



INFORME TÉCNICO Nº 015 – 2009

Misoprostol 25mcg, 100mcg y 200 mcg comprimido vaginal

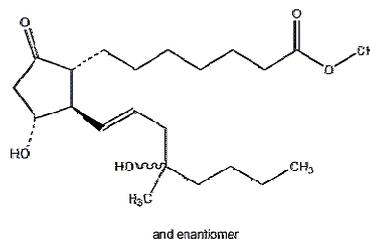
2. ANALISIS

2.1 EVALUACION DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ²	Oxitocina 10UI/ml Ampolla
ATC/DCI ²¹ :	G02AD06 MISOPROSTOL
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ¹ :	Misoprostol 25mcg comprimido vaginal. Misoprostol 200mcg tabletas.
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Octubre 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Maduración Cervical, Aborto retenido-frustrado, incompleto.

2.1 EVALUACION DE LA SOLICITUD

- Misoprostol es un medicamento considerado en la 15^a Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS y forma parte de la lista complementaria como medicamento esencial que requiere medios especializados de diagnóstico y asistencia médica por parte de un especialista. Son consideradas las concentraciones 25mcg comprimido vaginales¹ para la inducción del trabajo de parto y debe ser usado sólo en los servicios de salud con instalaciones para manejar los resultados negativos,²⁰ y 200mcg tableta asociada a mifepristona para aborto médico bajo una estrecha supervisión médica,²⁰ y cuando la legislación nacional lo permita¹. Misoprostol es un medicamento no considerado como parte del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.²
- A la fecha en el país se encuentran los siguientes Registros Sanitarios del medicamento Misoprostol:³



NOMBRE DEL PRODUCTO	FORMA FARMACEUTICA	VIA ADMIN.	CONC.	TITULAR	PAIS	R.S.
PROSTOKOS	Comprimido	Vaginal	25mcg	Hebron del Peru	Brasil	01 R.S.
PROSTOKOS	Comprimido	Vaginal	100mcg	Hebron del Peru	Brasil	01 R.S.
PROSTOKOS	Comprimido	Vaginal	200mcg	Hebron del Peru	Brasil	01 R.S.

- Misoprostol (15-deoxy – 16-hydroxy – 16methyl PGE1) es un análogo de prostaglandina E1, desarrollado para la prevención y tratamiento de ulcera péptica como inhibidor de la secreción gástrica. La FDA aprueba su uso en la prevención y

¹ Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS 15ª lista, marzo 2007.

<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>

² Ministerio de Salud Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

³ Sistema Integrado de Información SI-DIGEMID, revisado 22/09/09.



tratamiento de úlceras gástricas inducidas por el uso de antiinflamatorios no esteroideos.⁴ En comparación con otros análogos de prostaglandina, Misoprostol tiene la ventaja de ser barato, ampliamente disponible, estable a temperatura ambiente y pocos efectos adversos. Misoprostol difiere estructuralmente de la prostaglandina E por la presencia de un metil ester en el carbono 1 que incrementa la potencia antisecretora y duración de acción del Misoprostol, un grupo metilo en el carbono 16 y un grupo hidroxil en el carbono 16 que mejoran la actividad oral incrementando la duración de la acción y mejorando el perfil de seguridad del medicamento.⁵

- Ziemann et al⁶, realizaron el primer estudio farmacocinético comparando las rutas vaginales y orales de administración. En contraste con la ruta oral, la concentración plasmática se incrementó gradualmente después de una administración vaginal, logrando un nivel máximo después de 70-80 minutos, declinando lentamente luego con niveles detectables de la droga aun presente después de 6 horas. Este estudio consideró 20 mujeres que recibieron 400mcg de Misoprostol vía oral o vaginal, las concentraciones del principal metabolito (Misoprostol ácido) fue medido a los 7.5, 15, 30, 45, 60, 120 y 240 minutos, los valores logrados fueron:

VARIABLE	VAGINAL (N=10)	ORAL (N=10)	P
Cmax (pg/ml)	165 ±86	277 ±124	0.03
Tmax (min)	80 ±27	34 ±17	<0.001
AUC 360 minutos (pg.hr/ml)	956.7 ±541.7	300.0 ±103.3	0.029

