

USO DEL MISOPROSTOL EN LA EMERGENCIA OBSTETRICA COMO ESTRATEGIA PARA DISMINUIR LA MUERTE MATERNA EN LA REGION PIURA

INFORME FINAL

2009



I. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

En los países en donde existe acceso al misoprostol, existen ventajas significativas para la salud de las mujeres. Se ha observado una disminución sustantiva de las complicaciones por aborto complicado y como insumo resulta muy valioso en el tratamiento de hemorragias obstétricas de primer trimestre y post-parto, que impacta de manera positiva en los indicadores de la morbi-mortalidad materna, especialmente en aquellos países donde la capacidad resolutive de los servicios de salud está insuficientemente asegurada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FIGO), recomiendan su inclusión como parte de los medicamentos esenciales de uso obstétrico, pues tanto el misoprostol, como la mifepristone, serían medicamentos que aportarían enormemente en el mejoramiento de la calidad de atención de las mujeres.

Sin embargo, a pesar de las evidencias desarrolladas, su uso es muy incipiente en la Región, debido principalmente a la escasa información que hay aún entre los /las tomadores de decisión en el sector público de salud.

En muchos países de la Región, el misoprostol no tiene contenida la indicación para uso obstétrico y el mifepristone no está disponible, lo que dificulta su inclusión en los sistemas sanitarios. Frente a ello, diversas organizaciones nacionales e internacionales, vienen impulsando acciones para que estos medicamentos tengan disponibilidad asegurada; lo cual debe incluir una amplia gama de iniciativas, como la disseminación de la información, acciones de incidencia en los sistemas de salud, particularmente de registros de medicamentos, capacitación de las y los proveedores y sobre todo, una mayor información de las mujeres para fortalecer su derecho a la demanda informada y el acceso a estos medicamentos.

En este sentido, este informe da cuenta de las actividades para uso del misoprostol en la emergencia obstétrica como estrategia que contribuya a la

disminución de la muerte materna en la Región Piura, actividades realizadas en el marco de una consultoría convocada por el Centro Latinoamericano contra el aborto inseguro (CLACAI), cuyo objetivo fue contribuir a la disminución de la muerte materna, complementando el manejo de la emergencia obstétrica por hemorragia, a través del uso de misoprostol, en los establecimientos de salud de la Región Piura.

II. ACTIVIDADES REALIZADAS

a. Acciones de incidencia.

Se realizó una reunión de sensibilización con 17 autoridades sanitarias (Directores, jefes de departamentos de los hospitales, coordinadores y responsables de Estrategias sanitarias y de medicamentos) convocadas a través de la Estrategia Sanitaria de Salud Sexual y Reproductiva a quienes se informó sobre las estadísticas nacionales y locales sobre morbilidad y mortalidad materna por causas relacionadas con la hemorragia post parto. Asimismo se contó con el facilitador de la consultoría, quien informó sobre los beneficios de usar el misoprostol como estrategia para contribuir a evitar la muerte materna por hemorragia post parto y la importancia de incorporar el producto dentro del petitorio sub regional de medicamentos.

b. Acciones de introducción del Misoprostol

Se suscribió un acta en la cual las autoridades sanitarias asumen el compromiso de realizar las coordinaciones para la incorporación del Misoprostol en el petitorio de Medicamentos, insumos y drogas, para ello solicitó la constitución del comité farmacológico sub regional, para realizar la formalización de la inclusión del Misoprostol en el petitorio.

Muchos establecimientos de salud han incorporado la venta del misoprostol y se viene monitorizando que el producto esté disponible para ser usado en el momento requerido en hemorragias post parto.

c. Acciones de capacitación

La Estrategia Sanitaria de Salud Sexual y Reproductiva brindó facilidades para la capacitación al personal profesional de 11 micro redes de salud en “Uso del Misoprostol como estrategia para la reducción de la Muerte Materna”. El personal capacitado fue de los siguientes grupos profesionales: Médicos ginecólogos, 05 profesionales; Médicos generales, 35 profesionales; y Obstetras, 60 profesionales.



