

Misoprostol: su uso para el aborto no punible

Rodolfo Gómez Ponce de León¹, Ricardo Rizzi²

Para la evaluación de cada mujer en situación de aborto, es necesario ubicarla en el centro del análisis y valorar tanto su estado clínico, edad, volumen del sangrado vaginal, como sus deseos y preferencias. La FLASOG, la FIGO y la OMS han publicado manuales en los que se resume la evidencia científica sobre el uso del misoprostol en ginecología y obstetricia con el objetivo de estandarizar su uso fuera de la indicación originalmente registrada. En esta hoja informativa se presenta un apretada síntesis de esa evidencia: el misoprostol puede salvar la vida y proteger la salud de las mujeres de la región.

1. Utilización del misoprostol para los abortos contemplados por ley

2. Vías de administración

3. Dosis y edad gestacional

Introducción

El uso de prostaglandinas con fines ginecológicos y obstétricos data de 1968 (Karim *et al.*, 1968). Su efecto es, entre otros, producir contracciones del músculo liso del tracto intestinal y el miometrio. El misoprostol es un análogo de Prostaglandina E1 (PG E1), que comenzó a ser vendido en las farmacias de América latina a fines de la década de 1980 con el nombre comercial de Cytotec®, como tratamiento de la úlcera péptica, especialmente en los casos provocados por el uso de antiinflamatorios no esteroides (Garris y Kirkwood, 1989; Walt, 1992; Barradell, Whittington y Benfield, 1993). Actualmente, el misoprostol también está indicado para la interrupción temprana del embarazo, interrupción del embarazo en segundo y tercer trimestre con feto vivo o muerto, el tratamiento del aborto incompleto, la maduración del cuello del útero y la prevención de la hemorragia posparto. Si se lo compara con las prostaglandinas naturales, se verifica que su costo es aproximadamente 100 veces menor, tiene un tiempo de vida media prolongado, es termoestable y de fácil administración (Chuck y Huffaker, 1995; ACOG, 2000; Blanchard *et al.*, 2002; Song, 2000).

América latina ha tenido un rol fundamental respecto de la utilización del misoprostol en obstetricia. El primer estudio publicado internacionalmente sobre su uso para la inducción del trabajo de parto, en casos de óbito fetal, fue realizado en San Pablo, Brasil (Mariano Neto *et al.*, 1987). También en la región tuvo lugar el primer estudio publicado acerca de su uso como agente de maduración e inductor del trabajo de parto, en mujeres gestantes con feto vivo (Margulies, Campos Pérez y Voto, 1992). En una encuesta aplicada en tres países del continente americano acerca del uso del misoprostol, los médicos respondieron que lo usaban para todas las indicaciones obstétricas más importantes (Clark *et al.*, 2002).

Su popularidad se explica por ser un fármaco barato, termoestable y efectivo para provocar contracciones uterinas (Chuck y Huffaker, 1995; ACOG, 2000; Blanchard *et al.*, 2002; Song, 2000). A pesar de todas las ventajas de la droga y del creciente interés de la comunidad científica y de las usuarias, hasta el momento ha sido registrado para uso en ginecología y obstetricia sólo en pocos países de la región. Para una mayor información sobre disponibilidad, formas de presentación e indicaciones del misoprostol en América latina véase el documento del Consorcio Latinoamericano de Lucha Contra el Aborto Inseguro (CLACAI) <http://www.clacai.org/home/images/img/usomisoprostolnamericalatinaycaribe.pdf>.

La Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprobó el registro sanitario para su uso junto con la mifepristona para el aborto en 2003 (ACOG, 2003). Al igual que todos los medicamentos, su uso inapropiado tiene riesgos para la mujer y el feto, sobre todo si no se utilizan las dosis indicadas para cada edad gestacional (Barbosa y Arilha, 1993; Costa y Vessey, 1993; Fletcher y Hutchinson, 2001; Hofmeyr y Gulmezo, 2002; Wagner, 2004).

[...] el uso seguro del misoprostol es una importante y efectiva intervención, con la ventaja adicional del gran impacto a un costo relativamente bajo, y debería constituirse en una prioridad que guiará las decisiones, manteniendo el foco en resultados seguros

para las embarazadas en cada país", [...] las mujeres tienen el derecho a gozar de los beneficios de los avances de la ciencia y el conocimiento en el mantenimiento del más alto nivel de salud posible. Ese contexto aplica perfectamente a los usos ginecológicos y obstétricos del misoprostol, que ha llamado la atención de los profesionales de la salud y que ahora deben extender ese beneficio a las usuarias finales: las mujeres (Shaw³, 2007).