- La incidencia de la mayor parte de efectos secundarios de Misoprostol fueron similares en ambas vías de administración (oral o vaginal), pero el número de sujetos en este estudio fue pequeño para una comparación estadística.⁶
- Tan et al⁷ realizaron un estudio de farmacocinética de las diferentes rutas de administración (incluían la ruta oral y vaginal) de Misoprostol en dosis única de 400mcg en un total de 40 mujeres, donde se determinaron las concentraciones de Misoprostol ácido a los 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240 y 360 minutos obteniéndose los siguientes resultados:

VARIABLE	VAGINAL (N=10)	ORAL (N=10)	P
Cmax (pg/ml)	125.2 ±53.8	287.6 ±144.3	<0.001
Tmax (min)	72.0 ±34.5	27.5 ±14.8	<0.001
AUC 360 minutos (pg.hr/ml)	433.7 ±182.6	402.8 ±151.6	0.01

- Este estudio sólo mide las concentraciones séricas de Misoprostol ácido después de la administración de una dosis simple de Misoprostol. Los efectos de dosis múltiple son desconocidos. Esta es especialmente una dificultad para predecir la absorción y eliminación. El estudio sólo incluye a mujeres en el primer trimestre del embarazo y se

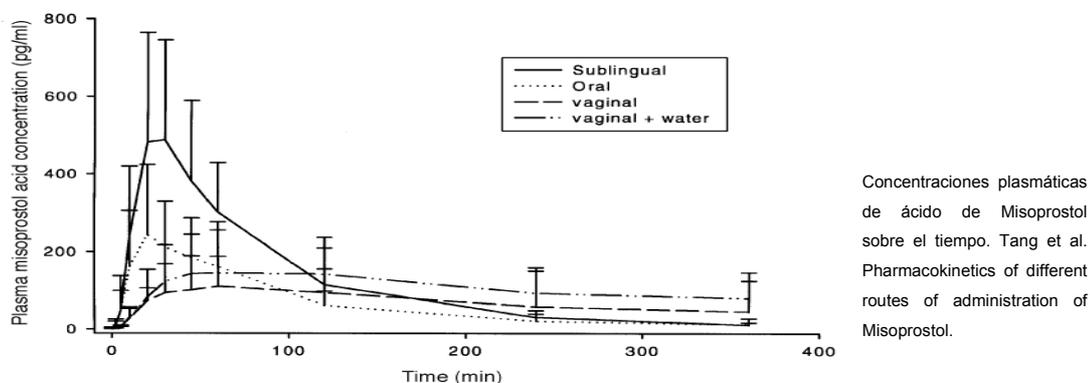
⁴ Food Drug Administration, Cytotec®, revision de Ficha técnica: 04/17/2002.

⁵ Tang, O.S, Gemzell Danielsson K, Ho P.C., Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side effects, internacional Journal of gynecology and Obstetric (2007) 99, S160-S167.

⁶ Ziemann, Fong, Neal, Banskter, Darney; Absortion Kinetics of Misoprostol with oral or Vaginal Administration; Obstet Gynecol 1997; 90: 88-92.



debe tener cuidado al realizar la extrapolación hacia etapas de la gestación más avanzada.⁷



