



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Intoxicación por misoprostol en el tercer trimestre de gestación

Susana Limia Redondo ^{a,*} y Andrew Lumsden ^b

^a *Matrona, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Universidad Pública Rey Juan Carlos, Madrid, España*

^b *Matrón, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España*

Recibido el 20 de junio de 2011; aceptado el 8 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Gestación;
Intoxicación;
Misoprostol;
Tercer trimestre;
Sobredosis

KEYWORDS

Intoxication;
Misoprostol;
Overdosage;
Pregnancy;
Third trimester

Resumen

Introducción: El misoprostol es un análogo de las prostaglandinas E1, actualmente autorizado en nuestro ámbito para el tratamiento de la úlcera de estómago y la prevención de lesiones gastrointestinales inducida por AINE.

Pacientes y métodos: Mujer gravida 5 (3 partos eutócicos y 1 embarazo ectópico), con 32 semanas de gestación, acude a urgencias con desorientación, confusión, dolor abdominal intenso, T.ª 41 °C, 83/46 mmHg, 100 lpm. Se objetiva, taquicardia fetal con FCF basal 170 lpm con buena variabilidad y dinámica uterina irregular. La gestante refiere la autoadministración intravaginal de 4.000 µg misoprostol.

Se inicia tratamiento sintomático con rehidratación, antitérmicos, antibióticos y maduración fetal. Tras 5 días de ingreso se produce parto eutócico con recién nacido vivo pretérmino.

Conclusión: La sobredosis y la toxicidad del misoprostol en gestantes durante el tercer trimestre cursa con hipertermia, alteraciones de la consciencia, hipotensión, hipertonia uterina y/o polisistolia, llegando incluso a la muerte fetal. No existe antídoto, por lo tanto, el tratamiento es sintomático.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Misoprostol poisoning in the third trimester of pregnancy

Abstract

Background: Misoprostol is a prostaglandin analogue, authorised use for the treatment of stomach or duodenal ulcers. In Spain, this drug is no authorised use for obstetrics and gynecology.

Pacientes y métodos: Gravidia 5, para 3, 1 ectopic, at 32 weeks gestation. Presents disorientation, confusion, intense abdominal pain, hyperthermia 41 °C, 83/46 mmHg and 100 bpm. Fetal monitoring reveals foetal tachycardia of 170 bpm with good variability and irregular contractions. The woman admitted self-medication intravaginal 4.000 µg misoprostol.

The treatment was: rehydration, antipyretic medication, fetal monitoring and treatment of suspected chorioamnionitis and prematurity. Five days after, normal delivery.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: susana.limia@urjc.es (S. Limia Redondo).

Conclusion: Overdose and toxicity of misoprostol in pregnant women during the third trimester presents with hyperthermia, altered consciousness, hypotension, uterine hypertonia and or polisistolia, even fetal death. There is no antidote, so the treatment is symptomatic.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El misoprostol es un fármaco de síntesis análogo a la prostaglandina (PG) E1, comercializado con el nombre de Cytotec®, cuya indicación autorizada en España desde 1989 es para el tratamiento de la úlcera duodenal y la prevención de lesiones gastrointestinales inducidas por tratamiento con AINE a largo plazo. Las PGE inhiben la secreción gástrica estimulada por los alimentos, histamina o gastrina por acción directa sobre las células secretoras¹.

En el músculo uterino la PGE1 produce contracciones regulares e incrementa el tono uterino². Por este motivo, en obstetricia y ginecología se ha utilizado, para la maduración cervical en la inducción al trabajo de parto, el tratamiento médico del aborto, y tratamiento en la prevención de la hemorragia primaria posparto³.

El misoprostol está elaborado y es activo para su administración por vía oral, aunque se utilice por otras vía de administración como son vaginal, sublingual, rectal, sobre todo en procedimientos de ginecología y obstetricia^{2,3}.

La absorción oral es rápida y completa por la mucosa gastrointestinal, después del primer paso hepático sus niveles aumentan en plasma en 30 min tras la ingesta. La absorción intravaginal es más gradual, alcanzando su máximo nivel a los 70-80 min, siendo sus efectos más prolongados que la vía oral².

Debido a sus diferentes usos, dosificación y vías de administración, la OMS convocó a un grupo de expertos en Bellagio (Italia), en 2007, para asesorar sobre la seguridad y los usos del misoprostol en la salud reproductiva. La guía y las directrices de este grupo están publicadas⁴ y disponible en la web: www.misoprostol.org. Este documento es fundamental para buen uso del misoprostol, pero aporta escasa información sobre a la sobredosificación y la toxicidad del misoprostol. Para aumentar la información sobre la toxicidad del misoprostol, presentamos el siguiente caso clínico.