Coordinadora de la Estrategia de Salud Sexual y Reproductiva



Dr. José Oña Gil, Ginecobstetra. Facilitador



Profesionales participantes en taller de capacitación

d. Acciones para estandarizar uso del Misoprostol

Se realizaron 02 reuniones de coordinación con especialistas (Ginecobstetras) para elaborar una guía clínica de uso del misoprostol en ginecobstetricia, en un segundo momento se realizó consultas y validación del documento con profesionales ginecólogos y con otros profesionales de la salud. El documento preliminar fue revisado por un experto y luego socializado con autoridades sanitarias, para finalmente ser aprobado y difundido.

e. Acciones de difusión del uso de Misoprostol en Ginecobstetricia

Se realizaron siete cursos talleres de réplica sobre el uso del misoprostol en ginecobstetricia en las micro redes de salud, donde se amplió la capacitación a 140 profesionales más. La guía de uso clínico fue entregada a los establecimientos de salud a través de la estrategia sanitaria de salud sexual y reproductiva.

III. CONCLUSIONES

- a. Se encuentra apertura en el personal directivo para permitir la introducción del misoprostol en las farmacias de los establecimientos de salud, sin embargo hay barreras operativas que impiden su libre oferta, pues su uso aún no está aprobado el petitorio nacional.

- b. Se aprecia que el tema de uso de Misoprostol produce diversas reacciones tanto en el personal directivo como operativo, por lo que se requiere continuar con capacitaciones sobre esta temática a fin de desmitificar que sólo es un producto para provocar abortos.
- c. El personal de salud cuenta con información disponible uso del sobre el misoprostol en gineco obstetricia.
- d. El personal de salud cuenta con una guía clínica estandarizada para usar el misoprostol en gineco obstetricia.

GUIA CLINICA PARA USO DEL MISOPROSTOL EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

2009

AUSPICIO

CENTRO LATINOAMERICANO CONTRA EL ABORTO INSEGURO (CLACAI)

Elaboración

Dr. José Oña Gil

Mg. José Pablo Juárez Vilchez

Asesoría Técnica

Dr. Luis Távara Orozco

Mg. Susana Chávez Alvarado

CONTENIDOS

	Página
I. PRESENTACION	4
II. INTRODUCCION	6
III. ANTECEDENTES	7
IV. FARMACOLOGIA	8
V. ACCION FARMACOLOGICA	
VI. VIAS DE ADMINISTRACION Y FARMACODINAMIA	9
VII. INDICACIONES DE USO	11
VIII. BIBLIOGRAFIA	16

I. PRESENTACIÓN

Disminuir la mortalidad materna es un objetivo de salud primordial en gran parte de los países en desarrollo y el quinto de los Objetivos de desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas, que se centra en reducir en tres cuartas partes las tasas de mortalidad materna para el año 2015. No obstante, en muchas comunidades de escasos recursos, las intervenciones recomendadas para reducir estas tasas no están disponibles ni son económicamente accesibles.

Alrededor de medio millón de mujeres mueren anualmente en todo el mundo por causas relacionadas con el embarazo y el parto (UNICEF 1996; WHO 1990). Aproximadamente un cuarto de estas muertes son causadas por complicaciones del alumbramiento, es decir, hemorragia dentro de las 24 horas después del parto (Abou Zahr 1991). A este tipo de hemorragia se la conoce como hemorragia postparto primaria. En el mundo en vías de desarrollo, el riesgo de muerte de la madre por hemorragia postparto (HPP) es de aproximadamente una en 1,000 partos (Abou Zahr 1991), Mientras que en el Reino Unido el riesgo de muerte por hemorragia obstétrica es aproximadamente de una en 100,000 partos (DoH 1998).

Asimismo, se ha documentado que en los países en donde existe acceso al misoprostol, hay ventajas significativas para la salud de las mujeres. Se ha observado una disminución sustantiva de las complicaciones por aborto complicado y como insumo resulta muy valioso en el tratamiento de hemorragias obstétricas de primer trimestre y post-parto, que impacta de manera positiva en los indicadores de la morbi-mortalidad materna, especialmente en aquellos países donde la capacidad resolutive de los servicios de salud está insuficientemente asegurada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FIGO), recomiendan su inclusión como parte de los medicamentos esenciales de uso obstétrico.