- La evaluación de las características del cuello uterino se ha considerado uno de los factores predictivos del pronóstico de la inducción del trabajo de parto. La primera valoración para predecir el éxito o fracaso de la inducción la presentó Bishop en 1964, relacionando el fracaso con índices bajos, menores de 4 puntos, este índice, es más bien predictor de la duración del trabajo de parto que del éxito o fracaso de la inducción, toda vez que la inducción del trabajo de parto es la producción artificial de contracciones uterinas en una embarazada que no las presenta espontáneamente.⁸
- Las dos técnicas principales para la maduración cervical iatrogénicas son intervenciones (1) mecánica (física), como la interrupción de las membranas fetales o la inserción de dilatadores, y (2) la aplicación de agentes de maduración cervical, como las prostaglandinas.⁹ La infusión endovenosa de Oxitocina es un método de inducción eficaz y seguro, su éxito depende de las condiciones del cuello uterino al inicio del procedimiento. Las prostaglandinas presentan la ventaja sobre la Oxitocina, de que además de producir contracciones uterinas producen maduración cervical directa, se consideran autacoides porque actúan como hormonas locales que ejercen sus efectos y se inactivan en los tejidos donde se sintetizan. Las prostaglandinas E producen en el cuello uterino cambios tisulares similares a los que ocurren durante el trabajo de parto espontáneo, como la disolución de los haces de colágeno y el aumento de agua submucosa.⁸
- Si el cuello uterino no está maduro, la inducción del trabajo de parto puede generar complicaciones, la revisión cochrane sobre maduración cervical y la inducción del trabajo de parto sugiere que una dosis baja de Misoprostol vaginal puede ser efectiva para la maduración del cuello uterino, aunque los estudios no incluían un número suficiente de participantes como para excluir la posibilidad de eventos adversos poco frecuentes pero graves. En la revisión sobre Misoprostol versus Oxitocina, el Misoprostol vaginal fue más efectivo que la Oxitocina para la inducción del trabajo de parto con significancia estadística marginal (RR) riesgo relativo de fracaso de lograr un parto vaginal en 24 horas: 0.66; intervalo de confianza del 95% (IC):0.44-1.00. Sin

⁷ Tang, Schweer, Seyberth, Lee, Chung; Pharmacokinetics of different routes of administration of Misoprostol; human Reproduction Vol 17, N°2 pp. 332-336,2002.

⁸ Benitez-Guerra, Gidder y De Conno Alaya, Alfonso. Inducción del trabajo de parto con Misoprostol oral y vaginal. RFM, jun. 2007, vol.30, no.1, p.61-67. ISSN 0798-0469.

⁹ Wing D, Techniques for cervical ripening prior to labor induction, UpToDate, 1st literature review for version 17.2 mayo 1;2009.



embargo la hiperestimulación uterina sin cambios asociados con la frecuencia cardíaca fetal fue más frecuente con Misoprostol (9 estudios clínicos; RR 2.22; IC 95%: 1.77-2.79 respectivamente). No hubo diferencias entre el Misoprostol vaginal y la Oxitocina en cuanto a los resultados adversos perinatales o maternos.¹⁰

- La Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG)¹¹ realizó una revisión de la literatura hasta septiembre de 2006; considera el término "inducción de trabajo de parto" para designar todos los procedimientos utilizados en medicina para provocar las contracciones uterinas y el parto en una embarazada con más de 22 semanas de gestación.
 - Sugieren que la indicación de Misoprostol es útil cuando el cuello del útero está inmaduro, o con score de "Bishop" menor que 6, esto determina la rapidez de la respuesta, y si habría necesidad, o no, de múltiples dosis en la inducción.
 - La principal contraindicación es el antecedente de cesárea(s) o de otra cicatriz uterina, debido a un mayor riesgo de roturas uterinas. El riesgo de rotura en una cicatriz de cesárea es 4 ó 5 veces mayor durante la inducción con Misoprostol, que con Oxitocina y creen que su uso debe ser formalmente contraindicado en presencia de cualquier cicatriz uterina; otras contraindicaciones para el uso de Misoprostol son la alergia a las prostaglandinas o antecedentes de hipersensibilidad al medicamento, disfunción hepática severa, coagulopatías o tratamiento con anticoagulantes.
 - En relación a la dosis y vías de administración refieren que se han utilizado múltiples esquemas para la inducción del trabajo de parto, encontrándose que el administrar 25 microgramos de misprostol por vía vaginal es efectivo, y que se tiene menor riesgo de complicaciones que usando dosis mayores.
 - Recomiendan la vía vaginal porque las concentraciones sanguíneas con el Misoprostol son más estables y no alcanzan picos tan elevados cuando se administra por vía vaginal, como cuando se usa la vía oral o sublingual.
 - Recomiendan mantener intervalos no menores de 6 horas, considerando que de acuerdo a la farmacodinámica de la droga, esta mantiene niveles elevados en sangre hasta 4 horas después de la administración vaginal, por lo que su administración a intervalos menores a 6 horas puede provocar concentraciones sanguíneas tan elevadas, como si se estuviera administrando una dosis única mayor.
 - Encuentran un aumento en la presencia de meconio en el líquido amniótico, que se cree sea un efecto directo del Misoprostol en el tracto gastrointestinal del feto. La mayor parte de los estudios se realizaron administrando 50 microgramos de misprostol, o 25 microgramos a intervalos más cortos que cada 6 horas, por eso ellos recomiendan no usar dosis mayores de 25 microgramos, ni intervalos menores que 6 horas.
 - Iniciada la aplicación de misprostol, el caso debe ser seguido de cerca por el profesional responsable. La frecuencia cardíaca fetal y la actividad uterina, así como las funciones vitales de la gestante deben ser monitoreadas, en los 30 minutos a las dos horas siguientes a la administración del Misoprostol vía vaginal, o después de adicionar Oxitocina, si fuera el caso, y cada 30 minutos desde el inicio de las contracciones uterinas.

