

El uso de las prostaglandinas en obstetricia y ginecología: el caso del misoprostol

Soledad Díaz Pastén



613.042
D542u

Soledad Díaz Pastén

El uso de las prostaglandinas en obstetricia y ginecología : el caso del misoprostol / Díaz Pastén, Soledad -- 1a. ed. -- San José, C.R.: Asociación Colectiva por el Derecho a Decidir, 2011. 30 p.; 14 x 22 cm.

ISBN 978-9968-9664-7-4

1. Anticoncepción. 2. Misoprostol. 3. Derechos reproductivos. I. Asociación Colectiva por el Derecho a Decidir. II. Título.

Edición

Marcia Ugarte Barquero

Revisión








Adriana Maroto Vargas, Seidy Salas Víquez e Ileana Quirós Rojas

Diseño y diagramación

Larraitz Lexartza Artza



ÍNDICE

 1- Generalidades	4
 2- La dinoprostona	5
 3- El misoprostol	8
 4- La autorización del misoprostol	13
 5- Los usos e indicaciones en obstetricia y ginecología	15
 6- Avances normativos en las indicaciones del misoprostol	28
 7- Bibliografía	31

1- Generalidades

Las prostaglandinas (PGs) forman parte de un grupo de ácidos grasos cíclicos con diversas acciones biológicas y potentes que afectan a casi a todos los sistemas orgánicos de muchas especies, entre ellas la humana.

El semen humano contiene la mayor concentración y el mayor número de PGs, de este fluido se han aislado más de 31 PGs. Las PGs son ácidos carboxílicos con 20 carbonos (ácidos grasos insaturados) que contienen un anillo ciclopentano. La estructura básica es el ácido prostanoico y de él derivan todas las PGs. Las PGs son diferentes entre sí por el grado de sustitución e insaturación del anillo, así como por las cadenas laterales alifáticas que le confieren su actividad biológica específica (Estibill i Pallejá, 2001).

Según como sean las sustituciones del anillo se distinguen las PGs en diferentes grupos o tipos: A, B, C, D, E y F. Las prostaglandinas F tienen un grupo hidroxilo en posición 9 y las E un grupo ceto, las designaciones numéricas indican el número de dobles enlaces en las cadenas alifáticas (Estibill i Pallejá, 2001 y Benítez-Guerra & Medina, 2006).

Fue en 1936 que las prostaglandinas fueron aisladas por Von Euler de extractos de vesículas seminales y semen humano; prácticamente se forman en todos los tejidos corporales a partir ácidos grasos esterificados, en particular el ácido araquidónico. La transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas depende del tejido, el estímulo y la presencia de inductores e inhibidores endógenos o farmacológicos. Las prostaglandinas son liberadas y actúan *in situ* como mediadores que causan cambios celulares múltiples, provocando estimulación o inhibición (Benítez-Guerra & Medina Meleán, 2006). Los sistemas sobre los que tienen efectos son principalmente el cardiovascular, el gastrointestinal, el renal, el pulmonar, el reproductor y el hematopoyético.

Las PGs que interesan en ginecología y obstetricia son: dinoprost (PGF2a) y su análogo carboprost; dinoprostona (PGE2) y sus análogos sulprostona y meteneprost; los análogos de PGE1: gemeprost y misoprostol. El objetivo de investigar más en el

desarrollo de los análogos sintéticos se ha hecho para conseguir compuestos más estables, más específicos y con una duración de acción más larga (Estibill i Pallejá, 2001).

2- La dinoprostona

La primera prostaglandina empleada en ginecología y obstetricia fue la F2 α en 1968, pero posteriormente cayó en desuso por las múltiples reacciones no deseadas. Más adelante, se comenzó a administrar la PGE por múltiples vías, dentro de ellas la dinoprostona (E2), que fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para la maduración del cuello del útero. La dinoprostona es una preparación sintética de prostaglandina E2, produce relajación de la musculatura lisa del cérvix y estimulación de la contracción del miometrio, por eso se ha utilizado para la inducción de aborto en el segundo trimestre del embarazo, evacuación uterina en caso de muerte fetal, mola hidatiforme y maduración cervical en mujeres embarazadas a término con cuello uterino desfavorable e indicación de inducción de trabajo de parto (Estibill i Pallejá, 2001).

Como la dinoprostona tiene acciones sobre la fibra muscular lisa, también produce efectos en otros aparatos: en el vascular induciendo una vasodilatación, en el respiratorio provocando una broncodilatación y en el gastrointestinal dando lugar a la estimulación del músculo liso.

La dinoprostona se ha mostrado eficaz en su uso en ginecología y obstetricia, pero tiene la limitante que su costo es muy alto y es necesario mantenerla en conservación entre 2 y 8 grados centígrados; estos dos hechos restringieron su uso, sobre todo en países en desarrollo (Nápoles, Gómez & Caveda, 2007).

Presentación, vías de administración y farmacodinamia

Supositorios vaginales (Prostin E2®): cada supositorio contiene 20 mg de dinoprostona en una mezcla de ácidos grasos; se debe almacenar bajo congelación (- 20° C), antes de usar debe estar a temperatura ambiente. Se coloca en la porción superior de la

vagina y la paciente debe permanecer en decúbito supino por 10 minutos después de la inserción.

Bolsa rectangular (Cervidil®): pequeño dispositivo sacular con un cordón en un extremo, similar a un tampón. Contiene 10 mg de dinoprostona. Se coloca en la vagina.

Gel (Prepidil Gel®): jeringas prellenadas con un gel tixotrópico, translúcido, estéril. Se coloca en el canal cervical, justo por debajo del orificio cervical interno y la paciente debe permanecer en decúbito supino por 15 a 30 minutos después de la inserción. Cada jeringa contiene 3 g de gel (2,5 mL) con 0,5 mg de PGE₂, 0,5 mg de dióxido de silicón coloidal y 2 760 mg de triacetin. Deben ser almacenadas bajo refrigeración a temperaturas de 2 a 8° C.

Cuando la dinoprostona se administra por vía vaginal, la mayor parte de la dosis alcanza la circulación materna y una pequeña porción es absorbida directamente por el útero a través del cérvix o el sistema linfático. La concentración plasmática se consigue en un lapso de entre 30 y 45 minutos. A los 10 minutos de la administración aparecen contracciones uterinas mínimas, seguidas por contracciones más intensas que pueden continuar por 2 a 3 horas, la expulsión del contenido del útero puede ocurrir en 17 horas aproximadamente. La dinoprostona se metaboliza a nivel pulmonar (98%, efecto de primer paso), en bazo, riñón y se excreta principalmente por el riñón; su tiempo de vida media es de 2,5 a 5 minutos. (Benítez-Guerra & Medina Meleán, 2006).

Las precauciones a tomar con el uso de la dinoprostona contemplan las siguientes situaciones:

- Historia de cesárea previa o cirugía mayor uterina; parto difícil y/o traumático, asma bronquial; hipotensión; hipertensión; enfermedad cardiovascular, renal o hepática.
- Anemia, ictericia, epilepsia.
- Cervicitis, lesiones endocervicales infectadas, vaginitis aguda.
- Garantizar que el aborto sea completo.
- Monitorizar durante su uso.
- Glaucoma.
- Ruptura prematura de membranas.
- Evaluar índice céfalo-pélvico.

