

Misoprostol. Uso en ginecología

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1¹ (PGE1). Es una agente uterotónico y de maduración cervical.

Mecanismo de acción

Al igual que las prostaglandinas naturales, produce maduración cervical, dilatación y reblandecimiento del cuello uterino, disminuyendo la cantidad de fibras de colágeno y permitiendo que se intercale entre ellas una mayor cantidad de agua. Por otro lado, y de forma consecutiva, el misoprostol aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones del músculo liso uterino de forma que las fibras se orientan en el sentido de la tensión ejercida sobre ellas, facilitando así la expulsión del contenido uterino.

Posología

La posología recomendada varía de acuerdo con la indicación.

La dosis a utilizar depende de la edad gestacional ya que la sensibilidad del útero al misoprostol aumenta a medida que la edad gestacional es mayor. Se deberá mantener siempre a los niveles más bajos que produzcan una respuesta uterina satisfactoria.

En mujeres menores de 18 años de edad, no se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

Farmacocinética

La biodisponibilidad del misoprostol por vía vaginal, es tres veces mayor que por vía oral. Después de la administración vaginal, su concentración plasmática se eleva gradualmente, alcanza el pico máximo entre 60 y 120 minutos para luego disminuir lentamente.

Una vez absorbido, sufre un metabolismo hepático intenso y casi completo. Se producen metabolitos como su derivado desacetilado, que es el responsable de la actividad farmacológica. Este metabolito ácido sufre un metabolismo adicional y se generan compuestos carentes de actividad.

El misoprostol no induce ni inhibe el citocromo P450, por lo que no se producen interacciones con medicamentos que se metabolizan por esta vía.

Se elimina fundamentalmente por metabolismo y posterior excreción en orina (73%); aparece en ésta en menos del 1% en forma inalterada. Se han encontrado pequeñas cantidades en heces (15%), probablemente por eliminación biliar.

Contraindicaciones

- Antecedentes de hipersensibilidad al misoprostol, a las prostaglandinas o a alguno de los excipientes de los comprimidos.
- Embarazada que desea continuar con la gestación.
- Pacientes en las que los fármacos oxitócicos están generalmente contraindicados o en las que las contracciones prolongadas del útero se consideren inapropiadas.
- Embarazo ectópico confirmado o sospechado.
- Presencia de masas anexiales no diagnosticadas.
- Disfunciones hepáticas severas, dado que el misoprostol se metaboliza principalmente por el hígado.
- Pacientes con coagulopatías o tratamiento en curso con fármacos anticoagulante.

Se recomienda consultar el prospecto para observar las contraindicaciones específicas de cada producto.

¹ Las prostaglandinas de interés obstétrico son la E1, E2, y F2a; los análogos sintéticos se han desarrollado con el fin de obtener compuestos más estables, más específicos y con efecto más prolongado.

Precauciones y advertencias

- Misoprostol, al igual que otros agentes uterotónicos potentes, deberá ser utilizado siguiendo una estricta observación de la dosis y régimen recomendados.
- En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de misoprostol en pacientes con:
 - Insuficiencia renal.
 - Insuficiencia hepática.
 - Desnutrición y anemia.
- Deberá ser administrado con precaución en pacientes con:
 - Epilepsia o antecedentes de epilepsia: Las prostaglandinas y sus análogos pueden producir convulsiones epilépticas cuando se administran por vías diferentes a la oral.
 - Enfermedad renal y/o hepática: En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática moderada o grave, se ha observado un aumento del AUC, Cmax y t_{1/2}, por lo que en caso de ser utilizado en estos pacientes será necesario un reajuste posológico, aunque inicialmente no se recomienda su uso en estos casos.
 - Enfermedad cardiovascular.
 - Hipotensión: El misoprostol podría inducir la aparición de hipotensión arterial por el efecto vasodilatador periférico de las prostaglandinas.
 - Historial de cesárea o cirugía mayor uterina.
- Ante la eventualidad de una hemorragia, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos acompañados de hipocoagulabilidad o con anemia.
- Se ha descrito un mayor riesgo de coagulación intravascular diseminada posparto en las pacientes en las que se les ha inducido el parto mediante un método fisiológico o farmacológico.
- Debe tenerse precaución al administrar comprimidos vaginales a pacientes con ruptura de membranas corioamnióticas.
- El uso de misoprostol de modo indebido, tanto en las dosis como en las indicaciones recomendadas puede ser nocivo para la salud fetal y materna.
- Se requiere precaución y la interconsulta con un especialista en el caso de quienes usan corticoides a largo plazo, tienen trastornos hemorrágicos, anemia grave, cardiopatías, enfermedad o factores de riesgo cardiovascular.