¹⁰ Aleem H, Misoprostol para la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto: Biblioteca de Salud reproductiva de la OMS.

¹¹ Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) Uso de Misoprostol en Obstetricia y Ginecología, Segunda Edición, marzo 2007.



- La monitorización clínica de la mujer no debe terminar con la ocurrencia del parto, ya que puede haber inercia uterina post-parto y/o retención de restos placentarios que pueden provocar hemorragia post parto. Estos casos deben ser tratados con los procedimientos de rutina en cada hospital. Sugieren que cada servicio debe tener sus propias normas.
- La guía del Instituto nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido, publicada en Julio del 2008 sobre Inducción del trabajo de parto¹² incluye métodos de inducción del trabajo de parto farmacológicos y no farmacológicos.
 - Los métodos farmacológicos responden a una pregunta clínica ¿Cuáles son los riesgos y beneficios de los métodos farmacológicos en inducción del trabajo de parto?.
 - Misoprostol vaginal (50-100mcg) tienen más probabilidad que Oxitocina intravenosa de causar hiperestimulación intrauterina sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal. Misoprostol vaginal en bajas dosis (mínimo 25 mcg) tenía menor probabilidad que altas dosis (máximo 50mcg) de causar hiperestimulación uterina con o sin cambios en la frecuencia cardíaca fetal (nivel de evidencia 1++: alta calidad de metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos controlados randomizados o ensayos controlados randomizados con un muy bajo riesgo de sesgos).
 - En relación a Misoprostol oral y vaginal (para mujeres con cuello uterino no definido, variable y no favorable) señalan que Misoprostol no se encuentra autorizado para inducción del trabajo de parto en el Reino Unido; altas dosis son asociadas con altas tasas de hiperestimulación uterina; Misoprostol 25 mcg tabletas vaginales no es superior a prostaglandinas E2 para inducción del trabajo de parto; cuando el cuello uterino no es favorable o maduro, dosis cerca de 25 mcg son asociadas con altas tasas de satisfacción de inducción de trabajo de parto a expensas de altas tasas de hiperestimulación uterina.
 - Misoprostol vaginal (cuello uterino favorable o maduro) no se tiene suficientes datos para comparar esta ruta con otros regímenes para llegar a una conclusión.
 - Misoprostol debería ser ofrecido solamente como método de inducción de trabajo de parto en mujeres quienes tienen muerte fetal intrauterina.
- La guía en el tratamiento de la inducción del trabajo de parto del Ministerio de Salud de Malasia indica que la inducción del parto solamente debe ser considerada cuando no existe contraindicaciones para el parto por vía vaginal, las contraindicaciones para la inducción del trabajo de parto se centran principalmente en el riesgo de hiperestimulación uterina, condiciones para las cuales el parto por vía vaginal no es recomendado. Los métodos para la inducción del trabajo de parto con cuello uterino no favorable o inmaduro considera la maduración del cuello uterino por medios farmacológicos y no farmacológicos. Los métodos farmacológicos considera preparaciones de prostaglandinas (dinoprostone tabletas vaginales 3mg y gel 1 y 2mg).¹³
- La revisión sistemática realizada por Crane et al¹⁴, que comparó Misoprostol con prostaglandinas E2 para la inducción del trabajo de parto en mujeres a término con

¹² National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Induction of Labour, Clinical Guideline July 2008, NICE. www.rcog.org.uk

¹³ Ministry of Health Malaysia, Guidelines on Management of Induction of Labour, January 2008.