Apliquen sus orientaciones cada vez que tengan la oportunidad y no priven a las mujeres de ser beneficiadas con el uso racional de este medicamento (Angel Terrero⁴, en Faúndes, 2007).

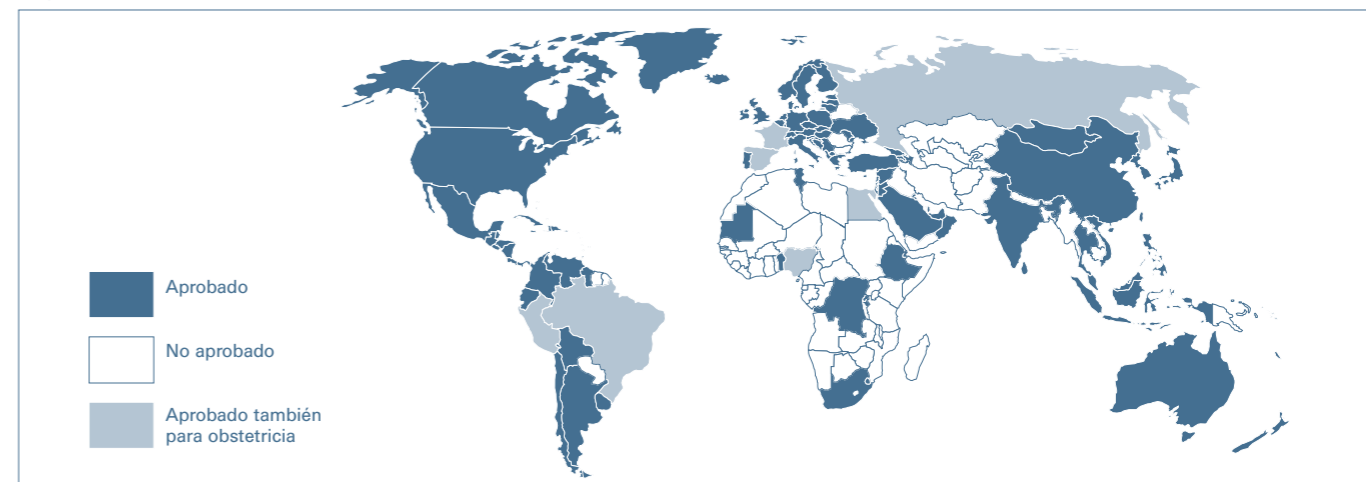
Aunque existe evidencia de que el aumento en su utilización se ha visto acompañado por una significativa reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas al aborto (Faúndes *et al.*, 1996; Viggiano *et al.*, 1996), la comercialización del producto sufrió varias interrupciones y prohibiciones temporarias, influenciadas por la prensa y por los propios profesionales contrarios al aborto. Como resultado, se observó una caída de las ventas en la primera mitad de la década de 1990, y esto condujo al surgimiento de un importante mercado negro, a cargo especialmente de distribuidores de medicamentos y farmacias (Paxman *et al.*, 1993; Costa, 1998). Tanto la FLASOG como la FIGO y la OMS, han publicado manuales en los que se resume la evidencia científica sobre el uso de este medicamento en ginecología y obstetricia (Weeks y Faúndes, 2007; Faúndes, 2007), con el objetivo de estandarizar su uso fuera de su indicación registrada, pero "muy bien informados sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas". La OMS en el año 2005, en la XIV edición revisada de la lista de medicamentos esenciales incluyó el misoprostol en su dosis de 25 μ gr para la inducción del parto, y de 200 μ g, asociado a mifepristone, para la inducción del aborto (OMS, 2005). Y en 2009 fue incluido para el tratamiento de aborto incompleto (OMS, 2009).

La utilización de una droga o la combinación de varias para producir el aborto ha cambiado su práctica, tanto en las mujeres como en los servicios de salud. Los efectos del aborto con medicamentos son similares a aquellos asociados con un aborto espontáneo e incluyen cólicos y un sangrado similar al menstrual prolongado. El sangrado ocurre durante 9 días en promedio, pero puede prolongarse hasta 45 días en casos infrecuentes. El uso de misoprostol para la terminación del embarazo en el primer trimestre tiene un efecto similar al de un aborto espontáneo. Hace que el proceso sea menos intervencionista y de mayor privacidad para las mujeres, de menor costo y de potencial mayor cobertura para los sistemas de salud.

El hecho de no asociarlo con mifepristone, que tiene una eficacia cercana al 98%, hace que cuando se recomienda misoprostol sólo puede tener una menor eficacia. Por esta razón es importante utilizar los regímenes, basados en la mejor evidencia, que mantienen esta efectividad alta y con óptima respuesta, dado que la eficacia varía muy ampliamente según la vía y el régimen utilizado.