Caso clínico

Mujer de 30 años de edad, quintigesta, con un embarazo ectópico que requirió laparotomía y 3 partos eutócicos anteriores. Acude a urgencias presentando desorientación, confusión, dolor abdominal intenso, hipertermia y afirmando «tengo mucha sed, quiero agua». No refería sensación de anmiorrexis, metrorragia ni disminución de movimientos fetales.

A la exploración física, no presentaba signos de irritación meníngea ni signos de abdomen agudo. En la exploración física destaca que la piel y las mucosas presentaban signos de deshidratación. Las constantes vitales fueron: T.^a axilar de 41 °C; PA 83/46 mmHg y FC 100 lpm.

Se realizó un registro cardiotocográfico (RCTG) externo, objetivándose taquicardia fetal mantenida 170 lpm con variabilidad y dinámica uterina (DU) aislada.

Se realizó una ecografía de control donde se apreciaba una gestación única en, presentación longitudinal cefálica, con cantidad de liquido amniótico (LA) normal, placenta normoinsera y una biometría compatible con gestación de 32 semanas con un peso fetal estimado (PFE) de 1.825 g.

La entrevista y la exploración resultaron difíciles, ya que la gestante presenta grave alteración del nivel de consciencia, existían barreras idiomáticas, acudió sin acompañantes y no aportaba informes sobre el control de gestación o cartilla maternal. La paciente no refiere posibles causas y/o factores de riesgo que justifiquen la alteración de la consciencia ni la hipertermia, por lo que se extrae analítica de sangre, hemocultivos, urocultivos y cultivo vaginal.

A la exploración vaginal, presentaba, bolsa íntegra, dilatación de 1 cm, cerviz borrado 50%, posición y consistencia media. Se extraen restos compatibles con comprimidos de misoprostol en fondo vagina. Se reentrevista a la paciente, la cual confirma la autoadministración de 20 comprimidos de Cytotec® intravaginal (4.000 µg de misoprostol), ya que no deseaba la gestación.

Se inició tratamiento sintomático hasta obtener los resultados analíticos y evolución del cuadro clínico:

- Dieta absoluta con sueroterapia 3000 ml/24 h.
- Tratamiento de la hipertermia con medios físicos y farmacológicos con AINE (paracetamol 1 g IV c/6 h alternando con metamizol magnésico 2 g IV c/6 h).
- Tratamiento por sospecha de corioamnionitis: antibioterapia con gentamicina 240 mg IV c/24 h y ampicilina 2 g IV dosis única continuando con ampicilina 1 g c/6 h.
- Tratamiento prematuridad: maduración fetal con betametasona 24 mg (Celestote cromodose® 12 mg IM c/12 h).
- Medidas para la estabilización hemodinámica: control de constantes vitales horaria, canalización de vía venosa periférica, canalización de vía venosa central subclavia por el servicio de medicina interna, sondaje vesical con control de diuresis horaria.
- RCTG externo.
- Vigilar signos-síntomas de deterioro neurológico.

Tras 6 h con tratamiento sintomático, la paciente evoluciona favorablemente presentando una T.^a axilar de 36,5 °C, PA 105/58 mmHg, FC 63 lpm, FR 18 rpm, diuresis horaria por encima de 30 ml/h. RCTG con reactivo no desacelerativo con FCF basal 120 lpm sin DU. Los resultados de las analíticas se encuentran dentro de la normalidad, como puede observarse en la [tabla 1](#).

La gestante se encuentra alerta y colaboradora, confirma fecha de última regla el 23 de diciembre de 2009, por lo que se data la gestación de 33 semanas y 1 día (EG: 33 + 1). Se ingresa en el servicio de hospitalización obstétrica y se envía informe al juzgado de guardia.

Día 1 ingreso: EG 33 ± 2: la gestante evoluciona con normalidad, refiere buen estado general. Se mantiene afebril y normotensa, presenta diuresis horaria por encima de 30 ml/h.

Tabla 1 Resultados analíticos en gestante con intoxicación de misoprostol en el tercer trimestre de gestación

Bioquímica	Hematología	Orina	Serología
PCR 0,6 mg/dl Glucosa 68 mg/dl Creatinina 0,90 mg/dl	Leucocitos 7.800. Hemoglobina 13,6 g/dl	Glucosa (-) Leucocitos (-),	VIH (-) AgHBs (-)
Sodio 138 mEq/l Potasio 3,8 mEq/l	Hematocrito 40,2%	Cuerpos cetónicos (-)	
Albúmina 3,6 g/dl	Plaquetas 139.000	Bilirrubina (-)	
GPT 22 U/l	Grupo B Rh (+)	Hemoglobina (-)	
GGT 34 U/l		Proteínas indicios	
CK 43 U/l			

por lo que se retira sondaje vesical permanente. Se retira sueroterapia dieta absoluta y vía venosa central. Se inicia tolerancia hasta introducir dieta normal.