¹⁴ Crane J, Butler B, Young D, Hannah M, Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. BJOG 2006; 113:1366-1376.



membrana intacta y cuello uterino desfavorable, realizado desde enero de 1987 a diciembre 2005, identifica los siguiente:

- Se identificaron ensayos randomizados de mujeres a término (≥ 37 semanas de gestación con membrana intacta y cuello uterino desfavorable), sometidas a una inducción de trabajo de parto con Misoprostol oral, vaginal, sublingual o bucal, comparado con PgE2 vaginal o intracervical.
 - De los 611 artículos identificados, sólo 14 cumplían con los criterios de inclusión, y el resultado primario fue parto por cesárea, como resultado secundario se consideraron extrasístoles e hiperestimulación.
 - Al evaluar Misoprostol oral y vaginal por separado con alguna prostaglandina E2 (PgE2), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el riesgo de parto por cesárea o en riesgo de taquisístole, sin embargo Misoprostol vaginal fue asociado con un alto riesgo de hiperestimulación más que alguna PgE2.
 - Cuando se comparó Misoprostol con una dosis inicial de < 25 mcg con alguna PgE2, no se encontró diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de parto por cesárea. La hiperestimulación fue más frecuentes con Misoprostol comparado con PgE2 vaginal o intracervical.
 - Misoprostol administrado oral o vaginalmente, no parece ser más eficaz que PgE2 en lograr un parto vaginal dentro de las 24 horas de iniciada la inducción y en reducir la necesidad de Oxitocina en mujeres a término con membrana intacta y cuello uterino no favorable.
 - Los ensayos en esta revisión fueron pequeños y pocos para evaluar los efectos de Misoprostol en mortalidad perinatal o morbilidad neonatal como convulsiones u otras medidas como encefalopatía neonatal. Sin embargo, como la hiperestimulación puede predisponer a otros resultados adversos serios para la madre y el niño, el uso de Misoprostol debería ser considerado solo en situaciones donde la probabilidad del beneficio sea mayor al riesgo.
- El ensayo randomizado sobre la inducción de maduración cervical como método de preinducción del trabajo de parto realizado por Fonseca et al,¹⁵ señala lo siguiente:
- Entre septiembre 2004 y abril 2007 un total de 361 mujeres fueron incluidas dentro del estudio, fueron elegibles mujeres con embarazos únicos y score de Bishop < 5 con inducción de parto de ≥ 24 semanas de gestación; ellas fueron asignadas aleatoriamente para recibir Oxitocina sola o maduración cervical con Misoprostol.
 - 163 mujeres recibieron Oxitocina sola y 164 mujeres recibieron Misoprostol, el porcentaje de parto vaginal fue similar 87%(n=141) para Oxitocina y 81% (n=133) para Misoprostol, el tiempo promedio desde el tratamiento hasta el parto fue corto para el grupo de Oxitocina, comparado con el grupo Misoprostol (13.1 vs 16.3 horas; $p=0.005$).
 - No se encontraron diferencias en las complicaciones materna o en los resultados neonatales entre los grupos, la preinducción con maduración cervical con Misoprostol no mejoró le porcentaje de partos vaginales y dio lugar a intervalos más largos para el trabajo de parto y el parto, esta preinducción podría no ser necesaria.
- La muerte fetal, es la muerte antes de la expulsión o extracción completa de la madre, de un producto de la concepción, independientemente de la duración del embarazo; la

¹⁵ Fonseca L, Wood HC, Lucas MJ, et al; Randomized trial of preinduction cervical ripening: Misoprostol vs oxytocin. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 305.e1-305.e5.



muerte se evidencia por el hecho de que después de dicha separación, el feto no respira o muestra alguna otra evidencia de vida, como latidos cardiacos, pulsación del cordón umbilical, movimientos musculares voluntarios. Si la gestación es menor de 20 semanas completas se denomina muerte fetal temprana, si es menor de 28 semanas se denomina muerte fetal intermedia y si la gestación es de 28 semanas completas o más es denominada muerte fetal tardía.¹⁶

- El método de inducción para la expulsión del feto muerto depende de la probabilidad de éxito en determinados contextos clínicos¹⁷:
 - En el tercer trimestre, se sugiere la inducción del parto con Oxitocina en dosis estándar (Grado 2C: la evidencia proviene de estudios observacionales, la experiencia clínica no sistemática, o de estudios aleatorizados y controlados con graves defectos, cualquier estimación del efecto es incierta), o la administración de Misoprostol por vía vaginal antes de la Oxitocina (y no simultáneamente), cuando el cuello uterino es desfavorable.
 - En el segundo trimestre, se recomienda el uso de Misoprostol como agente de primera línea para la evacuación uterina (Grado 2C).