Se recomienda consultar el prospecto para observar las precauciones y advertencias específicas de cada producto.

Embarazo y lactancia

Se han descrito más de 35 tipos de anomalías en niños expuestos a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo, que se pueden categorizar por grupos anatómicos. Los defectos descritos en orden de mayor a menor frecuencia fueron: los correspondientes a las extremidades inferiores, al sistema nervioso central, a las extremidades superiores y al sistema esquelético, otras anomalías como defectos de los genitales, los ojos o el paladar.

Se han publicado también efectos que han sufrido niños de madres que ingirieron misoprostol en un intento fallido de provocar un aborto. Dentro de los efectos más comunes se encuentran el síndrome de Möbius (parálisis facial congénita) y defectos en las extremidades. Aun así, el riesgo absoluto de sufrir este síndrome es relativamente bajo entre las mujeres expuestas a misoprostol durante el primer trimestre del embarazo.

Misoprostol se excreta en la leche materna, pero su concentración es insignificante a las 5 horas de su administración. Para quienes se encuentran amamantando, se recomienda desechar la leche materna durante las primeras horas después de la administración de misoprostol.

Interacciones medicamentosas

- *Oxitocina*: El misoprostol puede potenciar el efecto de la oxitocina. La administración simultánea de oxitocina y otros medicamentos que estimulen las contracciones uterinas está contraindicada. En el caso de que, a juicio del médico, se estime preciso administrar misoprostol y oxitocina consecutivamente, debe monitorizarse cuidadosamente la actividad uterina.
- *Acenocumarol*: Se ha observado una posible inhibición del efecto anticoagulante, cuando se utiliza concomitantemente con misoprostol.

- *Antiácidos*: Los antiácidos con magnesio podrían aumentar la frecuencia e intensidad de las diarreas asociadas al misoprostol.
- *Antiinflamatorios No esteroideos (AINEs)*: En varios estudios se ha registrado una posible potenciación de la toxicidad a nivel neurológico (fenilbutazona, naproxeno) y dolor abdominal o diarrea (diclofenac, indometacina).
- *Laxantes*: La administración de laxantes junto con misoprostol podría dar lugar a una intensa diarrea.

Efectos adversos

Las reacciones adversas **más graves** que pueden presentarse son: hipersensibilidad al fármaco, rotura uterina y paro cardíaco.

Las reacciones adversas **más frecuentes** son las gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Los siguientes efectos adversos han sido descritos de forma **ocasional**:

- **Inmunológicos**: reacciones de hipersensibilidad.
- **Nerviosos/psiquiátricos**: mareo, confusión, somnolencia, cefalea, temblores, ansiedad, síncope, neurosis.
- **Oftálmicos**: trastornos en la visión, conjuntivitis.
- **Cardíacos**: hipertensión, hipotensión, arritmia cardíaca.
- **Vasculares**: flebitis, edema, tromboembolismo.
- **Respiratorios**: tos, disnea, bronquitis, neumonía, epistaxis.
- **Dermatológicos**: erupción cutánea, erupción exantemática, dermatitis, alopecia.
- **Musculoesqueléticos**: artralgia, mialgia, calambres y agarrotamientos musculares, dolor de espalda.
- **Renales**: poliuria, hematuria.
- **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**: contractilidad uterina anormal (aumento de la frecuencia, tono o duración) con o sin bradicardia fetal, rotura uterina, rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, amnionitis, embolismo pulmonar por líquido amniótico, hemorragia vaginal.
- **Reproductor y de la mama**: dismenorrea, hemorragia vaginal.
- **Generales**: hipertermia transitoria, escalofríos.

Se recomienda consultar el prospecto para observar las reacciones adversas específicas de cada producto.