En América latina el misoprostol está ampliamente disponible. En algunos países ya se han registrado las indicaciones ginecológicas y obstétricas, y a ellos se están sumando otros, que actualmente se encuentran en el proceso del registro sanitario, tal como lo muestra la figura 1.

Figura 1: Misoprostol en el mundo



Fuente: Gynuity Health Projects, 2008, visitado el 23 de marzo de 2008, http://www.gynuity.org/documents/miso_approval_2007.pdf, <http://www.clacai.org/home/index.php>.

En América latina se ha registrado el misoprostol para uso obstétrico en Brasil y Perú, pero está ampliamente disponible en toda la región. En ella, la estimación del posible impacto del uso del misoprostol en la reducción de la mortalidad materna por aborto en condiciones de riesgo (Harper *et al.*, 2007) muestra de modo claro que si se pudiera incrementar el conocimiento sobre su uso correcto e incrementar el número de procedimientos de menor riesgo, se lograría reducir en América latina aproximadamente el 50% de las muertes maternas.

1

Utilización del misoprostol para los abortos contemplados por la ley

Aborto sin riesgos: la *Guía técnica y de políticas para sistemas de Salud* (OMS, 2003), la Norma Técnica Atención Humanizada al Aborto (Ministerio da Saúde, 2005) y la Norma Técnica para la Atención de la Interrupción Voluntaria del Embarazo ILE (Ministerio de la Protección Social, 2007) han incluido la utilización del misoprostol como una opción para la interrupción de los embarazos no punibles.

Para la evaluación de cada caso de mujeres en situación de aborto, es necesario poner a la mujer en el centro del análisis, y valorar tanto su estado clínico, edad, volumen del sangrado vaginal, como sus deseos y preferencias. También se deberán tener en cuenta tanto las preferencias como las destrezas del equipo de salud sobre los métodos de evacuación uterina disponibles y seguros y de la red de referencia y contrarreferencia. Por lo tanto, estas recomendaciones son sólo orientaciones y guías que deberán considerarse al definir un plan de tratamiento individual. En muchos de los casos el misoprostol se presentará como la mejor opción.

2

Vías de administración

Vía oral

El misoprostol, al ser administrado oralmente (deglutido), es de absorción rápida y extensiva (88%). Llega al máximo de concentración en la sangre entre los 12 y 60 minutos posteriores a la administración, y, a su nivel más bajo, después de 120 minutos (Arvidsson *et al.*, 2005; Herabutya, 2005; von Hertzen, 2007). Se sabe que el misoprostol pasa a la leche materna en concentraciones muchísimo más bajas que en la sangre, y que disminuye a niveles en el límite de detección, 5 horas después de la administración oral (Andel-Aleem *et al.*, 2003; Vogel, 2004). Por lo tanto, se recomienda postergar la lactancia por un período mínimo de 6 horas, cuando se administra en la prevención de la hemorragia posparto.

Vía vaginal

La biodisponibilidad del misoprostol, por la vía vaginal, es tres veces mayor que por la vía oral y presenta efectos colaterales significativamente menores. Después de la administración vaginal la concentración plasmática de misoprostol se eleva gradualmente y alcanza el pico máximo entre los 60 y 120 minutos (Ziemann *et al.*, 1997; Danielsson *et al.*, 1999; Tang, 2002). En algunos casos las píldoras pueden no disolverse en todas las mujeres que reciben misoprostol por vía vaginal sin modificar su efecto (Bugalho *et al.*; 1993; Sing *et al.*, 1999). Hasta el momento de la elaboración de la presente hoja informativa, Brasil y Perú son los únicos países que tienen misoprostol específicamente preparado para uso vaginal, registrado para la indicación de inducción del parto y disponible en el mercado.

Vía sublingual

Cuando se administra por la vía sublingual, la curva de concentración plasmática es semejante a la de la vía oral, pero en

niveles más elevados (Tang *et al.*, 2002), con un significativo incremento del tono uterino a los 10 minutos de la administración sublingual (Gemzell-Danielsson *et al.*, 2006). Se desarrollan contracciones uterinas regulares cuando se utiliza la vía vaginal o sublingual, y no cuando se utiliza la vía oral (Gemzell-Danielsson, 2006).

Sería ventajoso para situaciones en las que se desean niveles plasmáticos más elevados y en un corto período. Éste es el caso de la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto, pero también se ven beneficios en la inducción del aborto, el aborto incompleto o la preparación cervical para instrumentación intrauterina.