Las contraindicaciones son:

- Hipersensibilidad a dinoprostona.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Embarazo extrauterino o ectópico.
- Situaciones en las que las contracciones prolongadas del útero son inapropiadas: desproporción cefalopélvica, mala presentación fetal, distress fetal, intervención quirúrgica sobre el útero, útero hipertónico o hiperactivo, múltiparas, placenta previa.
- Sangrado vaginal inexplicable durante el embarazo.
- Parto vaginal contraindicado.
- Enfermedad concomitante: cardíaca, pulmonar, renal, hepática. Administración simultánea de oxitocina u otros oxitócicos.

La dinoprostona puede potenciar la acción de la oxitocina, además puede afectar a otros medicamentos como la ergotamina y la metilergotamina. Si se están usando medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como aspirina o naproxeno, hay que suspenderlo antes de administrar la dinoprostona.

La dinoprostona es la única prostaglandina disponible en el Listado Oficial de Medicamentos (LOM) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS); se encuentra identificada con la **clave HR**: de uso restringido y se debe administrar dentro de hospitales o clínicas. La presentación autorizada es en gel vaginal, jeringa precargada en dosis de 2mg/2,5 ml (3 grs.). Se ubica en la categoría de oxitócicos y prevención de partos, y de uso exclusivo de gineco-obstetras. Desde febrero de 2009 está disponible en hospitales nacionales, regionales y periféricos (Díaz, 2009).

Los lineamientos institucionales estipulados para usarse en las siguientes situaciones son (Díaz, 2009):

- Abortos retenidos de más de 12 semanas.
- Evacuación de mola hidatiforme.
- Óbitos fetales de cualquier edad gestacional.
- Cuando se requiere interrumpir un embarazo que pone en peligro la vida de la mujer y aquellos que no tienen condiciones cervicales favorables.
- Pre-eclampsia.
- Enfermedades cardíacas.

- Enfermedades renales.
- Enfermedades hematológicas. Embarazo post término sin condiciones cervicales (de más de 40 semanas de gestación).

Cada jeringa precargada de dinoprostona le cuesta a la CCSS ¢ 14 783; durante 12 meses consecutivos (hasta octubre de 2010) se consumieron en los hospitales 5197 unidades, lo que hace un total al año de ¢ 76 827 251¹.

3- El misoprostol

El misoprostol fue desarrollado para el tratamiento de la úlcera péptica por sus reconocidas propiedades antisecretorias de ácido gástrico que permiten proteger la mucosa gástrica.

Es un análogo sintético metilado en el C-16 derivado de la prostaglandina E1 que presenta efectos estimulantes sobre la fibra muscular lisa del útero. Su mecanismo está dado porque tiene un efecto bloqueador de la ATPasa del calcio y magnesio con un aumento del calcio citosólico, que ayuda a la fosforilación de la linasa de cadena ligera de la miosina, la interacción de la actina con la miosina, y la activación de receptores de oxitocina que favorecen la acción de la misma (Nápoles, Gómez & Caveda, 2007).

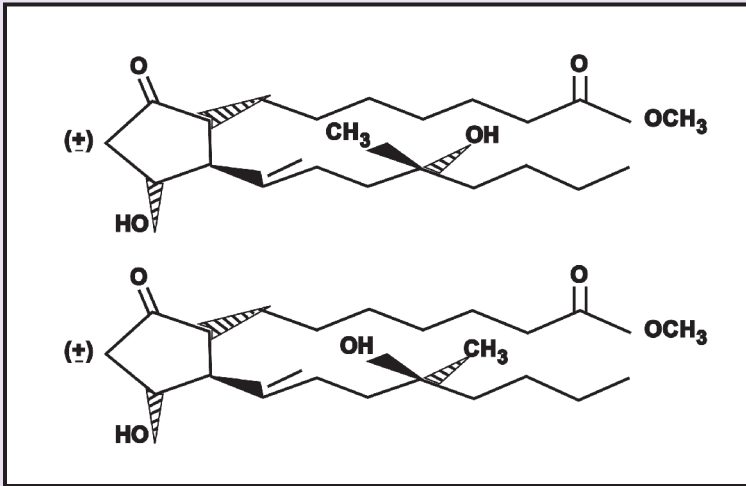
La absorción oral es rápida y se convierte en misoprostol ácido, que es el metabolito activo. La concentración plasmática máxima se consigue en 30 minutos y disminuye rápidamente. Administrada por vía vaginal tarda más en conseguirse (de 1 a 2 horas) y disminuye lentamente. Se metaboliza en el hígado y allí sufre un efecto de primer paso, la vida media es de 30 a 60 minutos y es excretado por la orina (Estibill i Pallejá, 2001).

El misoprostol como un análogo sintético de la PgE1, está constituido por partes equivalentes de dos isómeros en equilibrio. La estructura química del misoprostol consiste en cantidades iguales de dos diasterómeros de prostaglandina análoga a la E¹².

1 Comunicación electrónica de Sub-área de Investigación y Evaluación de Insumos de la CCSS (21 octubre 2010).

2 Cytotec® <http://www.misoprostol.org/File/MisoprostolLabel.pdf>

Gráfico 1
Estructura química del misoprostol



El efecto sobre la fibra muscular lisa del útero y del cérvix provoca las contracciones del útero, causando la evacuación endouterina. Debido a estas propiedades uterotónicas y de maduración cervical del misoprostol es que en los últimos años se ha introducido su uso en ginecología y obstetricia para inducción de partos de término, inducción de parto con óbito fetal, interrupción del embarazo, la prevención de la hemorragia posparto y el tratamiento del aborto incompleto, como se mostrará más adelante en este documento (Díaz, 2010).

La maduración del cuello uterino constituye uno de los efectos más importantes que debe obtenerse con el uso de cualquier agente usado para inducción. Al misoprostol, en el cuello del útero se le conocen efectos para la lisis de la colágena, activando las colagenasas y una acción sobre los glucosaminoglicanos con mayor producción de ácido hialurónico que ablanda el cuello. Se le reconoce además un efecto sinérgico con el óxido nítrico cervical descrito por Vaisanen (Nápoles, et.al., 2007; Vaisanen-Tommiska, Mikkola & Likorkala, 2005).

Debido a que el misoprostol produce un efecto directo de ablandamiento sobre cuello uterino, es que el medicamento se usa frecuentemente para inducción de parto, para la preparación de una

evacuación quirúrgica del útero y para la inserción de dispositivos intrauterinos (Tang, Gemsell-Danielsson & Ho, 2007).

Las ventajas que presenta el misoprostol frente a otras prostaglandinas se resumen en las siguientes: no tiene efectos sobre los vasos sanguíneos ni los bronquios, se puede almacenar a temperatura ambiente por muchos años, se puede administrar por vía oral, rectal, vaginal y sublingual, es un medicamento barato, y los efectos secundarios como diarrea o escalofríos dependen de la dosis administrada (Weeks, Fiala & Safar, 2005).