El RCTG control presenta una FCF basal de 130 lpm reactivo no desacelerativo, con DU irregular 2-3contracciones c/10 min. Se completa maduración fetal, administrándose la segunda dosis de betametasona 12 mg IM. Mantiene antibioterapia hasta ver evolución.

Durante su ingreso, la paciente refiere pérdida de líquido claro a las 22:00. Se objetiva salida espontánea de LA claro, por lo que el equipo de obstetricia decide mantener actitud expectante salvo empeoramiento clínico.

Día 2 hasta día 4: al paciente continúa afebril y normotensa. El RCTG de control es reactivo no desacelerativo sin DU. Se observa salida de LA claro. Los resultados de exudado vagino-rectal, urocultivos y hemocultivos extraídos en el servicio de urgencias son negativos al tercer día de crecimiento. Se realiza una analítica control en la que presenta PCR 0,4 y leucocitos 6.800.

La gestante refiere que desea el alta voluntaria, ya que se encuentra bien, está sola en España y quiere volver a su país. Recibe la visita de la trabajadora social y el apoyo de todo el personal. El equipo médico explica los riesgos que supone para ella y el feto si decide alta voluntaria, por lo que finalmente decide continuar hospitalizada.

Día 5: EG 33 ± 6: se mantiene afebril y normotensa. El RCTG control es reactivo no desacelerativo sin DU. Se observa escasa salida de LA claro. Se realiza una ecografía de control, en la que se observa LA normal, PFE 2.385 g y Doppler dentro de la normalidad.

Se decide iniciar inducción por RPM con feto madurado y el alto riesgo de alta voluntaria. Se inicia inducción con prostaglandinas intravaginal (Propess®) por Bishop desfavorable. Se mantienen las prostaglandinas durante 16 h, hasta conseguir DU regular y Bishop favorable (2 cm, borrado y centrado). Continúa inducción con oxitocina y analgesia epidural.

Día 6: EG 34: se produce parto eutócico con recién nacido (RN) masculino, con un peso de 2.175 g, un Apgar 9/10 y un pH en la arteria umbilical de 7,38.

El RN permanece estable ingresado en el servicio de neonatología hasta nueva valoración social por la trabajadora social del hospital y los servicios sociales.

Discusión

Son escasos los casos descritos en la bibliografía sobre la intoxicación y/o sobredosis de misoprostol. Tras realizar una búsqueda bibliográfica en la base de datos internacional Medline, nacional IME y en la base de datos latinoamericana

LILACS, encontramos un total de 5 casos en Medline⁵⁻⁹ y un único caso en LILACS¹⁰. De los 6 casos clínicos recuperados, solamente dos referencias se presentan en el tercer trimestre de gestación, como en el caso clínico desarrollado.

La dosis autoadministrada en el caso clínico presentado fue de 4.000 µg de misoprostol intravaginal; esto supone una dosificación de 26,6 por encima de la dosis terapéutica recomendada por el grupo de Bellagio (25 µg vaginal c/4 h máximo 6 dosis o 20 µg oral c/2 h máximo 12 dosis).

Las dosis autoadministradas en los 2 casos descritos en la bibliografía fueron: en el caso descrito por Randall⁵ se autoadministraron 6.000 µg misoprostol por vía oral (dosis 25 veces superior) junto con 2 mg de trifluoperazina (Stalazine®) y en el caso descrito por Austin⁶ fueron de 600 µg por vía oral (2,5 veces superior) más 6.000 µg de misoprostol por vía intravaginal (40 veces superior).

Los receptores de las PG están ampliamente distribuidos por las diferentes células de los órganos, estando presentes desde el SNC, vasos sanguíneos, bronquios, tracto digestivo, hasta el útero, esto supone que tienen una amplia variedad de acciones, por lo que puede dificultar el diagnóstico de sobredosis y/o intoxicación por misoprostol, debido a la diversidad de los síntomas presentados.