Sin embargo, a pesar de las evidencias desarrolladas, su uso es muy incipiente en la Región, debido principalmente a la escasa información que hay aún entre los /las tomadores de decisión en el sector público de salud.

En este sentido, atendiendo una consultoría para fortalecer esfuerzos con otras instituciones como el Centro Latinoamericano contra el aborto inseguro (CLACAI) y el Centro de Promoción de los Derechos sexuales y reproductivos (PROMSEX) de nuestro país; la sub región de salud “Luciano Castillo Colonna” accedió el reto de impulsar una iniciativa local que contribuya a disminuir la morbimortalidad materna mediante el uso del misoprostol.

En el marco de la consultoría se desarrollaron acciones de sensibilización a las autoridades de salud locales, capacitación a las y los profesionales de salud de nuestra jurisdicción y finalmente consideramos de suma importancia contar con una guía clínica para el manejo respectivo.

Objetivos del documento

- a. Contar con una guía de uso del misoprostol en ginecología y obstetricia, que contribuya a la reducción de la morbimortalidad materna.
- b. Proporcionar los lineamientos técnicos para uso del misoprostol en los establecimientos de salud, en base a la evidencia científica.
- c. Contribuir a mejorar la accesibilidad para la atención de las hemorragias obstétricas, mediante el uso del misoprostol.

II. ANTECEDENTES

Desde fines de la década de los 80, cientos de estudios han respaldado el uso del misoprostol para diversas indicaciones obstétricas y ginecológicas (ver Tabla 01). Muchos de estos estudios se han centrado en el papel que podría tener el misoprostol en aquellas regiones donde no se puede acceder a las intervenciones aprobadas.

TABLA 01

Tabla 1. Estado de las investigaciones actuales sobre el misoprostol		
Indicaciones para las que existe evidencia bien establecida	Indicaciones para las que existe buena evidencia*	Indicaciones para las que existe evidencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> • Interrupción del embarazo de primer y segundo trimestre con misoprostol en combinación con mifepristona o metotrexato. • Maduración cervical antes de la interrupción quirúrgica durante el primer trimestre. • Inducción del trabajo de parto con feto viable. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupción del embarazo de primer y segundo trimestre con misoprostol solo. • Manejo del aborto espontáneo y del aborto incompleto. • Inducción del trabajo de parto por muerte fetal intrauterina. • Prevención y tratamiento de la hemorragia postparto. • Maduración cervical antes de la histeroscopia y de otros procedimientos ginecológicos que requieren acceder a la cavidad uterina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Maduración cervical antes de la dilatación y evacuación de segundo y tercer trimestre. • Ablandamiento del cuello uterino para facilitar inserción del DIU, biopsia endometrial o inseminación intrauterina.
<small>*Incluye al menos un estudio publicado, aleatorizado y controlado. Fuente: Adaptado de Shannon and Whitkoff 2004.⁴</small>		

Ante esta realidad resulta sumamente importante desarrollar estrategias que contribuyan a disminuir las muertes maternas basada en la evidencia, una de ellas podría ser la introducción de fármacos que, por ejemplo, contribuyan a enfrentar la hemorragia post parto con éxito y a bajo costo como es el caso del misoprostol que es un análogo de la prostaglandina E1, actualmente usado por los gineco obstetras de América Latina para una variedad de indicaciones obstétricas y ginecológicas.

En 1988, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos aprobó el uso del misoprostol con el nombre comercial de Cytotec® para prevenir la úlcera gástrica en pacientes con uso prolongado de drogas antiinflamatorias no-esteroidales (11,31,43).

Posteriormente se abrió la puerta a investigaciones como agente uterotónico para producir contracciones uterinas y como madurador cervical en la inducción de la labor de parto (12,18) y aborto (36).