Farmacocinética y las vías de administración

Las pastillas de misoprostol fueron diseñadas para ser administradas por vía oral. Sin embargo, en obstetricia y ginecología se usan ampliamente otras vías de administración, como la vaginal, la bucal, sublingual y la rectal. Los efectos útero-tónicos producidos por el misoprostol en el aparato reproductivo de las mujeres fueron considerados como un efecto secundario cuando se introdujo el misoprostol en el mercado. Gracias a estos efectos es que se beneficia su uso en obstetricia y ginecología.

Vía oral

El misoprostol al ser administrado por vía oral se absorbe rápidamente (88%). La absorción puede verse alterada por la ingesta de comidas y antiácidos. La concentración plasmática se eleva rápidamente llegando al máximo entre los 12,5 y 60 minutos después de la administración y a su nivel más bajo después de 120 minutos. Por consecuencia, el tono uterino inicia su elevación alrededor de los ocho minutos y alcanza su máximo como a los 26 (Tang, et.al., 2007; FLASOG, 2007).

Los estudios muestran que se encontró contractibilidad uterina en 40% de las mujeres durante un período de observación de cuatro horas. Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos, los intervalos entre dosis podrían ser tan cortos como cada dos o tres horas, es decir, una dosis recomendada es de 200 a 400 µg. El metabolismo es extenso en el primer

paso hepático. Se elimina a través de sus metabolitos (Tang, et.al., 2007; FLASOG, 2007). Aproximadamente, en un 74% la eliminación de la dosis es por vía renal y en un 15% a través de las heces (FLASOG, 2007).

En el caso de que la mujer este dando de lactar, se debe postergar la lactancia hasta cuatro a cinco horas después de la administración del medicamento, pues en ese tiempo ya es indetectable en leche materna (Tang, et.al., 2007; FLASOG, 2007). No existen estudios sobre misoprostol en leche materna por otras vías de administración diferente de la oral, sin embargo es esperable que la concentración por vía vaginal sea algo similar a la oral, solo que se tarde un poco más en ser indetectable (Tang, et.al., 2007).

Vía vaginal

Después de la administración vaginal el misoprostol alcanza una concentración plasmática máxima a los 60 y 120 minutos desde la aplicación, y una mínima hasta seis horas después desde la aplicación. Estudios de contractilidad uterina mostraron que todas las pacientes desarrollaron contracciones uterinas. El tono uterino comienza a aumentar a los 21 minutos y su máximo efecto se observó a los 46 minutos, durante un período de observación de cuatro horas (Tang, et.al., 2007; FLASOG, 2007).

Cuando el misoprostol es administrado por vía vaginal se produce un mecanismo adicional de acción local mediante la liberación de óxido nítrico, que sólo se observa en mujeres embarazadas. Este efecto local de liberación de óxido nítrico que potencia el efecto de las prostaglandinas puede explicar parcialmente la mayor efectividad clínica del misoprostol por vía vaginal (Vaisanen-Tommiska, et.al., 2005; FLASOG, 2007).

Vía sublingual

La absorción es más rápida que la vía oral logrando el incremento del tono uterino a los 10 minutos de la administración. A los 30 minutos presenta una concentración semejante a la vía oral, por eso muestra una curva farmacocinética similar, pero logrando concentraciones plasmáticas más elevadas que la vía oral (Tang,

et.al., 2007; FLASOG, 2007). La irrigación sanguínea abundante de la mucosa sublingual y el pH neutro de la cavidad bucal son factores que ayudan al logro de una gran concentración plasmática en corto período de tiempo. Esto evidencia de mejor manera que esta vía es más apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados y en poco tiempo, como en la prevención de la hemorragia posparto, el tratamiento del aborto incompleto y/o la preparación de cuello para la instrumentación uterina (FLASOG, 2007).

Vía rectal

Existe un único estudio que compara la vía oral con la vía rectal y que muestra un comportamiento de los niveles séricos muy parecidos a lo que se conoce de la vía vaginal.

La absorción por vía rectal es efectiva. Presenta un comportamiento en la curva farmacocinética similar al de la vía vaginal. El pico de concentración plasmática se alcanza alrededor de los 40 minutos desde la aplicación, y declina a su nivel mínimo hasta cuatro horas después. Se ha estudiado principalmente para el manejo de la hemorragia pos parto; la vía rectal es menos usada que las otras vías para las indicaciones obstétricas o ginecológicas (Tang, et.al., 2007; FLASOG, 2007).

Vía bucal

La administración de misoprostol se realiza en la mucosa bucal, entre la encía y la mejilla. Hasta hace poco se creía que no habría gran diferencia entre la vía bucal y la sublingual, hasta se evaluaban como similares. Más recientemente, se ha verificado que presenta una curva farmacocinética con menores concentraciones plasmáticas que la vía sublingual, pero muestra niveles plasmáticos más prolongados que los obtenidos con la vía oral. Esta vía de administración del misoprostol es prometedora, por esta razón está siendo evaluada para aborto médico, maduración cervical e inducción de parto (Tang, et.al., 2007; FLASOG, 2007).

En general, se pueden resumir los efectos secundarios del misoprostol para cualquiera de las vías que se utilice en: temblor, temperatura corporal igual o mayor a 38°C, diarrea,

dolor abdominal, náusea y vómito, estreñimiento, cefalea, vértigo (FLASOG, 2007).

4- La autorización del misoprostol

El misoprostol fue autorizado por la FDA para la prevención y el tratamiento de las úlceras gastroduodenales. Desde 1985 está en el mercado y en más de 80 países está registrado para el tratamiento de úlceras gástricas bajo el nombre comercial de Cytotec®. El misoprostol ha sido estudiado ampliamente en salud reproductiva estableciéndose recomendaciones específicas para su uso en ginecología y obstetricia, tal como se ha señalado más arriba en este documento. No obstante, los principales escollos para que el misoprostol pueda ser utilizado en ginecología y obstetricia son las restricciones de la empresa propietaria de la patente, a pesar de toda la evidencia científica que se ha producido (Weeks, et.al., 2005).

Si bien el misoprostol y otros medicamentos usados en obstetricia y ginecología no están aprobados para esos fines terapéuticos, esto es posible de hacer bajo la denominación “Off label”. La FDA resume de la siguiente manera este tipo de autorización:

La buena práctica médica y el mejor interés de los pacientes requiere que los médicos utilicen medicamentos legalmente disponibles de acuerdo a sus conocimientos y mejor juicio. Si un médico usa una droga con una indicación diferente de aquella para la cual la droga fue aprobada, él está obligado a estar muy bien informado sobre el producto y basar su uso en un raciocinio médico firme y en sólidas evidencias científicas, además de mantener un registro del uso del producto y de sus efectos (...)³

La FDA no ha autorizado el uso del misoprostol durante el embarazo, así está claramente señalado en el vademécum oficial

³ “Off label” and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics and Medical Devices- Information Sheet: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126486.htm>

de la página web de la organización⁴. No obstante, en el año 2002, la misma FDA hizo algunos cambios a la información de etiqueta del misoprostol argumentando que se elimina la contraindicación de no usar durante el embarazo, puesto que el medicamento se ha estado utilizando para inducción de partos y formando parte del esquema terapéutico para la interrupción del embarazo junto con la mifepristona. Señala al mismo tiempo que persiste la contraindicación sólo para aquellas mujeres que usan misoprostol como tratamiento para la úlcera y están embarazadas⁵.