Acerca de la farmacovigilancia

El misoprostol se encuentra sometido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) dado que está incluido en el listado de sustancias vigiladas (de riesgo), que fue actualizado en el año 2010 bajo la revisión VIII (Disp. 5358/12). **Todo misoprostol comercializado en la Argentina o en el exterior debe presentar un PGR y ser monitoreado constantemente.**

El PGR implica tener un conjunto de actividades e intervenciones en farmacovigilancia diseñado para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con los productos medicinales. Éste siempre debe ser aprobado por la autoridad sanitaria previo al registro del producto y modificado en caso de que aparezca algún alerta a nivel nacional o internacional.

Asimismo, con el objeto de minimizar los potenciales riesgos sanitarios del uso indebido del que puedan ser parte dichos productos, se han adoptado múltiples medidas de seguridad a través de las herramientas técnicas de farmacovigilancia que posee la ANMAT, las cuales consisten en exigir los anexos de seguridad en los prospectos, la fiscalización y seguimiento del medicamentos mediante el PGR y el Sistema Nacional de Trazabilidad (SNT).

Especialidades medicinales con MISOPROSTOL en monodroga

Nombre comercial	Laboratorio	Dosis	Presentación	Indicaciones	Condición de expendio
Misop 25	Dominguez S. A.	25 ug	20 y 100 comprimidos vaginales	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción del trabajo de parto a término con feto vivo. Presentación cefálica y gesta única, cuando el cuello uterino está inmaduro (índice de Bishop ≤ 6), siempre que no existan contraindicaciones fetales o maternas. • Inducción del parto con feto muerto y retenido y: <ul style="list-style-type: none"> - edad gestacional definida por ecografía ≥ 27 semanas cuando el cuello está inmaduro (índice de Bishop ≤ 6), - edad gestacional definida por ecografía ≥ 27 semanas cuando el cuello está maduro (índice de Bishop ≥ 6) y no se dispone de oxitocina. 	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA Uso institucional y hospitalario exclusivo.
Misop 200	Dominguez S.A.	200 ug	12 comprimidos vaginales	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación y preparación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia. • Otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina. 	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA Venta en Farmacias
Misop 200	Dominguez S.A.	200 ug	20-48-100 comprimidos vaginales	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación y preparación del cérvix de útero no grávido previa a una histeroscopia. • Otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina. 	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA Uso institucional y hospitalario exclusivo.
Misoprostol LIF	Laboratorio Industrial Farmacéutico S.E.	200 ug	120 comprimidos vaginales	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación y preparación del cuello uterino en forma previa a procedimientos que requieren acceder a la cavidad uterina. • Evacuación del contenido uterino en caso de aborto incompleto, gestación anembrionada o detenida e interrupción del embarazo legalmente permitido. • Tratamiento de la hemorragia posparto. <p><i>Para la interrupción del embarazo, el misoprostol solo puede recetarse y administrarse de acuerdo con las leyes y regulaciones nacionales del país.</i></p>	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA Uso hospitalario exclusivo.

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Ficha Técnica. Misofar 200 ug comprimidos vaginales. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69683/FT_69683.html [Fecha última consulta: 12/02/2021]
- ANMAT. Disposición N° 1030/2021. 04/02/2021
- ANMAT. Sobre la autorización de los productos con ingrediente farmacéutico activo Misoprostol. 07/12/2018. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/sobre-la-autorizacion-de-los-productos-con-ingrediente-farmacaceutico-activo-misoprostol>
- ANMAT. Vademecum Nacional de Medicamentos. Misoprostol [Fecha última consulta: 12/02/2021]
- Benítez-Guerra G., Medina Meléan N. Uso de prostaglandinas en obstetricia. Revista de la Facultad de Medicina. Caracas. Vol. 29 N° 1. 06/2006. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692006000100011
- Fontcuberta J., Tamargo J. y col. Terapia Anticoagulante Oral (TAO) Manual de Interacciones Farmacológicas. 2003. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/tao/tao.pdf>
- Laboratorio Industrial Farmacéutico S.E. Misoprostol LIF. Misoprostol 200 ug. Prospecto
- Base de datos Micromedex Inc. 2021
- Ministerio de Salud Argentina. Protocolo para la atención integral de las personas con derecho a la interrupción legal del embarazo. Actualización 2019. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/protocolo_ile_2019-2a_edicion.pdf