Vía bucal

Hasta hace poco se creía que no habría gran diferencia entre la vía bucal (entre la mejilla y la encia) y la sublingual (debajo de la lengua), y se analizaban como si fueran equivalentes. Se está evaluando el uso de misoprostol por esta vía, en diferentes indicaciones, como preparación cervical e inducción del parto (Muzonzini y Hofmeyr, 2006). Estudios recientes muestran que la vía sublingual, a dosis elevadas (800 µg), tiene más efectos indeseados, pero mayor área bajo la curva que la bucal (Muzonzini y Hofmeyr, 2006; Bartusevicius *et al.*, 2005; Schaff *et al.*, 2004). Parece ser muy adecuada cuando se utiliza junto con mifepristone para la interrupción del embarazo temprano, y su potencial de uso como única medicación es muy prometedor y está bajo estudio y evaluación.

Vía rectal

El estudio del uso de misoprostol para la hemorragia posparto (O'Brien *et al.*, 1998) demuestra que este medicamento también es efectivamente absorbido, cuando es administrado por vía recal. Aunque no es muy utilizado por esta vía.

Misoprostol de liberación prolonganda

A principio de los años ochenta se publicaron estudios sobre el efecto del misoprostol de liberación lenta, administrado vaginalmente (Bygdeman *et al.*, 1984; Cameron y Baird, 1986). Recientemente se publicaron los resultados de un estudio clínico piloto, sobre la utilización de esta forma de liberación prolongada adaptada a la vía oral. Estos resultados muestran datos prometedores que deberán ser evaluados en estudios clínicos a mayor escala. El efecto encontrado es dosis dependiente y mantiene un perfil similar, pero con un área bajo la curva menor que utilizando la vía vaginal (Fiala *et al.*, 2005).

3 Dosis y edad gestacional

El uso de misoprostol es seguro durante todo el embarazo, para iniciar contracciones uterinas y evacuar el útero, con las diferentes indicaciones ginecológicas y obstétricas (Faúndes, 2007; Weeks y Faúndes, 2007).

Es muy importante remarcar que las dosis terapéuticas cambian

a medida que la edad gestacional se incrementa. La analogía más clara es la que al igual que para tomar una fruta que madura en el árbol, cuanto mayor sea la maduración que presente, menor será la tensión que deberemos hacer para poder cosecharla. Del mismo modo, a medida que el embarazo progresa, las dosis necesarias de misoprostol son cada vez menores. Es importante tener en cuenta que dosis que son terapéuticas al inicio del embarazo son una peligrosa sobredosis al final. En el cuadro siguiente se detallan las dosis recomendadas basadas en la mejor evidencia científica.

Dosis recomendadas de misoprostol

Indicación	Dosis	Notas
Aborto (de < 12 semanas)	800 µg vaginal cada 6 a 12 horas hasta 3 dosis.	Alternativamente se puede usar 800 µg sublingual cada 4 a 6 horas por 3 dosis hasta las 9 semanas.
Aborto (13-22 semanas)	400 µg vaginal cada 3 horas hasta 5 dosis.	Usar sólo 200 µg en mujeres con cesárea anterior.
Aborto incompleto <p>Tamaño uterino < 12 semanas</p>	600 µg oral única dosis.	Reevaluar en 1-2 semanas que no se presenten complicaciones como hemorragia o infección.
Huevo muerto y retenido (aborto frustró) de < 12 semanas)	800 µg vaginal única dosis o 600 µg sublingual.	Reevaluar en 1-2 semanas si no se presentan complicaciones como hemorragia o infección.
Muerte fetal intrauterina	13-17 semanas: 200 µg cada 6 horas. <p>18-26 semanas: 100 µg cada 6 horas.</p>	Reducir la dosis a la mitad en casos de mujeres con cesárea anterior.

Fuente: Faúndes, 2007; Weeks y Faúndes, 2007.

Para mayor detalle sobre los demás usos ginecológicos y obstétricos del misoprostol recomendamos consultar Faúndes, 2007 o Weeks y Faúndes, 2007, disponibles en www.misoprostol.org.

Cuando el aborto con medicamentos es llevado a cabo por personal capacitado, las complicaciones son muy infrecuentes. Sin embargo, todos los servicios de cualquier nivel del sistema de salud deben estar equipados y contar con personal capacitado para reconocer las complicaciones del aborto y proveer rápida atención o derivar a la mujer durante las 24 horas del día los 7 días de la semana. Las instalaciones y habilidades necesarias para el manejo de las complicaciones de la terminación de un embarazo precoz con medicamentos en los casos contemplados por la ley son similares a aquellas necesarias para el cuidado de una mujer que ha tenido un aborto espontáneo (OMS, 1994).