En el año 2007, el misoprostol es incluido en el Listado Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para ser usado con la mifepristona, en la lista complementaria de oxitócicos. Se ha aprobado su uso en aquellos países donde la legislación permita la interrupción del embarazo y que sea apropiado a sus costumbres culturales. Igualmente se agrega al listado el misoprostol en presentación de comprimido vaginal de 25µg⁶.

Luego, dos años más tarde, nuevamente la OMS hace cambios en su Lista de medicamentos esenciales. En esa oportunidad, 2009, agrega el misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto y del aborto espontáneo (Blum, et.al., 2009).

Una noticia relevante sobre los derechos comerciales del Cytotec® es que en el año 2005 se venció la patente de la farmacéutica propietaria, lo que ha permitido que se esté fabricando misoprostol genérico en países como Brasil, Perú y Francia en pastillas de 200 µg y comprimidos vaginales de 25 µg en Brasil (Weeks & Faúndes, 2007).

En Costa Rica el misoprostol está registrado en el Ministerio de Salud con el nombre comercial de Cytotec® en la presentación de tabletas de 200 µg; el número de registro es el 4132-ADZ-15837 y se vence el 5 de mayo del 2015⁷. La indicación permitida es para el uso gástrico para aquellos pacientes que usan frecuentemente antiinflamatorios no esteroidales (AINES).

4 Cytotec® <http://www.misoprostol.org/File/Misoprostollabel.pdf>

5 Misoprostol. Major -labelling changes. <http://www.fda.gov>

6 Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS, 15° Lista, marzo 2007: http://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf

7 http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/empresas-servicios-productos-registrados-ms/doc_details/361-medicamentos-registrados-23122010

5- Los usos e indicaciones del misoprostol en obstetricia y ginecología

Tal como se describió más arriba acerca de los efectos del misoprostol en el útero y el cuello del útero, hacen de este medicamento, la prostaglandina más eficaz utilizada en la obstetricia moderna; a continuación se irá describiendo su uso en gineco-obstetricia según es estado actual del arte. Fue a mediados de la década de los 80 que comenzó a utilizarse el misoprostol en ginecología y obstetricia, caracterizado por su alta eficacia, bajo costo y conservación a temperatura ambiente, lo que ha permitido su uso en países en vía de desarrollo.

Inducción de parto de término con feto vivo

La dinoprostona ha sido la prostaglandina de elección para la maduración de cuello e inducción de parto de término, sin embargo es cara, inestable y requiere refrigeración. Desde 1987 se comenzó a usar el misoprostol, inicialmente para la inducción de parto con feto muerto, luego se fue introduciendo para inducir partos con feto viable.

Al hacer comparaciones de uso vaginal de dinoprostona versus misoprostol se encontró que la necesidad de aumentar oxitocina disminuyó cuando se usaba misoprostol, pero se ha observado una mayor tasa de taquisistolía con algunos cambios en los latidos cardíaco-fetales (Weeks, et.al., 2007).

También se ha comparado el misoprostol vía vaginal con la dinoprostona intracervical; el logro de un parto dentro de las 24 horas, encontrándose que la necesidad de oxitocina fue más reducida cuando se usó misoprostol. No se observaron cambios significativos en la frecuencia cardíaca fetal con ambos medicamentos, ni en la tasa de cesáreas (Weeks, et.al., 2007).

El uso de oxitocina endovenosa después de usar prostaglandinas, como el misoprostol, es aceptado para realizar inducción de parto en aquellas mujeres con cuellos muy desfavorables. Los estudios realizados con dosis bajas de misoprostol muestran resultados más efectivos que con el uso de la dinoprostona. Un inconveniente para el uso del misoprostol es que sólo está autorizado en comprimidos

de 25 µg en pocos países, esto implica que la pastilla de 200 µg deba ser cortada y así difícilmente se logra la dosis correcta. El otro inconveniente es el relativo a los impedimentos legales para el uso de misoprostol en ginecología y obstetricia en los sistemas de salud de muchos países, como por ejemplo la negación de incluirlo en el listado oficial o básico de medicamentos por no permitir su uso “off label” (Weeks, et.al., 2007).

Contraindicaciones

La contraindicación para el uso del misoprostol sólo se refiere a reacción alérgica al medicamento (Weeks, et.al., 2007).

Las contraindicaciones generales serán las mismas que se consideran para la inducción de parto de término con el uso de cualquier medicamento (FLASOG, 2007).

Dosis y vías de administración

- Misoprostol vaginal: cortar la tableta hasta 25 µg (o usar una tableta de Prostokos® donde está disponible), se administra por vía vaginal cada 4 horas con un máximo de 6 dosis.
- Solución oral de misoprostol: se disuelve una pastilla de 200 µg en 200 ml de agua; se da a tomar a la mujer 20-25 ml de esta solución (que contienen 25 µg de misoprostol) cada dos horas; si en una mujer nulípara no se obtiene respuesta se puede doblar la dosis a las dos horas nuevamente, no sobrepasar 12 dosis. La solución es estable a temperatura ambiente por 24 horas, después de este tiempo se desecha.
- Misoprostol oral: se puede cortar la pastilla de 200 µg hasta lograr 50 µg, luego se administra por vía oral cada 4 horas hasta un máximo de 6 dosis. (Weeks, et.al., 2007)

Después de la primera dosis se obtiene un trabajo de parto activo en un promedio de 10 horas. La resolución del parto puede variar entre 13 y 20 horas, el lapso va a depender de la paridad y las condiciones del cuello uterino, la condición de las membranas, y la escala de Bishop (FLASOG, 2007).

Desde el inicio se debe internar a la usuaria en el hospital, se debe disponer de personal capacitado, tocolíticos, sala de operaciones, en caso de que se necesite una cesárea de urgencia. Apenas comienza la actividad uterina, se recomienda monitorizar la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas y la frecuencia cardiaca fetal cada 30 minutos durante 2 horas, y no administrar una nueva dosis de misoprostol si hay actividad uterina igual o mayor a dos contracciones en 10 minutos (FLASOG, 2007; Weeks, et.al., 2007).

Riesgos y complicaciones

El riesgo de que se presente mayor incidencia de estimulación de la contracción uterina usando misoprostol comparado con dinoprostona está dado principalmente por la dificultad de conseguir las bajas dosis de misoprostol. Se puede observar un porcentaje de entre un 4 a 12 % de hiperestimulación uterina cuando se usan comprimidos de 25 µg, muy similar al que se observa en mujeres a las cuales se les ha aplicado dinoprostona (Weeks, et.al., 2007).

Inducción de parto con feto muerto y retenido

Algunas causas identificadas que producen muerte fetal intrauterina y feto retenido son: cuadros hipertensivos en el embarazo, gestación prolongada, diabetes mellitus, sífilis, corioamnionitis, desnutrición materna, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, factores uterinos, malformaciones congénitas fetales, e insuficiencia placentaria. En cualquiera de las causas de óbito fetal, generalmente ocurre la expulsión espontánea del feto en un lapso de tres semanas, si no sucede así está indicada la inducción del parto o del aborto, según sea la edad gestacional. Las prostaglandinas son más efectivas que la oxitocina y que la amniotomía para superar las dificultades de un cuello inmaduro y lograr el parto vaginal. El uso del misoprostol facilita el inicio de la labor y reduce la tasa de cesáreas. Este medicamento está indicado en todos los casos de óbito fetal con feto muerto y retenido en cualquier edad del embarazo, resulta tan efectivo como el uso de la dinoprostona y a un menor costo (FLASOG, 2007; Gómez Ponce de León, Wing & Fiala, 2007).