- En la revisión sobre el uso de Misoprostol en obstetricia y ginecología de FLASOG¹¹ para interrupción del embarazo con feto muerto y retenido, recomiendan lo siguiente:
 - Misoprostol está indicado en todos los casos de óbito fetal, con feto muerto y retenido en cualquier edad del embarazo, siempre que no haya alguna contraindicación de parto vaginal (desproporción céfalo pélvica, placenta previa central, total o parcial, presentación anormal, carcinoma cérvico uterino) o de uso de Misoprostol (cicatriz uterina previa, cesárea anterior por el peligro inminente de causar rotura del útero que ocurre aproximadamente en el 5% de las mujeres con embarazo a término y cicatriz de cesárea, enfermedad vascular cerebral).
 - En caso de feto muerto en la primera mitad del embarazo, en una paciente con cicatriz de cesárea, que la inducción con Oxitocina no de resultado, vale la pena intentar la inducción con las menores dosis de Misoprostol con la que se consigna provocar contracciones uterinas y maduración de cuello, con vigilancia continua del proceso de inducción.
 - La información disponible sobre el uso de Misoprostol, para madurar e iniciar la inducción del trabajo de parto, con feto muerto y retenido, muestra diferentes esquemas de manejo en cuanto a dosis y vías de administración, las dosis altas pueden provocar rotura uterina. En la mayoría de los casos, la expulsión del feto ocurre dentro de las primeras 24 horas, pero puede demorar 48 y hasta 72 horas en un menor número de casos.
 - La sensibilidad del útero al misoprostol aumenta con la edad del embarazo, y por lo tanto la dosis debe ser menor cuanto más avanzado esté el embarazo.
 - En gestantes con feto muerto y retenido, durante el segundo trimestre se puede iniciar con 200 mcg si el óbito fetal ocurrió cuando el embarazo estaba entre 13 y 17 semanas, si el óbito fetal ocurrió cuando el embarazo estaba entre 18 y 26 semanas se puede iniciar con 100 mcg, se puede repetir la dosis cada 12 horas hasta completar 4 dosis, no se debe utilizar una nueva dosis si se inició la actividad contráctil aunque esta sea leve.

¹⁶ World Health Organization, Definitions and indicators in family planning maternal & child health and Reproductive health used in the who regional office for Europe, Revised March 1999 & January 2001.

¹⁷ Ruth C Fretts, MD, MPH, Etiology and management of antepartum fetal death, UpToDate, Last literature review version 17.2: mayo 2009.