Referencias

- Médico Tocoginecólogo, Master en Salud Materno Infantil, Doctor en Medicina, Asesor Superior de Sistemas de Salud Ipas, Profesor Asocia-do de Salud Materno Infantil, Escuela de Salud Pública, Universidad de Carolina del Norte.
- Médico Tocoginecólogo, Director de la Maestría en Salud Pública de la Universidad Nacional de Córdoba, Doctor en Medicina, Profesor titular de la Cátedra de Ginecología de Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Córdoba.

- Doroty Shaw, presidenta de FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia).
- Angel Terrero, presidente de FLASOG (Federación Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia).

Bibliografía

- Aarosson, A.; Bygdeman, M. y Gemzell-Danielsson, K.: “Effects of Misopros-tol on uterine contractility following different routes of administration”, en *Human Reproduction*, vol. 19, nº 1, 2004, págs. 81-4.
- Abdel-Aleem, H.: Misoprostol for labour induction. Reproductive Health Library commentary, Oxford, Reproductive Health Library, WHO, nº 7, 2004.
- Alfirevic, Z.; Howarth, G. y Gaussmann, A.: “Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus (Cochrane Review)”, en The Cochrane Library, issue 3, Oxford, Update Software, 2004.
- Alfirevic, Z. y Weeks, A.: “Oral misoprostol for induction of labour”, en Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, issue 2, art. nº CD001338. DOI: 10.1002/14651858.CD001338.pub2.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: “Induction of labor with misoprostol”, en *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 69, 2000, págs. 77-8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: “New US Food and Drug Administration Labelling on Cytotec (Misoprostol) Use and Pregnancy”, ACOG Committee Opinion 283, Washington DC, 2003.
- Andel-Aleem, H.; Villar, J.; Gumezoglu, M. A.; Mostafa, S. A.; Youssef, A. A.; Shokry, M. *et al.*: “The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum alter postpartum oral administration”, en *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 108, 2003, págs. 25-28.
- Arvidsson, C.; Hellborg, M. y Gemzell-Danielsson, K.: “Preference and acceptability of oral versus vaginal administration of misoprostol in medical abortion with mifepristone”, en *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 123, nº 1, 2005, págs. 87-91.5.
- Barbosa, R. M. y Ailha, M.: “The Brazilian experience with Cytotec”, en *Studies in Family Planning*, vol. 24, nº 4, 1993, págs. 236-40.
- Barradell, L. B.; Whittington, R. y Benfield, P.: “Misoprostol: pharmacoeco-nomics of its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs”, en *Pharmacoeconomics, Review*, vol. 3, nº 2, febrero de 1993, págs. 140-71.
- Bartusevicius, A.; Barcaite, E. y Nadisauskiene, R.: “Oral, vaginal and sublin-gual misoprostol for induction of labor”, en *International Journal of Gynecolo-gy and Obstetrics*, vol. 91, 2005, págs. 2-9.
- Bauer, T.; Brown, D. y Chai, L.: “Vaginal misoprostol for term labor induction”, en *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 31, nº 11, 1997, págs. 1391-93.
- Blanchard, K.; Clark, S.; Winikoff, B.; Gaines, G.; Kabani, G. y Shannon, C.: “Misoprostol for women’s health: a review”, en *Obstetrics and Gynecology*, vol. 99, nº 2, 2002, págs. 316-32.
- Blum, J.; Alfirevic, Z.; Walraven, G.; Weeks, A. y Winikoff, B.: “Treatment of

- postpartum hemorrhage with misoprostol”, en *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 99, 2007, págs. 202-205.
- Boulvain, M.; Kelly, A. e Irion, O.: “Intracervical prostaglandins for in-duction of labour”, en Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, issue1, art. nº CD006971. DOI: 10.1002/14651858.CD006971.
- Bugalho, A.; Bique, C.; Almeida, L. y Faúndes, A.: “The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy”, en *Studies in Family Planning*, vol. 4, nº 5, 1993, págs. 319-23.
- Bugalho, A.; Bique, C.; Machungo, F. y Faúndes, A.: “Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death”, en *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 171, nº 2, agosto de 1994, págs. 538-41.
- Bugalho, A.; Bique, C.; Machungo, F. y Faúndes, A.: “Low-dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus”, en *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, vol. 49, nº 2, mayo de 1995, págs. 149-55.
- Bygdeman, M.; Christensen, N. J.; Dimov, V. y Green, K.: “Termination of pregnancy by a slow release device containing 16, 16-dimethyl-trans-delta 2 PGE1 methyl ester”, en *Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 10, 1984, págs. 359-65.
- CalisKan, E.; Dilbaz, S.; Doger, E.; Ozeren, S. y Dilbaz, D.: “Randomized comparison of 3 misoprostol protocols for abortion induction al 13-20 weeks of gestation”, en *Journal of Reproductive Medicine*, vol. 50, nº 3, 2005, págs. 173-80.
- Cameron, I. T. y Baird, D. T.: “A controlled release form of 16,16-dime-thyl-trans-delta 2-PGE, methyl ester for early abortion”, en *Contracep-tion*, vol. 33, nº 2, 1986, págs. 121-25.
- Chiossi, G.; Verocchi, G.; Venturini, P. y Facchinetti, F.: “Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor”, en *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, vol. 13, nº 3, 2006, págs. 203-8.
- Chong, Y. S.; Chua, S.; Shen, L. y Arulkumaran, S.: “Does the route of administration of misoprostol make a difference? The uterotonic effect and side effects of misoprostol given by different routes after vaginal delivery”, en *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 113, nº 2, 2004, págs. 191-98.
- Christin-Maitre, S.; Bouchard, P. y Spitz, I. M.: “Medical termination of pregnancy”, en *New England Journal of Medicine*, vol. 342, nº 13, 30 de marzo de 2000, págs. 946-56.