Los efectos secundarios del misoprostol, tales como náuseas, diarrea, hipertensión o taquisistolía, también podrán ser esperados (Gómez Ponce de León, et.al., 2007).

Contraindicaciones

Estas se refieren principalmente a reacción alérgica al misoprostol y a aquellas en las cuales no se debe inducir un trabajo de labor para parto vaginal como placenta previa o presentación transversa del feto.

Dosis y vías de administración

- Muerte fetal entre 13 y 17 semanas: misoprostol vaginal 200 µg, cada 6 a 12 horas haciendo un total de 4 dosis; si con la primera no se consigue contracciones uterinas, la dosis siguiente se puede aumentar a 400 µg, pero no se debe pasar más allá de 1600 µg como dosis máxima diaria.
- Muerte fetal entre 18 y 26 semanas: misoprostol vaginal 100 µg, si con la primera no se consigue contracciones uterinas, la dosis siguiente puede ser de 200 µg, no se debe pasar más allá de 800 µg como dosis máxima diaria.
- Muerte fetal mayor de las 26 semanas: si el cuello está maduro se puede indicar dosis de misoprostol vaginal de 25 a 50 µg cada 4 horas hasta 6 dosis. Si el cuello sigue inmaduro, se puede doblar la dosis vaginal a 50 o 100 µg, no se debe sobrepasar el máximo diario de 600 µg. El uso de oxitocina se evaluará según la disponibilidad de la misma, si se decide usar, hay que esperar por lo menos 4 horas después de la última dosis de misoprostol administrada. (Gómez Ponce de León, et.al., 2007)

Una revisión de la OMS sobre el uso del medicamento en la inducción del trabajo de parto para terminar el embarazo en el segundo y tercer trimestre en mujeres con fetos con anomalías congénitas con muerte fetal intrauterina, evidenció que el uso de la vía vaginal del misoprostol es mucho más efectiva que la vía

oral, e igualmente, que es más efectivo que las prostaglandinas comúnmente usadas, como la dinoprostona y gemeprost. Además, estas se asocian a más efectos secundarios, son más caras y deben conservarse en frío (Mathews, 2010).

Riesgos y complicaciones

Las complicaciones más serias asociadas al uso vaginal del misoprostol para la inducción de parto con feto muerto y retenido son la hipercontractibilidad, el desprendimiento prematuro de placenta, la hemorragia posparto, rotura uterina y embolia de líquido amniótico (FLASOG, 2007; Gómez Ponce de León, et.al., 2007). La hipercontractibilidad uterina se puede manejar con tocolisis, la hemorragia posparto o posaborto es posible tratar mediante la aspiración endouterina o misoprostol (FLASOG, 2007).

Los efectos secundarios más frecuentes son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, escalofríos. La fiebre puede ser un efecto secundario del misoprostol, sin embargo hay que descartar una posible infección; el dolor se puede tratar con antiinflamatorios no esteroideos. Si hubiera alteraciones de la coagulación, estas se deben corregir de manera inmediata.

Debido a la ocurrencia rara pero posible de las complicaciones, se recomienda que la embarazada esté internada y monitorizada: monitoreo clínico constante de las contracciones uterinas, cada 30 minutos y de las funciones vitales (FLASOG, 2007). Se debe continuar evaluando a la mujer después del parto porque existe el riesgo de atonía uterina posparto y/o retención de placenta, y por consecuencia provocar una hemorragia posparto (Gómez Ponce de León, et.al., 2007).

En el período 2005-2009, hubo 2543 muertes fetales en Costa Rica debidas a múltiples causas según las publicaciones de Estadísticas Vitales emitidas por el Instituto Nacional de Estadísticas (INEC)⁸.

⁸ Estadísticas vitales, ver: http://www.inec.gob.ec/web/guest/ecu_est/reg_adm/est_vit/est_nac_def

Interrupción del embarazo

El misoprostol es uno de los medicamentos más usados en el mundo para el procedimiento denominado aborto con medicamento o medicamentoso, especialmente en los países en los cuales aun no se dispone de la mifepristona.

La mifepristona bloquea los receptores para la progesterona en el útero, de esta forma provoca el desprendimiento del embarazo, aumenta la sensibilidad a las prostaglandinas (como el misoprostol), y madura el cuello uterino (Díaz, 2010; Ipas, 2010).

El misoprostol está indicado en todos los casos en los que se requiera la interrupción del embarazo, sea en el primer o en el segundo trimestre de la gestación. Por las cualidades del medicamento de madurar el cuello uterino, es utilizado para la preparación y dilatación del cuello antes de un procedimiento quirúrgico de interrupción del embarazo (Díaz, 2010; FLASOG, 2007).

Contraindicaciones

Se consideran las siguientes:

- Alergia a las prostaglandinas
- Embarazo ectópico confirmado o sospechado
- Trastorno hemorrágico o terapia anticoagulante simultánea

Dosis y vías de administración

Las recomendaciones y opciones de uso de misoprostol en **primer trimestre** (Díaz, 2010; FLASOG, 2007; Ipas, 2010; Faúndes, Fiala, Tang & Velasco, 2007) son:

- Hasta las 9 semanas: 800 µg por vía sublingual cada 4 horas hasta completar 3 dosis. Otra alternativa es usar 800 µg por vía vaginal cada 12 horas hasta completar 3 dosis.
- De las 9 a 13 semanas: 800 µg por la vía vaginal cada 12 horas hasta completar 3 dosis.

Las recomendaciones en **segundo trimestre** son:

- Dosis inicial entre 13 y 15 semanas: 400 µg por la vía vaginal. Repetir dosis entre 6 a 12 horas después si no hubo respuesta. (FLASOG, 2007)
- Dosis inicial entre 16 y 20 semanas: 200 µg por la vía vaginal. Repetir dosis entre 6 a 12 horas después si no hubo respuesta. (FLASOG, 2007) Si no produce efecto a las 24 horas duplicar la dosis inicial, 800µg hasta 15 semanas y 400µg entre 16 y 20 semanas. Repetir la dosis cada 12 horas, hasta un máximo de 4 dosis.
- Otra opción entre 13 y 22 semanas es usar 400µg vía vaginal cada 3 horas con un máximo de 5 dosis. (Ho, et.al., 2007)

Precauciones

- En la mujer que usa un dispositivo intrauterino aun, extraerlo antes de iniciar el tratamiento con misoprostol.
- Si una mujer tiene anemia grave u otras enfermedades graves se hará dependiendo de las opciones disponibles para la atención segura de la interrupción.
- Si la mujer cursa un embarazo molar se debe preferir la interrupción quirúrgica, ya sea aspiración o dilatación y curetaje.

Efectos secundarios

El sangrado vaginal y los cólicos son efectos que están presentes en la mayoría de los casos. Son también comunes: náuseas, vómitos, diarreas, fiebre. Algunas mujeres padecen además dolor de cabeza o mareos. Los efectos secundarios generalmente desaparecen en las primeras 24 horas posteriores a la administración del medicamento.