- En el caso específico de la inducción de parto o aborto con feto muerto, puede haber mayor riesgo de complicaciones más graves, como embolia de líquido amniótico, desprendimiento prematuro de placenta y hemorragia post-parto; de ahí la necesidad de una estrecha vigilancia.
 - El monitoreo clínico de la mujer no debe terminar con la ocurrencia del parto o aborto, ya que puede haber inercia uterina post-parto y/o retención de restos placentarios, que pudieran provocar hemorragia, post parto o post aborto.
- La revisión sistemática y metanálisis de la exposición prenatal a Misoprostol y las anomalías congénitas¹⁸, señala:
- Misoprostol es el agente abortivo de elección en 50-75% de los intentos de abortos realizados por las mismas mujeres o en las clínicas de aborto, reporte de casos publicados en la literatura sugieren que Misoprostol puede tener un efecto teratogénico.
 - En particular puede dar lugar a la "Secuencia Mobius", un raro desorden caracterizado por parálisis congénita del sexto y séptimo nervio craneal, con o sin parálisis de otros nervios craneales, y frecuentemente asociado con anomalías en las extremidades y defectos craneofaciales.
 - Los estudios prospectivos que investigan la relación entre Misoprostol y las anomalías, muestran resultados controversiales, por ejemplo, mientras que Schuler et al no encuentra ningún efecto teratogénico en 86 mujeres embarazadas expuestas a misoprostol; en un estudio de cohorte de 4862 mujeres embarazadas, Silva Dal Pissol et al, observan que las mujeres expuestas a Misoprostol presentan un riesgo de anomalías de 2.6 veces más comparadas con aquellas que no fueron expuestas.
 - Los autores de la presente revisión sistemática realizan una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, LILACS, Toxline y DART desde 1996 hasta 2005, los estudios incluidos son caso-control que analizan el efecto de la exposición prenatal a Misoprostol en recién nacidos y niños menores de dos años de edad, el principal evento adverso investigado en relación al resultado del embarazo fueron las anomalías congénitas, muerte fetal, bajo peso al nacer y prematuridad.
 - De los 1259 estudios encontrados, sólo cuatro son incluidos para el análisis (Brasil et al con 37 casos y 387 controles; Oriolli y Castilla con 4673 casos y 4980 controles; Pastuzak et al con 96 casos y 96 controles; y Vargas et al con 93 casos y 278 controles), todos los estudios fueron llevados a cabo en Brasil.
 - Dos estudios (Pastuzak y Vargas) reportan que las dosis utilizadas se encuentran entre 200 a 1600 mcg, administrados oralmente, vaginalmente o en combinación. Se reportó un caso en el que fueron usados 28 tabletas (5600 mcg). La duración de la exposición a Misoprostol fue difícil de determinar en muchos casos, dado que la historia del embarazo fue obtenida después del parto, y en algunos casos 2 ó 3 años después del nacimiento.
 - Oriolli y Castilla, et al reportan el exceso de acontecimientos de otros defectos como hidrocefalos y artrogriposis. Oriolli y Castilla encuentran un elevado número de casos con holoprosencefalia (OR 18.06; 95% CI 3.99-81.79) y extrofia vesical (OR 46.83; 95% CI 4.75-461.95) en el grupo expuesto a Misoprostol.
 - El OR combinado para "Secuencia de Mobius" en niños expuestos a Misoprostol fue de 25.31 (95% CI 11.11-57.66) y el OR combinado para el defecto terminal transversal de extremidades fue de 11.86 (95% CI 4.86-28.90).

¹⁸ Silva Dal Pissol T, Pssobon Knop F, Serrate Mengue S; Prenatal exposure to Misoprostol and congenital anomalies: Systematic review and meta-análisis, Reproductive Toxicology 22 (2006) 666-671.



- Misoprostol es clasificado en la categoría X de riesgo de embarazo por la FDA, algunas anomalías congénitas asociadas con muerte fetal son reportadas después de un uso subsecuente no satisfactorio de Misoprostol como abortivo, pero el mecanismo de teratogenicidad de la droga aun no es demostrado. Diversos reportes en la literatura asociado al uso de Misoprostol durante el primer trimestre del embarazo con defectos del cráneo, parálisis de nervios craneales, malformaciones faciales y defectos en extremidades. Misoprostol puede causar sangrado uterino. Puede inducir aumento de las contracciones uterinas, la administración vaginal es una indicación no aprobada, es usada como agente para la maduración cervical, para la inducción del trabajo de parto y para el tratamiento de hemorragia postparto en presencia de atonía uterina. El mayor efecto adverso de Misoprostol es la hiperestimulación del útero que puede progresar a tetania uterina con deterioro marcado de flujo sanguíneo útero placentario, ruptura uterina o embolismo de fluido amniótico. Dolor pélvico, placenta retenida, sangrado genital severo, shock, bradicardia fetal, muerte fetal y materna fueron reportados.⁴