Chuck, F. y Huffaker, B. J.: "Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E 2 gel (Prepidil gel): Randomized comparison", en *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 173, nº 4, 1995, págs. 1137-42.

Clark, S.; Blum, J.; Blanchard, K.; Galvão, L.; Fletcher, H. y Winikoff, B.: "Misoprostol use in obstetrics and gynecology in Brazil, Jamaica, and the United States", en *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, vol. 76, nº 1, 2002, págs. 65-74.

Costa, S. H. y Vessey, M. P.: "Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil", en *Lancet*, vol. 341, nº 8855, 15 de mayo de 1993, págs. 1258-61.

Costa, S. H.: "Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil", en *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 63, supl. 1, 1998, págs. 131-39.

Danielsson, K. B.; Marions, L.; Rodríguez, A.; Spur, B. W.; Wong, P. Y. K. y Bygdeman, M.: "Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility", en *Obstetrics and Gynecology*, vol. 93, nº 2, 1999, págs. 275-80.

Diro, M.; Adra, A.; Gilles, J. M.; Nassar, A.; Rodríguez, A.; Salamat, S. *et al.*: "A double-blind randomized trial of two dose regimen of misoprostol for cervical ripening and labor induction", en *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, vol. 8, nº 3, 1999; págs. 114-18.

El Refaey, H. y Jauniaux, E.: "Methods of induction of labour", en *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, vol. 9, nº 6, diciembre de 1997, págs. 375-78.

Faúndes, A. (comp.); Cecatti, J.; Conde-Agudelo, A.; Escobedo, J.; Rizzi, R.; Távora, L. y Velasco, A.: *Usos ginecológicos y obstétricos del misoprostol*, FLASOG, marzo de 2007, segunda edición.

Faúndes, A.; Santos, L. C.; Carvalho, M. y Gras, C.: "Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol", en *Advances in Contraception*, vol. 12, nº 1, 1996, págs. 1-9.

Fiala, C.; Aronsson, A.; Granath, F.; Stephansson, O.; Seyberth, H. W.; Watzler, B. y Gemzell-Danielsson, K.: "Pharmacokinetics of a novel oral slow-release form of misoprostol", en *Human Reproduction*, vol. 20, nº 12, 2005, págs. 3414-18.

Fletcher, H. y Hutchinson, S.: "A retrospective review of pregnancy outcome after misoprostol prostaglandin E1 induction of labour", en *The West Indian Medical Journal*, vol. 5 nº 1, marzo de 2001, págs. 47-9.

Garris, R. E. y Kirkwood, C. F.: "Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue", en *Clinical Pharmacy*, vol. 8, nº 9, 1989, págs. 627-44.

Gemzell-Danielsson, K.; Bygdeman, M. y Aronsson, A.: "Studies on uterine contractility following mifepristone and various routes of misoprostol", en *Contraception*, vol. 74, nº 1, 2006, págs. 31-5.

Gemzell-Danielson, K.; Fiala, C. y Weeks, A.: "Misoprostol: first- line therapy for incomplete miscarriage in developing world", en RCOG, 2007, págs. 1337-39.

Golber, A. B.; Greenberg, M. B. y Darney, P. D.: "Misoprostol and pregnancy", en *New England Journal of Medicine*, vol. 344, 2001, págs. 38-47.

Grimes, D. A.: "Mifepristone (RU 486) for induced abortion", en *Women's Health Issues*, vol. 3, nº 3, 1993, págs. 171-75.