Complicaciones

La complicación más frecuente es el sangrado excesivo, sin embargo el riesgo de sangrado que necesita aspiración o transfusión varía entre 0 y 3,3 (Ipas, 2010). El sangrado que se produce por el uso del misoprostol suele ser más intenso que el de la menstruación

regular, no se diferencia del sangrado que ocurre en el caso de un aborto espontáneo. Una complicación excepcional, pero que es necesario mencionar por su gravedad, es la rotura uterina (FLASOG, 2007; Faúndes, et.al., 2007; Ho, et.al., 2007).

Las indicaciones de que el sangrado requiere atención inmediata son:

- Sangrado abundante demasiado excesivo: cuando la mujer refiere que se ha cambiado dos toallas sanitarias completamente saturadas de sangre en un tiempo menor de una hora por un lapso de dos horas seguidas.
- Sangrado como el de una menstruación abundante, que se mantiene durante semanas y causa considerable anemia e hipovolemia.
- Palidez acompañada de debilidad, agitación o desorientación.
- Hipotensión y pulso acelerado o la mujer se siente mareada al ponerse de pie.

Un sangrado abundante y prolongado requiere atención inmediata, una de las alternativas consiste en aspiración por vacío; se debe considerar la reposición de líquidos o transfusión. Si estas medidas no son efectivas se puede optar por misoprostol 600 µg vía oral o 400-800 µg vía sublingual o rectal o metilergometrina 0,2 mg vía intramuscular (Ipas, 2010).

Seguimiento

Las mujeres deben ser controladas a los 15 días después de la primera dosis de misoprostol para evaluar si se completó la interrupción; será importante dar a las mujeres toda la información pertinente y apropiada para el inicio de un método anticonceptivo (FLASOG, 2007; Ho, et.al., 2007).

Preparación del cuello para el procedimiento quirúrgico

El misoprostol también se puede usar en una dosis de 400 µg vía oral, 3 horas antes de la aspiración uterina al vacío para ablandar y dilatar el cuello uterino, así se facilita la maniobra quirúrgica (Díaz, 2010).

Aborto incompleto y espontáneo

Se denomina aborto incompleto cuando ha ocurrido un aborto espontáneo o inducido y se presenta sólo la expulsión parcial del producto de la concepción.

El misoprostol es el medicamento que se utiliza más comúnmente para el tratamiento del aborto incompleto y el que más se ha estudiado; asimismo, es una alternativa terapéutica muy eficaz para mujeres que no quieren exponerse a los métodos quirúrgicos invasivos y el uso de anestesia. El misoprostol es una opción de tecnología de bajo costo en contextos donde no se ha incluido para la atención del posaborto (APA). El costo del manejo quirúrgico del aborto incompleto es más del doble que utilizando misoprostol. (FLASOG, 2007; Blum, et.al., 2009)

Las mujeres que presentan orificio cervical dilatado, sangrado o historia de sangrado vaginal durante el embarazo y tamaño uterino menor o igual a 12 semanas de gestación medido de acuerdo a la fecha de última regla (FUR), son las elegibles para tratamiento del aborto incompleto con misoprostol. (Blum, et.al., 2009)

Contraindicaciones

- Reacciones alérgicas a prostaglandinas.
- Sospecha de embarazo ectópico.
- Signos de infección o sepsis.
- Inestabilidad hemodinámica o shock.

Precauciones

- Retirar el dispositivo intrauterino a las mujeres que lo usan, antes de la administración de misoprostol.
- Para el caso de las mujeres que están dando de lactar, no interfiere con la lactancia porque se metaboliza rápidamente en el cuerpo.
- Tamaño del útero mayor a 12 semanas según la FUR: el medicamento se puede usar con precaución en mujeres con tamaño uterino mayor a 12 semanas según la FUR (por ej. cuando existen miomas uterinos).

Dosis y vías de administración

La evidencia demuestra que no hay gran diferencia en las tasas de eficacia según las distintas vías y dosis, ya sea oral o sublingual (Blum, et.al., 2009; Diopa, et.al., 2009).

Por tanto, el régimen recomendado para el tratamiento del aborto incompleto en mujeres con tamaño uterino menor o igual a 12 semanas de gestación es:

Una dosis única de 600 µg por vía oral o 400 µg por vía sublingual; y control a los 7 días (Blum, et.al., 2007, 2009).

La recomendación y prescripción de un método anticonceptivo para prevenir un próximo embarazo se realiza en la visita de seguimiento.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son:

- Sangrado, que puede prolongarse por unas dos semanas, y hasta el próximo periodo menstrual. Se debe informar a las mujeres que si el sangrado se hace abundante debe buscar ayuda médica inmediata.
- Dolor abdominal.
- Fiebre o escalofríos, son transitorios y desaparecen en 24 horas.
- Náuseas y vómitos, estos se resuelven espontáneamente entre 2 a 6 horas después de la administración del misoprostol.
- Diarrea, que desaparece en el transcurso de 1 día.
- Ocasionalmente puede ocurrir erupción de la piel que desaparece en el transcurso de varias horas.

En Costa Rica, en el período 2005-2009 hubo 40 072 egresos hospitalarios por aborto, esto hace un promedio anual de alrededor 8014⁹; si en la CCSS estuviera incluido el misoprostol

⁹http://portal.ccss.sa.cr/portal/page/portal/Gerencia_Medica/Proyeccion_Servicios_Salud/Estadistica_en_Salud/ConsultasLinea

en el LOM y como parte de las alternativas terapéuticas en la Guía de Atención al Posaborto, el gasto anual en su ejecución presupuestaria sería considerablemente menor, si se compara con el uso de la técnica del legrado uterino instrumental (LUI).

Hemorragia posparto: prevención y tratamiento

La hemorragia posparto es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna en los países en desarrollo, una de las más prevenibles, pero aún se le atribuye la cuarta parte de todas las muertes maternas en el mundo.

En Costa Rica, entre 2001-2009, hubo un total de 209 muertes maternas; de estas, 16 se correspondieron con hemorragias del tercer periodo del parto, hemorragias posparto inmediatas y otras inercias uterinas¹⁰.

La principal causa de la hemorragia posparto es la atonía uterina, por este motivo, un aspecto clave en la prevención es el uso de útero-tónicos como uno de los componentes del manejo activo de la tercera etapa del trabajo de parto (OMS, 2010).

Los útero-tónicos usados habitualmente son la oxitocina o la ergometrina por vía parenteral. Los inconvenientes son que la ergometrina requiere refrigeración y la oxitocina es inestable a las altas temperaturas.

El misoprostol se constituye en una alternativa atractiva para la prevención de la hemorragia posparto, con especial énfasis en aquellos países de menores recursos que no cuentan con los uterotónicos convencionales para los proveedores con insuficiente capacitación (Alfirevic, Blum, Walraven, Weeks & Winicoff, 2007; OMS, 2010).

La dosis recomendada de misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto es de una dosis única de 600µg por vía oral o sublingual (Alfirevic, et.al., 2007; OMS, 2010).