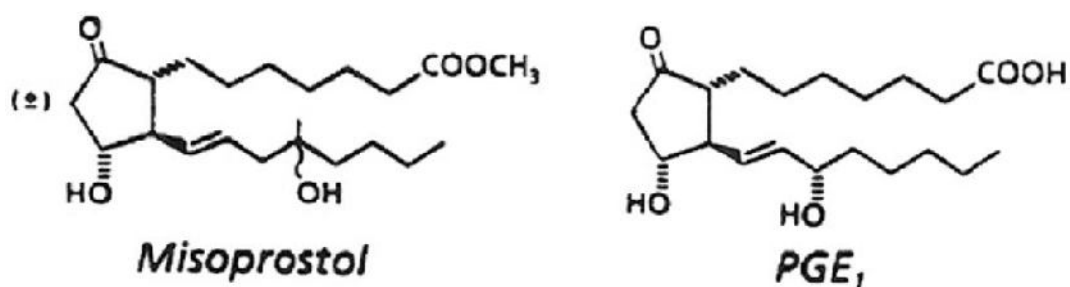
En una encuesta llevada a cabo en tres países(19), se encontró que los médicos lo usan para la evacuación uterina en casos de feto muerto intraútero (61%), en abortos retenidos (57%) y en la inducción del parto (46%). A pesar de no estar normado, su uso en Ginecología y Obstetricia en muchos países de la Región (20) está muy difundido, explicándose su popularidad porque es barato, termoestable y efectivo para provocar contracciones uterinas(10,20): de allí su aplicación en diferentes situaciones clínicas(21).

III. FARMACOLOGIA

El misoprostol (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl PGE₁) es un ácido graso monocarboxílico insaturado de 20 carbonos, derivado del ácido araquidónico, formado por dos cadenas y un anillo de cinco carbonos. Es una análoga sintética de prostaglandina E₁ que fue desarrollado para la prevención y el tratamiento de úlceras pépticas a causa de sus propiedades de inhibición de la secreción de ácido gástrico, y sus diversas propiedades de protección de la mucosa (1). El misoprostol se ha convertido en un fármaco importante en la práctica obstétrica y ginecológica a causa de su acción uterotónica y de maduración cervical. Comparado con otras análogas de prostaglandina, el misoprostol tiene las ventajas de ser económico, ampliamente disponible, estable a temperatura ambiente, y con pocos efectos secundarios. Sus aplicaciones clínicas incluyen el aborto médico, la evacuación médica del útero en abortos espontáneos, maduración del cérvix antes de un procedimiento quirúrgico, inducción del parto y manejo de la hemorragia postparto.

Estructura y composición química del misoprostol

La siguiente figura muestra las estructuras del misoprostol y de la prostaglandina E₁ que ocurre de forma natural. La serie de prostaglandina E que ocurre de forma natural fue descubierta para inhibir la secreción de ácido gástrico en 1967 por Robert et al. (2).



IV. ACCION FARMACOLOGIA

Las tabletas de misoprostol fueron desarrolladas para ser usadas oralmente. Sin embargo, otras vías de administración incluyendo la vaginal, sublingual, bucal y rectal también han sido utilizadas ampliamente en aplicaciones obstétricas y ginecológicas para producir contracciones uterinas. Durante la última década se realizaron numerosos estudios que examinaron el perfil farmacocinético de varias vías para la administración del misoprostol. Tres propiedades farmacocinéticas fueron estudiadas: la concentración máxima, el tiempo transcurrido hasta la concentración máxima, y el área por debajo de la concentración plasmática versus la curva de tiempo (3,4,5,6). El tiempo transcurrido hasta la concentración máxima (Tmax) representa el grado de rapidez con el cual el fármaco puede ser absorbido; la concentración máxima (Cmax) refleja el grado de absorción logrado por el fármaco; mientras que el área por debajo de la concentración plasmática, versus la curva de tiempo (ADC, equivalente a la biodisponibilidad), señala la exposición total al fármaco.

V. VIAS DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACODINAMIA

5.1. Vía Oral

Concentración plasmática máxima: Entre los 12 y 60 minutos después de la ingesta.

Concentración plasmática mínima: 120 minutos (2 horas) después de la ingesta. Inicio de elevación de tono uterino: a los 8 minutos

Máximo efecto de tono uterino: A los 26 minutos post ingesta.