3.- CONCLUSIONES

- El Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) solicita la evaluación del medicamento Misoprostol tableta vaginal para la indicación en maduración cervical para inducción de trabajo de parto, 100mcg tableta vaginal c/6 horas por tres días en aborto retenido y 200mcg tableta vaginal c/6 horas por tres días en aborto frustrado e incompleto.
- El INMP presentó la Guía de Práctica Clínica y de Procedimientos en Obstetricia y Perinatología 2009 aprobada con RD103-DG-INMP-09¹⁹ en la que se detallan las condiciones clínicas solicitadas y el manejo de las mismas especificando el uso del medicamento solicitado.
- Misoprostol en la presentación de 25mcg comprimido vaginal y 200mcg tableta, es considerado en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS como parte de una lista complementaria, para la inducción del trabajo de parto para aborto médico, bajo estrecha supervisión médica y cuando la legislación nacional lo permita. Misoprostol no se encuentra considerado en el PNME vigente.
- En el país se encuentra un registro sanitario de Misoprostol 25mcg comprimido vaginal, un registro sanitario de Misoprostol 100mcg comprimido vaginal y un registro sanitario de Misoprostol 200mcg comprimido vaginal, existiendo solamente un titular de dichos productos, lo que puede generar altos precios del medicamento por monopolio.
- Misoprostol es un análogo de prostaglandina E1 cuyos estudios preclínicos y clínicos fueron diseñados y desarrollados con el objetivo de evaluar la eficacia del medicamento en la prevención y tratamiento de úlcera péptica bajo la forma de vía oral.
- Los diversos estudios farmacocinéticos realizados por investigadores comparando la vía oral y la vía vaginal de Misoprostol, muestran diferencia en los parámetros de

¹⁹ DIGEMID Expediente N° 79649-09.

²⁰ WHO Technical Report Series, THE SELECTION AND USE OF ESSENTIAL MEDICINES, Report of the WHO Expert Committee, 2005.

²¹ WHO Collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>



concentración máxima, tiempo que alcanza la concentración máxima y área bajo la curva del metabolito activo Misoprostol ácido, señalando los beneficios de la administración vaginal frente a la administración oral, sin embargo se debe puntualizar que estos estudios son realizados a dosis fijas y no se evalúa la acumulación del medicamento en dosis múltiples, tampoco se puede relacionar los eventos adversos y las concentraciones plasmáticas alcanzadas por el metabolito del medicamento debido al tamaño de la muestra.

- El riesgo de rotura uterina en una cicatriz de cesárea es de 4 ó 5 veces mayor durante la inducción de trabajo de parto con Misoprostol que con Oxitocina y se encuentra presencia aumentada de meconio en líquido amniótico, que se cree sea un efecto directo del Misoprostol en el tracto gastrointestinal del feto.
- Existe una asociación entre las alteraciones congénitas y la exposición al Misoprostol durante el embarazo, es necesario realizar nuevas investigaciones para esclarecer el efecto biológico del Misoprostol en la placenta y el embrión.
- Existe evidencia que Misoprostol es efectivo en maduración cervical en dosis iniciales de 25 mcg; en caso de feto muerto y retenido, las dosis de inicio pueden variar desde 25mcg, 100mcg y 200mcg, se debe considerar que la sensibilidad del útero al misoprostol aumenta con la edad del embarazo, y por lo tanto la dosis debe ser menor cuanto más avanzado esté el embarazo.
- La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, teniendo en cuenta la evidencia disponible para evaluar seguridad y eficacia de este medicamento en las indicaciones solicitadas, considera para el INMP que el uso de Misoprostol de 25mcg tableta vaginales se encuentra justificada para maduración cervical en casos de cuello uterino desfavorable o inmaduro y sin contraindicación de uso del medicamento evaluado. Se justifica la utilización de Misoprostol de 100mcg y 200mcg tabletas vaginales en el caso de aborto retenido-frustrado sin contraindicación para el uso del medicamento.
- A fin de promover el uso adecuado de este medicamento se solicita al INMP:
 - Adherencia a las Guías de Práctica Clínica y de procedimientos en Obstetricia y Perinatología del INMP aprobado con RD103-DG-INMP-09.
 - Implementación de consentimiento informado a las pacientes para el uso de Misoprostol que incluya los riesgos asociados a su uso.
 - Uso exclusivo del medicamento solicitado en el ámbito hospitalario.
 - Supervisión del uso de Misoprostol por parte del Comité Farmacológico.
 - Seguimiento clínico intensivo de las pacientes que reciben Misoprostol durante y después del parto.
 - Informe semestral de farmacovigilancia sobre el uso y la seguridad de Misoprostol en el INMP.

Lima, 02 de noviembre de 2009.