¹⁰ Estadísticas vitales, ver: <http://www.inec.go.cr/Web/Home/GeneradorPagina.aspx>

En los casos en que, a causa de la atonía uterina, la hemorragia se presente, se recomienda usar una dosis única de 600 µg de misoprostol por vía oral cuando no han dado resultados los otros tratamientos o no están disponibles los oxitócicos habituales (Blum, Alfirevic, Walraven, Weeks & Winicoff, 2007).

Existe un estudio multicéntrico de doble ciego sobre el tratamiento de la hemorragia posparto, que compara la administración de 600 µg de misoprostol sublingual más útero- tónicos habituales con un placebo y útero-tónicos. Los resultados no mostraron una diferencia significativa, es más, se atribuyó al misoprostol la aparición de efectos secundarios como fiebre y temblores (Widmer, et.al., 2010).

Cuando se comparó el uso de misoprostol versus sin profilaxis de oxitocina en el trabajo de parto, los resultados revelaron que la hemorragia se detuvo dentro de los 20 minutos en el 90% de las mujeres que habían recibido 800 µg de misoprostol sublingual y en el 96% de las mujeres que habían recibido 40UI de oxitocina intravenosa. Por tanto, el estudio concluye que en los lugares donde no está disponible la oxitocina, el misoprostol puede ser una alternativa muy eficaz para el tratamiento de la hemorragia posparto (Winicoff, et.al., 2010).

Otro estudio compara la administración de 800 µg de misoprostol por vía sublingual versus 40 UI de oxitocina intravenosa; esta la habían recibido las mujeres como profilaxis de la hemorragia. Se encontró que a los 20 minutos de la administración se había suspendido la hemorragia en igual proporción. Es decir, se evidencia que el uso de misoprostol es clínicamente equivalente a la oxitocina cuando se usa para detener la hemorragia excesiva en mujeres que habían recibido oxitocina profiláctica durante la tercera etapa del trabajo de parto (Blum, et.al., 2010).

La OMS hizo la siguiente aclaración sobre la recomendación para la prevención de la hemorragia posparto debido a la difundida propuesta terapéutica de entregar previamente el misoprostol en el nivel comunitario a las embarazadas que tienen su parto en domicilio, especialmente en países de bajos recursos donde la mortalidad materna es alta debida a la hemorragia posparto, (OMS, 2010; Potts, et.al., 2010):

Cuando no se aplica el manejo activo del alumbramiento en la prevención de la hemorragia puerperal, los profesionales de la salud deben ofrecer un agente uterotónico (oxitocina o misoprostol), siempre que estén capacitados para usarlo. En el caso del misoprostol, en la recomendación se destacan los beneficios posibles para evitar la hemorragia puerperal y la facilidad de administración de un fármaco oral en lugares sin acceso a otro tipo de atención, pero advierte que hay un solo estudio sobre el tema. En el único estudio clínico pertinente a esta recomendación se utilizaron 600 µg de misoprostol. No se ha evaluado la eficacia de dosis más bajas. Aún hay incertidumbre acerca de la dosis mínima eficaz y la vía óptima de administración (OMS, 2010; p.1).

La investigación sobre el uso del misoprostol para conseguir los esquemas terapéuticos apropiados en la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto, aún está en etapa de desafíos. La evidencia científica que se desarrolla actualmente permitirá que pronto la OMS agregue el misoprostol, también como indicación para la hemorragia posparto, a la lista de medicamentos esenciales (OMS, 2010).

6- Avances normativos en las indicaciones del misoprostol

En América Latina solamente **Brasil** y **Perú** tienen registrado el misoprostol para indicaciones en obstetricia y ginecología. En estos países se introdujo con el nombre de Prostokos®, sin embargo su distribución está restringida sólo a los establecimientos hospitalarios para su uso según las indicaciones aprobadas. En ambos fue registrado para inducción de parto, evacuación uterina en caso de óbito fetal, e interrupción legal del embarazo (Fernández, Coeytaux, Gómez Ponce de León & Harrison, 2009).

En otros países de la región, tomando en cuenta la evidencia científica producida (reseñada más arriba en este documento), han introducido el medicamento en la normativa oficial de los sistemas públicos de salud las indicaciones para su uso en obstetricia y ginecología.

En **Chile**, en el año 2003, se publica en la Guía Perinatal del Ministerio de Salud el uso de misoprostol permitido como uso “off label” para la inducción de trabajo de parto en los casos de mujeres con puntaje de Bishop menor a 7. Se indica una dosis de 50µg en el fondo de saco vaginal¹¹.

En **Colombia**, en el año 2007, el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) aprobó el uso de misoprostol. El acta de consentimiento estipula específicamente que se que se amplia su indicación para utilizar en procedimientos de interrupción voluntaria del embarazo, en aquellas causales permitidas por la ley. Según consta en el acta de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, se menciona que el misoprostol podrá ser empleado como oxitócico en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C – 355 de 2006, de conformidad con lo dispuesto en el Decreto 4444 y la Resolución 3905 del mismo año¹². La sentencia C-355 dice que el aborto no es punible cuando la continuación del embarazo constituya peligro para la vida o la salud de la mujer, cuando exista grave malformación del feto que haga inviable su vida, y cuando el embarazo sea el resultado de una conducta, debidamente denunciada, constitutiva de acceso carnal o acto sexual sin consentimiento, abusivo o de inseminación artificial o transferencia de óvulo fecundado no consentidas, o de incesto¹³.

En **México, Distrito Federal**, desde el mes de abril del 2007 la interrupción legal del embarazo es legal hasta las doce semanas de gestación. El misoprostol es el medicamento de elección en los servicios públicos de salud para cuando se trata de un aborto médico, y también es permitido usarlo para preparar el cuello uterino cuando se realiza una aspiración manual endouterina¹⁴.

En **Bolivia**, según la Resolución Ministerial 0426 de junio de 2009, se aprueban “Los Protocolos y Procedimientos Técnicos para los usos de misoprostol en Ginecología y Obstetricia”, y asimismo se aprueba la inclusión del misoprostol en el listado de

11 <http://www.cedip.cl/Guias/Guia2003/capitulo08.swf>

12 <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=22421>

13 <http://www.orientame.org.co/De-frente-a-un-embarazo-indeseado.html>

14 http://www.gire.org.mx/publica2/abortomedicamentos_nov09.pdf

insumos básicos para el Seguro Universal Materno Infantil, en todos los usos gineco-obstétricos definidos en los Protocolos¹⁵.

En cambio en **Costa Rica**, el misoprostol está controlado por el Ministerio de Salud; en la Guía de Estupefacientes y Medicamentos Controlados del Colegio de Farmacéuticos se indica que el misoprostol se incluye en el prospecto debido a sus efectos secundarios, como el producir un aborto, y para evitar daños a la población, cuando se usan medicamentos sin supervisión médica. Para su venta en farmacia, se exige la receta blanca con el nombre del o la médica que prescribe y el de la persona usuaria. Para proceder al control de la venta del misoprostol en farmacias, el personal encargado debe sellar, firmar, fechar y archivar las recetas, y también las copias de facturas de compra del medicamento. Estas recetas se deben archivar en lugar separado a las otras recetas blancas y entregar cada tres meses un informe al Ministerio de Salud junto con la copia de las recetas que avalen los egresos de medicamento¹⁶.