V.2. Vía Vaginal.-

Concentración plasmática máxima: Entre 60 y 120 minutos después de la ingesta.

Concentración plasmática mínima: hasta 6 horas después de la ingesta. Por eso su biodisponibilidad es 3 veces mayor que la vía oral.

Inicio de la elevación del tono uterino: a los 21 minutos.

Máximo efecto de tono uterino: a los 46 minutos.

Durante el embarazo su efecto se potencia por la presencia local en estas de óxido nítrico.

V.3. Vía Sublingual-

Concentración plasmática similar a la vía oral aunque ligeramente más elevadas

Inicio de la elevación del tono uterino: a los 10 minutos.

V.4. Vía Rectal

Farmacocinética similar a la vía vaginal.

Concentración plasmática máxima: 40 minutos después de la ingesta.

Concentración plasmática mínima: 4 horas después de la ingesta.

V.5. Vía Bucal

Curva farmacocinética con concentraciones plasmáticas menores que la vía sublingual.

Concentraciones plasmáticas más prolongadas que la vía oral.

VI. INDICACIONES DE USO

4.1. *Inducción del parto con feto vivo*

- a. indicaciones para la inducción del parto con feto vivo
 - Corioamnionitis
 - Hipertensión inducida por el Embarazo
 - Preeclampsia
 - Eclampsia
 - Ruptura Prematura de Membranas
 - Embarazo Postmaduro o Posttermino
 - Condiciones Médicas Maternas (Diabetes Mellitus, hipertensión crónica, enfermedad pulmonar o renal crónica).
 - Indicaciones Logísticas

- b. Contraindicaciones para la inducción del parto
 - Situación Transversa
 - Prolapso de Cordón
 - Placenta Previa Central total
 - Vasa Previa
 - Cirugía previa del fondo uterino.
 - Cesáreas previas
 - Embarazo Gemelar con primer feto en transversa.

- c. Contraindicaciones para el uso de misoprostol
 - Antecedente de cesárea previa o de cicatriz uterina anterior.
 - Mala salud general: historia de enfermedad cardiovascular, cerebro vascular, hepatopatías, diabetes e hipertensión arterial descompensadas.

- Coagulopatías.
- Alergia al medicamento.

d. Vía de administración y dosis

- Vía Vaginal: 25 ugr de misoprostol, mejor si es humedecida con agua, cada 6 horas, máximo 3 dosis en el día.
- Vía Oral: 50 ugr. Vía Sublingual: 25 ugr. , cada 4 horas, máximo 3 dosis en el día.
- Si no se alcanza el efecto deseado se puede repetir la dosis al día siguiente. Se demora mas en nulíparas y en las que tiene índice de Bishop bajo (< de 6).

e. Efectos Secundarios y Complicaciones

- Los Efectos Secundarios ocurren en el 2% de los casos y son pasajeros: Náuseas, vómitos, diarreas, fiebre y escalofríos
- Las Complicaciones son las siguientes:
- Taquisistolia: 6 o más contracciones uterinas en 1 minutos, en 2 períodos de 10 minutos.
- Hipertonía: Contracción uterina de más de 2 minutos de duración.
- Síndrome de hiperestimulación: Taquisistolia con alteración de los latidos fetales.
- Debido a la hiper contractilidad uterina puede haber desprendimiento prematuro de placenta, sufrimiento fetal agudo, inminencia de rotura uterina o rotura uterina en las que tienen cicatriz de cesárea.
- Puede encontrarse aumentada la presencia de meconio en el líquido amniótico.

f. Precauciones

En caso de presentarse alguna de las complicaciones descritas anteriormente se recomienda:

- Internar al paciente.
- Tener personal adecuado.
- Tener tocolítico disponible
- Disponer de sala de operaciones.
- Control de dinámica uterina en forma estricta.
- Control de latidos fetales estricto.
- Hacer un pronóstico objetivo de la evolución esperada del parto y compartirla con la paciente y su familia.
- No administrar nuevas dosis de misoprostol si hay actividad uterina.
- No usar misoprostol para aceleración del parto.
- No administrar ocitocina antes de 6 horas después de administrada la última dosis de misoprostol.

