proceso dinámico mediante el cual el polo cefálico del producto, que se encuentra por arriba del estrecho superior de la pelvis, desciende y penetra en la excavación pélvica.. Este fenómeno puede ocurrir durante las últimas semanas de la gestación o presentarse ya una vez establecido el trabajo de parto.

Flexión: Para que el feto descienda en la excavación pélvica necesita flexionar el polo cefálico, para ofrecer sus diámetros menores; esto ocurre cuando la cabeza fetal encuentra una resistencia, que puede estar dada por las paredes de la pelvis, el suelo de la misma o por el cérvix. Es por este mecanismo que el mentón del feto es comprimido contra su tórax y el diámetro suboccipitobregmático es sustituido por el diámetro occipitofrontal.



Fórnix Vaginal: Saco que rodea el cuello del útero, dispone de las porciones anterior posterior y lateral. La parte posterior del fornix es la mas profunda y se relaciona íntimamente con la bolsa recto – uterina.

Hidrocefalia: Trastorno caracterizado por la acumulación anormal de líquido cefalorraquídeo, habitualmente con una presión aumentada, dentro de la bóveda craneal, con la dilatación subsiguiente de los ventrículos. La alteración del flujo normal del líquido cefalorraquídeo puede estar causada por la secreción aumentada de líquido, la obstrucción dentro del sistema ventricular (hidrocefalia no comunicante o intraventricular) o por un defecto en la reabsorción desde el espacio subaracnoideo (hidrocefalia comunicante o extraventricular), produciéndose como consecuencia de anomalías del desarrollo, infecciones, traumatismos o tumores cerebrales.

Histerectomía: Es la extirpación quirurgica del útero que ocasiona la incapacidad para quedar en embarazo (esterilidad) y es un procedimiento que se puede realizar a través del abdomen o de la vagina.

Histerorrafía: Reparación quirúrgica a través de la insición del útero

Holoprosencefalia: Anomalía congénita debida a la segmentación del prosencefalo en los dos hemisferios, fenómeno que debe ocurrir durante el desarrollo embrionario, se caracteriza por defectos como ciclopatía y defectos en la línea media de la cara.

Restitución: Retorno espontáneo de la cabeza fetal a la derecha o a la izquierda una vez que ha salido por la vulva.



Paridad: Clasificación de una mujer por el número de hijos nacidos vivos y fetos muertos de más de 28 semanas de gestación que ha tenido, por lo general la paridad se anota junto con el número total de embarazos y se representa por la letra “P”.

Salpingooforectomía: Operación quirúrgica mediante la que se extirpan ambos ovarios y ambas trompas de Falopio.

Síndrome de Möbius: Alteración del desarrollo poco frecuente caracterizada por parálisis facial bilateral congénita, habitualmente asociada a disfunciones oculomotoras o neurológicas diversas, alteraciones del habla y diversas anomalías de las extremidades.



Anexo N° 4

CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Fase latente pasada 8 h.
2. Feto único.
3. Presentación cefálica.
4. Peso ≤ 4000 gramos.
5. Ausencia de cicatriz uterina.
6. Ausencia de hiperdinamia.