La bibliografía consultada describe que la sobredosis del misoprostol en general cursar con hipertermia, alteraciones del nivel de consciencia, náuseas, vómitos, diarrea, contracciones uterinas, hipertensión y/o tetania uterina, que puede causar RPM, rotura uterina sobretodo si existe cicatriz uterina previa y muerte fetal^{2,3}. La sintomatología común que presentaron ambas referencias y el caso desarrollado, con la descrita en la bibliografía, fue la hipertermia, las alteraciones en el nivel de conciencia y la sensación de dinámica uterina o dolor abdominal. Existen síntomas como son la hipotensión y taquicardia materna, que no están descritos en la bibliografía pero se presentaron en todos los casos. Por otra parte, los síntomas gastrointestinales como las náuseas, vómitos y diarrea, descritos en la bibliografía, no se presentan de manera general en los tres casos documentados, como puede observarse en la tabla 2. Creemos que esta diferencia se debe que estos síntomas son más habituales en la sobredosis por vía oral²⁻⁴ y esta ha sido la vía de autoadministración menos utilizada en las gestantes.

En los 3 casos existe supervivencia materna, pero no supervivencia fetal, ya que sólo en el caso descrito se produce parto eutócico con recién nacido pretérmino. Debido a la escasa bibliografía, no podemos afirmar si esta supervivencia fetal se debe a la dosis y vía de administración utilizada, además de otros factores, como son la edad gestacional, multiparidad, etc. Si podemos afirmar que los receptores de las prostaglandinas se encuentran muy aumentados en el

Tabla 2 Comparativa caso clínicos de intoxicación por misoprostol en el tercer trimestre

Autor Randall, 1994	Autor Austin, 1997	Autor Limia, 2011
Antecedentes obstétricos: G3 P1 A1 Gestante con EG 31 Dosificación: 25 veces superior vía oral Sintomatología: T. ^a 38,5 °C PA sistólica 80 mmHg FC 145 lpm FR 37 rpm Piel seca, sensación calor, sed Conciente, orientada y alerta Acidosis metabólica Rabdomiólisis Náuseas/vómitos Dolor abdominal, útero tetánico, DU TV: bolsa integra. Cérvix cerrado FCF bradicardia Resolución del caso: cesárea urgente con muerte fetal	Antecedentes obstétricos: G3 P0 A2 Gestante con EG 36 Dosificación: 40 veces superior vía vaginal y 2,5 veces superior vía oral Sintomatología: T. ^a 105,8° F PA 120/60 mmHg FC 140-160 lpm FR 28 rpm Piel seca, sensación calor, sed Confusión, alucinaciones, tremulación Acidosis metabólica No No Dolor abdominal, útero tetánico, DU TV: bolsa integra. Cérvix 5 cm, borrado 80% FCF ausente Resolución del caso: parto eutócico inminente con muerte fetal	Antecedentes obstétricos: G5 P3 EE1 Gestante con EG 33 + 1 Dosificación: 26,6 veces superior vía vaginal Sintomatología: T. ^a 41 °C PA 83/46 mmHg FC 100 lpm FR n/c Piel seca, sensación calor, sed Desorientación, confusión No realizada No No DU irregular-escasa TV: bolsa integra. Cérvix 1 cm, borrado 50% FCF positivo. Resolución del caso: parto eutócico pretérmino con feto vivo

tercer trimestre de gestación respecto a los que existen en el primer trimestre⁴, esta situación provoca que pequeñas cantidades por encima de la dosis terapéutica produzcan hipertonia o tetania uterina que causen riesgo de pérdida de bienestar fetal y/o muerte intraútero, como se sucede en los casos revisados.

Finalmente, no existe antídoto por lo que el tratamiento es sintomático, y como en cualquier sobredosis medicamentosa, se debe intentar eliminar el fármaco, mediante el lavado gástrico y/o el lavado vaginal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 15 Mar 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58403&formato=pdf&formulario=PROSPECTOS>
2. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol. Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99:5160–7.
3. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG.* 2009;116 Suppl 1:61–9.
4. Weeks A, Faúndes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99 Suppl 2:5156–9.
5. Randall G, Van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:561–2.
6. Austin J, Ford MD, Rouse A, Hanna E. Acute intravaginal misoprostol toxicity fetal demise. *J Emerg Med.* 1997;15:61–4.
7. Bentov Y, Sheiner E, Katz M. Misoprostol overdosage during the first trimestre of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115:108–9.
8. Henriques A, Lourenço AV, Ribeirinho A, Ferreira H, Graça LM. Maternal death related to misoprostol overdosage. *Obstet Gynecol.* 2007;109:489–90.
9. Barros JG, Reis I, Graça LM. Acute misoprostol toxicity during the first trimestre of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:157–8.
10. Israel AE, Sanhueza RP, Lucero CP, Ulloa DC. Muerte materna debida a intoxicación por sobredosis de misoprostol intravaginal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1998;63:125–8.