4.2. Inducción del parto con feto muerto retenido

a. Indicaciones para la inducción del parto con feto muerto retenido

El misoprostol está indicado en todos los casos de óbito fetal con feto muerto y retenido a cualquier edad del embarazo. Su uso es más apropiado en el segundo trimestre, donde el útero por su poca sensibilidad a la ocitocina y la dificultad y alto riesgo para el uso de métodos quirúrgicos ofrece las mayores dificultades para su evacuación.

b. **Contraindicaciones para la inducción del parto con feto muerto retenido**

- Desproporción feto pélvica
- Placenta previa (central o parcial)
- Presentación anormal
- Carcinoma cérvicouterino.

c. **Contraindicaciones para el uso de misoprostol en la inducción con feto muerto y retenido**

- Cesárea anterior (En el I trimestre del embarazo no es contraindicación)
- Cicatriz uterina previa
- Enfermedad vascular cerebral

d. **Requisitos para la inducción**

- Confirmar el óbito fetal.
- Solicitar análisis que incluya perfil de coagulación.
- Valoración del score de Bishop.

- Informar a paciente del procedimiento y solicitar su autorización.

e. **Vía de Administración y dosis.**

- **II TRIMESTRE DEL EMBARAZO**
Vía Vaginal: 200 ugr si el óbito está entre las 13 y 17 semanas; 100 ugr si el óbito está entre las 18 y 26 semanas. El intervalo es cada 12 horas hasta 4 dosis.

- III TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Vía vaginal: Si el cuello es inmaduro (Bishop < de 6) comenzar con 25 ugr de misoprostol, repetir una 2° dosis a las 6 horas si es necesario.

Si no hay respuesta después de la 2° dosis, aumentar a 50 ugr cada 6 horas y no exceder de 4 dosis diarias (200 ugr) y 50 ugr por vez.

Si el parto no ocurre dentro de las primeras 24 horas, se puede prolongar hasta las 48 a 72 horas, de no ser así, si el caso lo permite y también la paciente se puede intentar una nueva inducción a las 24 o 48 horas previo perfil de coagulación.

f. Efectos secundarios y Complicaciones

Los efectos secundarios son los mismos que cuando se usa con feto vivo.

Las complicaciones son las mismas que con feto vivo, se agrega hemorragia pos parto por atonía uterina, retención de restos placentarios, embolia de líquido amniótico. La rotura uterina es una complicación posible.

g. Precauciones.

Son las mismas que con feto vivo.

4.3. Prevención y Tratamiento de la hemorragia pos parto.

La hemorragia post parto es la primera causa de muerte materna. Se debe tener las siguientes consideraciones antes de usar el misoprostol en la hemorragia pos parto:

- Hay que saber que el manejo activo del tercer período del parto consiste en la administración de un oxitócico inmediatamente después del parto y que su ventaja con el manejo expectante de este tercer período del parto consiste en que disminuye la incidencia hemorragia pos parto, el alumbramiento prolongado, la necesidad de transfusión sanguínea y la anemia materna.

- La occitocina es la droga de elección para el manejo del alumbramiento activo del tercer período del parto y el misoprostol ES UNA MUY BUENA ALTERNATIVA para este uso porque, estimula una fuerte contracción uterina rápida, tiene un buen perfil de seguridad, es termoestable y de bajo costo. Tener en cuenta esta posibilidad donde no haya disponibilidad de útero tónico inyectable y existan problemas para su almacenamiento y distribución.