Gulmezoglu, A. M.; Villar, J.; Ngoc, N. T.; Piaggio, G.; Carroli, G.; Adetoro, L. *et al.*, "WHO multicentre randomized trial of Misoprostol in the management of the third stage of labour", en *Lancet*, vol. 358, 2001, págs. 689-95.

Gülmezoglu, A. M.; Forna, F.; Villar, J. y Hofmeyr, G. J.: "Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage", en Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, issue 3, art. nº CD000494. DOI:10.1002/14651858.CD000494.pub3.

Harper, C.; Blanchard, K.; Grossman, D.; Henderson, J. y Darney, P.: "Reducing maternal mortality due to elective abortion: Potential impact of miso-

prostol in low-resource settings", en *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol 98, nº 1, 2007, págs. 66-69.

Has, R.; Batukan, C.; Ermis, H.; Cevher, E.; Araman, A.; Kilic, G. *et al.*: "Comparison of 25 and 50 µg vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction", en *Gynecologic and Obstetric Investigation*, vol. 53, nº 1, 2002, págs. 16-21.

Hofmeyr, G. J.; Ferreira, S.; Nikodem, V. C.; Mangesi, V. C.; Mangesi, L. y Singata, M.: "Misoprostol for treating postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial", en *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 4, nº 1, 2004, pág. 16.

Hofmeyr, G. J. y Gulmezoglu, A. M.: "Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane Review)", en The Cochrane Library, issue 2, Oxford: Update Software, 2002.

Hofmeyr, G. J.; Nikodem, V. C.; de J. M. y Gelbart, B. R.: "A randomized placebo controlled trial of oral misoprostol in the third stage of labor", en *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 105, 1998, págs. 971-75.

Karim, S. M.; Trussell, R. R.; Patel, R. C. y Hillier, K.: "Response of pregnant human uterus to prostaglandin-F2-alpha-induction of labour", en *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 4, 1968, págs. 621-23.

Khan, R. U. y El-Rafaey, H.: "Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor", en *Obstetrics and Gynecology*, vol. 101, nº 5, 2003, págs. 968-74.

Lohr, P. A.; Hayes, J. L. y Gemzell-Danielsson, K.: "Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion", en Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, issue 1, art. nº CD006714. DOI 10.1002/14651858.CD006714.pub2.

Margulies, M.; Campos Pérez, G. y Voto, L. S.: "Misoprostol to induce labor" (carta), en *Lancet*, vol. 339, 1992, pág. 64.

Mariani Neto, C.; Leão, E. J.; Barreto, M. C. P.; Kenj, G.; Aquino, M. M. y Tuffi, V. H. B.: "Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto", en *Revista Paulista de Medicina*, vol. 105, 1987, págs. 305-8.

Ministerio de la Protección Social: "Norma técnica para la Atención de la Interrupción Voluntaria del Embarazo", Bogotá, 2006.

Ministerio de Saúde: Norma Técnica: Atenção Humanizada ao Abortamento", Brasília, 2005.

Mousa, H. A. y Alfrevic, Z.: "Treatment for primary postpartum haemorrhage", en Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, issue 1, art. nº CD003249. DOI: 10.1002/14651858.CD003249.pub2.

Murria, S. y Muse, K.: "Mifepristone and first trimester abortion", en *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 39, nº 2, junio de 1996, págs. 474-85.

Muzonzi, G. y Hofmeyr, G. J.: "Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour (review)", en Cochrane Library, issue 2. 2006.

Neilson, J. P.; Hickey, M. y Vázquez, J.: "Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks)", en Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, issue 3, art. nº CD002253. DOI:10.1002/14651858.CD002253. pub3.

O'Brien, P.; El-Refay, H.; Gordon, A.; Geary, M. y Rodeck, C. H.: "Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study", en *Obstetrics and Gynecology*, 1998, vol. 92, nº 2, págs. 212-4.

OMS: *Clinical management of abortion complications: practical guide*, Ginebra, WHO/FHE/MSM/94.1, 1994.

OMS: *Aborto sin riesgos. Guía técnica y de políticas para sistemas de salud*, Ginebra, 2003.

OMS: Lista modelo de medicamentos esenciales, marzo de 2005, 14

edición (revisada en marzo de 2005), http://www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf.

OMS: Lista Básica de Medicamentos esenciales OMS 2009, <http://apps.who.int/emlib/MedicineDisplay.aspx?Language=EN&MedIDName=444%4Omisoprostol>.

Organización Panamericana de la Salud: Maternidad saludable,1998, en <http://www.col.ops-oms.org/familia/Maternidad/3cifras.htm>, visitada el 6 de marzo de 2008.