15 Normas y Protocolos Clínicos sobre el empleo del misoprostol en ginecología y obstetricia. Ministerio de Salud de Bolivia. Ver: http://www.clacai.org/index.php?option=com_content&view=article&id=119:normas-yprotocolos-clinicos-sobre-el-empleo-del-misoprostol-ginecologiayobstetricia&catid=8:materiales-informativos&Itemid=6
16 <http://www.colfar.com/biblioteca-virtual.php?cat0=13>



7- Bibliografía

Alfirevic, Z., Blum, J., Walraven, G., Weeks, A., Winicoff, B. (2007). Prevention of hemorrhage postpartum with misoprostol. *International Journal of obstetrics and Gynecology*, 99 S198-S201. Consultado el 26 de septiembre de 2010, desde http://www.misoprostol.org/File/IJGO_PPH_prev_Alfirevic.pdf

Benítez-Guerra, G. & Medina Melean, N. (2006, junio). Uso de prostaglandinas en obstetricia. *RFM*, 29 (1): 67-73. Consultado el 20 de septiembre de 2010, desde http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692006000100011&lng=es&nrm=iso

Blum, J., et.al. (2007). Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *International Journal of obstetrics and Gynecology*, 99 S186-S189. Consultado el 20 de septiembre de 2010, desde http://www.misoprostol.org/File/IJGO_incomp_Blum.pdf

Blum, J., et.al. (2009). *Uso del misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto: guía introductoria*. Consultado el 15 de septiembre de 2010, desde http://gynuity.org/downloads/pac_guidebook_sp.pdf

Blum, J. Alfirevic, Z., Walraven, G., Weeks, A., Winicoff, B. (2007). Treatment of hemorrhage postpartum with misoprostol. *International Journal of obstetrics and Gynecology*, 99 S202-S205. Consultado el 26 de septiembre de 2010, desde http://www.misoprostol.org/File/IJGO_PPH_treat_Blum.pdf

Blum, J., et.al. (2010, enero). *Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial*. Consultado el 27 de septiembre de 2010, desde http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2809%2961923-1/fulltext#article_upsell

Díaz, S. (2010). *Tecnologías modernas para la interrupción terapéutica del embarazo. Hoja Informativa del II Seminario Derechos sexuales y derechos reproductivos con perspectiva de género*. San José: Colectiva por el Derecho a Decidir.

Díaz, S. (2009). *El uso de la dinoprostona en los servicios de salud en Costa Rica*. Presentación en la Jornada de Científica de Actualización en Ginecología y Obstetricia: uso del misoprostol. Disponible en http://www.colectiva-cr.com/ponencias_jornada.htm

Diopa, A., et.al. (2009). Two routes of administration for misoprostol in the treatment of incomplete abortion: a randomized clinical trial. *Contraception*, 79 (6): 456-462. Consultado el 20 de septiembre de 2010, desde <http://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824%2808%2900545-3/abstract>

Estivill i Pallejá, E. (2001). Aspectos farmacológicos de las prostaglandinas. XIX Reunión de Ginecólogos de las Comarcas Catalanas. *Ginecología Clínica y Quirúrgica*, 2(1): 42-48a.

Faundes, A., Fiala, C., Tang, O. S., Velasco, A. (2007). Misoprostol for the termination of pregnancy up 12 to weeks completed of pregnancy. *International Journal of obstetrics and Gynecology*, 99 S172-S177. Consultado el 25 de septiembre de 2010, desde http://www.misoprostol.org/File/IJGO_1triabn_Faundes.pdf

Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología-FLASOG. (2007). *Uso del misoprostol en obstetricia y ginecología, 2a ed.* FLASOG. Consultado el 05 de septiembre de 2010, desde <http://www.flasog.org/images/misoprostol.pdf>

Fernández, M., Coeytaux, F., Gómez Ponce De León, R., Harrison, D. (2009). Assessing the global availability of misoprostol. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 105: 180–186. Consultado el 09 de septiembre de 2010, desde http://www.ipas.org/Library/Other/Assessing_the_global_availability_of_misoprostol.pdf

Gómez Ponce De León, R., Wing, D., Fiala, C. (2007). Misoprostol for intrauterine fetal death. *International Journal of obstetrics and Gynecology*, 99 S190-S193. Consultado el 20 de septiembre de 2010, desde http://www.misoprostol.org/File/IJGO_IUFD_Gomez.pdf

Ho, P.C., et.al. (2007). Misoprostol for the termination or pregnancy with live fetus at 13 of 26 weeks. *International Journal of obstetrics and Gynecology*, 99 S178-S181. Consultado el 25

de septiembre de 2010, desde http://www.misoprostol.org/File/IJGO_2triabn_Ho.pdf

Ipas. (2010). *Guía de estudio sobre el aborto con medicamentos*. Chapel Hill, Carolina del Norte: Ipas.

Mathews, J.E. (2010, octubre). Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death: RHL commentary. *The WHO Reproductive Health Library*. Consultado el 01 de octubre de 2010, desde http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/induction/cd004901_mathewsje_com/en/index.html

Nápoles Méndez, D.; Gómez Neyra, Y., Caveda Gil, A. (2007, diciembre). Experiencia con el uso del misoprostol en la preinducción e inducción del parto. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, Ciudad de la Habana*, 33 (3). Consultado el 01 de septiembre de 2010, desde http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol33_3_07/gin02307.html

Organización Mundial de la Salud. (2010). *Aclaración sobre la postura de la OMS respecto del uso del misoprostol en la comunidad para reducir la mortalidad materna*. Ginebra: OMS. Consultado el 01 de octubre de 2010, desde http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_RHR_10.11_spa.pdf

Potts, L., et.al. (2010). *Maternal mortality: one death every 7 min*. Consultado el 27 de septiembre de 2010, desde <http://www.clacai.org/rokdownloads/Materiales-Informativos/2010/PottsPrataLancet.pdf>

Tang, O.S., Gemzell-Danielsson, K., Ho, P.C. (2007). Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 99, S160-S167. Consultado el 05 de septiembre de 2010, desde http://www.misoprostol.org/File/IJGO_pharm_Tang.pdf

Vaisanen-Tommiska, M., Mikkola, T.S., Ylikorkala, O. (2005). Misoprostol induces cervical nitric oxide in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 193(3):790-6. Consultado el 01 de septiembre de 2010, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150276>

Weeks, A., Fiala, C., Safar, P. (2005, marzo). Misoprostol and

the debate over off-label drug use. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112: 269-272. Consultado el 13 de septiembre de 2010, desde <http://www.misoprostol.org/File/offlabedebate.pdf>

Weeks, A., Faundes, A. (2007). Misoprostol in Obstetrics and Gynecologic. *International Journal of obstetrics and Gynecology*, 99 S156-S159. Consultado el 13 de septiembre de 2010, en http://www.misoprostol.org/File/IJGO_Intro_Weeks.pdf

Weeks, A., et.al. (2007). Misoprostol for induction the labor with a live fetus. *International Journal of obstetrics and Gynecology*, 99 S194-S197. Consultado el 20 de septiembre de 2010, desde http://www.misoprostol.org/File/IJGO_IOL_Weeks.pdf

Widmer, M., et.al. (2010, mayo). Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *The Lancet*, 375. Consultado el 27 de septiembre de 2010, desde www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2809%2961924-3/fulltext#article_upsell