- En el tratamiento de la hemorragia pos parto primaria hay evidencia de investigaciones que demuestran su gran utilidad.

a. **Vía de Administración y Dosis**

Las vías de administración son la oral y la sublingual. Las dosis en ambos casos son de 600 ugr. Una sola vez

b. **Contraindicaciones**

En este caso la única contraindicación es la alergia al medicamento.

c. **Efectos secundarios**

Son los mismos que con otros usos del medicamento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Angarita W, Rodríguez B, Borre O. 2003. Misoprostol sub lingual en el tercer período del parto. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. Bogota, Colombia. Abril /. 54:
- Agüero O. 1996. Uso del misoprostol en obstetricia. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. 56: 67-73.
- Agüero Torres J. 1985. Mortalidad materna en la Maternidad Concepción Palacios 1975-1981. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. 45:92-4596.
- Arias F. 2000. Farmacología de la oxitocina y las prostaglandinas. *Clínicas obstétricas y ginecológicas de Norteamérica*. 3:425-433.
- Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:538-41.
- Cabezas E. Salud reproductiva; aborto provocado. En Rodríguez Armas O. Santiso Galvez R. Calventi V. *Ginecología Fertilidad Salud Reproductiva (Flasog) Caracas: Ateproca* 1996; (1):691-724.
- Caliskan E, Dilbaz B, Meydanli MM, Ozturk N, Narin MA, Haberal A. Oral misoprostol for the third stage of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101(5 Pt 1): 921-8.
- Cecatti JG, Moraes Filho O. Farmacodinamia y vías de administración. En: Faundes A et al. *Uso del Misoprostol en Obstetricia y Ginecología. FLASOG 2007*; pag 17-31
- Coêlho, Helena Lutécia Luna et al, 1993. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza, Brazil. *Lancet*. 341:1261-63. 52
- Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 1993 May 15; 341(8855):1258-61.
- Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hebert P. Postrandomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *BMJ* 2002; 325(7365): 652-4.
- FLASOG. *Uso de Misoprostol en obstetricia y ginecología*. Abril 2005
- Gómez-Ponce de León R. *Misoprostol, una tecnología que salva vidas en las mujeres. Iniciativas Sanitarias*, ed 2008.
- Hoj L, Cardoso P, Nielsen BB, Hvidman L, Nielsen J, Aaby P. Effect of sublingual misoprostol on severe postpartum haemorrhage in a primary health centre in Guinea-Bissau: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2005;331:723.
- Mariani Neto C, Leao EJ, Barreto MCP, Kenj G, Aquino MM, Tuff VHB. *Uso do Misoprostol para inducao do parto com feto morto. Rev Paul Med*. 1987;105:305-8.

Margulies M, Campos-Perez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor (letter). *Lancet*. 1992;339:64. Costa, Sarah H and Vessey, Martin P, 1993. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 341:1258-61.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Aborto sin riesgos: Guía técnica de política de salud, 2003.

Quiroga R, Esparza M. 2002. Misoprostol vaginal para la prevención de la hemorragia post parto. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey, NL., México.

Rao SB; Fonseca M, Ajmera S et al. 2002. Is oral misoprostol a promising alternative to standard oxytocin in the third stage of labour?. *Bombay Hospital Journal*. 44: 30-35.

Rizzi R. Tratamiento del aborto incompleto. En: Faundes A et al. Uso del misoprostol en obstetricia y ginecología, 2ª ed. FLASOG 2007 ; pag 77-89

Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2002 Jan; 99(1):145-51

Suárez G. 1999. Patología del Puerperio. *Obstetricia Moderna* 40: 507-508.

Surbeck DV; Fehr PM; Hosli I et al. 1998. Uso del misoprostol oral durante el alumbramiento. *Br J Obstetric Gin* 105: 971-975.

Tavara L, Chavez S, Grossman D, Lara D, Bladón M. Disponibilidad y uso obstétrico del misoprostol en los países de América Latina. Consorcio Latinoamericano del aborto inseguro (CLACAI) 2008

Tobar F. Estrategias económicas para aumentar el acceso al Misoprostol. Informe Técnico. Chapel Hill: IPAS 2008; pp 20

Townsend, J. 1997. Use of oral misoprostol in the prevention of post partum haemorrhage.

World Health Organization. Unsafe abortion: global and regional estimates of incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2000. 4th edition. Geneva: WHO; 2004.

World Health Organization. Medical method of termination of pregnancy. WHO technical report series, vol. 871. Geneva: WHO; 1997.

WHO – World Health Organization. Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2000, 38pp. Disponible online en www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_mortality_2000/mme.pdf