Paxman, J. M.; Rizo, A.; Brown, L. y Benson, J.: "The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America", en *Studies in Family Planning*, 1993, vol. 24, nº 4, págs. 205-26.

Perry, K. G.; Larmon, J. E.; May, W. L.; Robinette, L. G. y Martin, R. W.: "Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone", en *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178, 1998, págs. 1333-40.

Reichler, A.; Romem, Y. y Divon, M. Y.: "Induction of labor", en *Current Opinions in Obstetrics and Gynecology*, vol. 7, nº 6, diciembre de 1995, págs. 432-36.

Shaw, D.: "Misoprostol for reproductive health: dosage recommendations", en *International Journal Gynecology and Obstetrics*, vol. 99, nº 2; 2007, pág. 155.

Schaff, E. A.; DiCenzo, R. y Fielding, S. L.: "Comparison of misoprostol plasma concentration following buccal and sublingual administration", en *Contraception*, vol. 71, nº 1, 2004, págs. 22-5.

Scheepers, H. C.; van Erp, E. J. y van den Bergh, A. S.: "Use of misoprostol in first and second trimester abortion: a review", en *Obstetrical and Gynecological Survey*, vol. 54, nº 9, septiembre de 1999, págs. 592-600.

Singh, K.; Fong, Y. F.; Prasad, R. N. y Dong, F.: "Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming?", en *Human Reproduction*, vol. 14, nº 6, 1999, págs. 635-37.

Song, J.: "Use of misoprostol in obstetrics and gynecology", en *Obstetrical and Gynecological Survey*, vol. 5, nº 8, 2000, págs. 503-10.

Tang, O. S.; Schweer, H.; Seyberth, H. W.; Lee, S. W. y Chung Ho P.: "Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol", en *Human Reproduction*, vol. 17, nº 2, 2002, págs. 332-36.

USFDA: "Off-Label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators", 1998 Update. Disponible en www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html. Visitado el 31 de enero de 2005.

Vaisanen-Tommiska, M.; Mikkola, T. S. e Ylikorkala, O.: "Increased release of cervical nitric oxide in spontaneous abortion before clinical symptoms: a possible mechanism for preabortal cervical ripening", en *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, vol. 89, nº 11, 2004, págs. 5622-26.

Vaisanen-Tommiska, M.; Mikkola, T. S. e Ylikorkala, O.: "Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in non pregnant women", en *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 193 (3 Pt 1), 2005, págs. 790-96.

Vaisanen-Tommiska, M.; Nuutila, M.; Aittomaki, K.; Hiilesmaa, V. e Ylikorkala, O.: "Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening", en *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 188, nº 3, 2003, págs. 779-85.

Vaisanen-Tommiska, M.; Nuutila, M. e Ylikorkala, O.: "Cervical nitric oxide release in women post term", en *Obstetrics and Gynecology*, vol. 103, nº 4, 2004, págs. 657-62.

Viggiano, M.; Faúndes, A.; Borges, A. L.; Viggiano, A. B. F.; Souza, G. R. y Rabello, I.: "Disponibilidade de misoprostol e complicações de aborto provocado em Goiania", en *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, vol. 106, nº 3, 1996, págs. 55-61.

Vogel, D.; Burkhardt, T.; Rentsch, K.; Schweer, H.; Watzler, B.; Zimmermann, R. y von Mandach, U.: "Misoprostol versus Methylergometrine: Pharmacokinetics in human milk", en *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 191, 2004, págs. 2168-73.

Wagner, M.: "Adverse events following misoprostol induction of labor. Midwifery Today", en *Midwifery Today with International Midwife*, vol. 71, 2004, págs. 9-12.

Walt, R. P.: "Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and anti-inflammatory-druginduced gastroduodenal ulceration", en *New England Journal of Medicine*, Review, vol. 327, nº 22, noviembre de 1992, págs. 1575-80.

Weeks, A.; Fiala, C. y Safar, P.: "Misoprostol and the debate over off-label drug use", en *BJOG*, vol. 112, 2005, págs. 269-72.

Weeks, A. y Faúndes, A.: "Misoprostol in obstetrics and gynecology", en *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 99, suplemento 2, diciembre de 2007, págs. 156-59.

Wing, D. A.; Ham, D. y Paul, R. H.: "A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction", en *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 180, 1999, págs. 1155-59.

Wing, D. A.; Park, M. R. y Paul, R. H.: "A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction", en *Obstetrics and Gynecology*, vol. 95, 2000, págs. 905-8.

Zieman, M.; Fong, S.K.; Benowitz, N. L. *et al.*: "Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration", en *Obstetrics and Gynecology*, vol. 90, 1997, págs. 88-92.



Estas hojas son posibles gracias al apoyo de

