

ACTUALIZACIÓN DE TEMA

Misofar® en el periparto

Misofar® in the peripartum

Dr. C. Danilo Nápoles Méndez^I y MsC. Mercedes Piloto Padrón^{II}

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba.

RESUMEN

El misoprostol es considerado una droga eficaz en obstetricia y ginecología, por su uso en la preinducción e inducción del trabajo de parto, y su impacto en el indicador cesárea, lo que justificó exponer algunos argumentos sobre su fácil administración, estabilidad, conservación, eficacia y seguridad. En este sentido, el resultado adecuado se obtiene con la administración de una dosis de 25 µg diaria por 3 días, la cual es efectiva para lograr la remodelación cervical en un número importante de pacientes, quienes pasan a la fase activa y alcanzan un test cervical igual o mayor de 7 -- considerado un criterio de éxito --; las que no lo consiguen, son tratadas con el método continuo de 25 µg cada 6 horas hasta completar 4 dosis.

Palabras clave: misoprostol, preinducción del parto, inducción del parto, remodelación cervical, test cervical.

ABSTRACT

Misoprostol is considered an effective drug in obstetrics and gynecology, due to its use in the preinduction and induction of labor, and its impact in the caesarean section indicator, what justified to expose some arguments on its easy administration, stability, conservation, effectiveness and security. In this sense, the appropriate result is obtained with the administration of a 25 µg daily dose during 3 days, which is effective to achieve the cervical remodeling in an important number of patients who pass to the active phase and reach a cervical test equal or higher than 7--considered as a success criteria--; those that don't get it, are treated with the continuous method of 25 µg every 6 hours up to completing 4 doses.

Key words: misoprostol, labor preinduction, labor induction, cervical remodeling, cervical test.

INTRODUCCIÓN

Se refiere¹ que las prostaglandinas (Pg) fueron descritas en 1930 por Kurzok y Lie, quienes fundamentaron la aparición de contracciones de la fibra muscular lisa en presencia del semen. Cinco años después, en 1935, Van Euler y Godblat definieron estas sustancias con el nombre de vesiculínadas o prostaglas y descubrieron su principio activo; más adelante, en 1962, Samuelsson las nombró como los leucotrienos. La primera Pg de uso clínico fue la F2q y en 1970 ya era utilizada la Pg E2 por diferentes vías.

Más adelante, en la década de los 80, un metil-análogo sintético: el misoprostol, fabricado para la protección gástrica, comenzó a utilizarse en el campo de la obstetricia. Correspondió a Mariani Neto *et al.*² en 1987, la primera utilización de la sustancia para inducir la expulsión de un feto muerto, en dosis de 400 µg cada 4 horas, y en 1992 Marguillies *et al.*³ la empleó para la de un feto vivo.

En sentido general, estas sustancias son consideradas ácidos grasos no saturados y cumplen múltiples funciones en sistemas y órganos; su mayor aporte en obstetricia está vinculado a sus indicaciones en el aborto medicamentoso, la hemorragia posparto, el alumbramiento activo, la preinducción e inducción del parto, así como en la fase latente prolongada del trabajo de parto.⁴⁻⁷

Desde la utilización del misoprostol en la rama obstétrica, en la gran mayoría de las investigaciones y recomendaciones se han fragmentado tabletas de 100 y 200 µg con un cortador, para obtener dosis de 25 y 50 µg; sin embargo, Crane *et al.*⁸ desarrollaron un trabajo donde demuestran que en 42-74 % de los estudios revisados en los que se fragmentó la tableta el principio activo fluctuaba en 10 %, lo cual es aceptable para obtener sus beneficios terapéuticos.

Cecatti *et al.*⁹ realizaron una investigación, donde compararon el efecto del misoprostol de 25 µg para uso vaginal con el de 1/8 de tableta de 200 µg para obtener una dosis de 25 µg, con lo cual se demostró que ambas formas resultaban eficaces y seguras, sin diferencias significativas.

En Cuba, en el año 2006 se suspendió el misoprostol para la preinducción e inducción del parto; sin embargo, esta decisión fue reevaluada en mayo del 2012, lo que permitió la aprobación y protocolización de su empleo en el periparto, pero solo por vía vaginal y en tabletas de 25 µg. Recientemente se llevó a cabo en 10 hospitales del país la implementación de este protocolo, con las regulaciones correspondientes que permitan su evaluación y generalización posterior.

DESARROLLO

Las prostaglandinas son eicosanoides por presentar en su composición 20 átomos de carbonos, y son considerados autacoides, porque actúan en el mismo lugar donde se producen. Su biosíntesis es compleja, se deriva del ácido 8, 11, 14 eicosatrienoico (ácido dihomo-linolénico), de donde derivan las Pg E1 F1. El ácido 8, 11, 14 eicosatrienoico es precursor del ácido araquidónico, del cual provienen la Pg E2 y F2; de este grupo resultan la mayor parte de las prostaglandinas en humanos y del primero se derivan las Pg E3 y F3.^{1,10}

Generalmente ellas se diferencian en la posición del oxígeno, el grupo hidroxilo y el grupo cetónico; sin embargo, las más comunes, E y F, se diferencian en la localización del oxígeno y el grupo hidroxilo. Su mecanismo de acción varía según el tipo de prostaglandina y cada una actúa por medio de los nucleótidos intracelulares adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y guanosín-5'-monofosfato cíclico (GMPc), pero el mecanismo para la actividad del músculo liso vascular y el músculo uterino, se realiza por bloqueo del adenosín trifosfatasa (ATPasa) del magnesio (Mg) y calcio (Ca), que impide la entrada del último al retículo endoplásmico produciendo un aumento del calcio citosólico, con activación de la miosina, fosforilación de la cadena ligera de la miosina y acoplamiento y activación de estas para producir contractilidad de la fibra muscular.^{1,10}

La eliminación de estas sustancias se realiza mediante un mecanismo rápido de desintegración en diferentes órganos: pulmón, riñón, hígado, y un mecanismo lento por betaoxidación de sus cadenas laterales.¹⁰

Un descubrimiento de importancia lo constituyó la acción de la 15 hidroxiprostaglandina deshidrogenasa, la cual desintegra 90 % de las prostaglandinas en el pulmón.¹

Funciones de las prostaglandinas

Las prostaglandinas intervienen en la proliferación y maduración de granulocitos y leucocitos polimorfonucleares de la medula ósea. A las prostaglandinas A, E, D se les atribuye acción vasodilatadora, por tanto, pueden llegar a producir hipotensión y apertura del conducto arterioso.¹⁰

En el sistema respiratorio se presenta la Pg E, que es broncodilatadora, con mayor actividad de la E1 que de la E2; en tanto, la F2q presenta un gran efecto broncoconstrictor que puede desencadenar crisis en individuos asmáticos. Por otra parte, en el riñón la prostaglandina E produce aumento del filtrado glomerular, disminución de la acción de la hormona antidiurética y bloqueo de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona; sin embargo, la F2q produce el efecto contrario sobre dicha hormona y el mencionado sistema, y en la corteza renal se produce eritropoyetina que aumenta la función eritropoyética.¹⁰

Recientemente se ha referido que estas no afectan el sistema enzimático P-450 y pueden producir ligera vascularización en este, lo cual ha llevado a considerar su empleo en personas con daño hepático de ligero a moderado, con la posibilidad de beneficios en dosis bajas; de igual modo se ha empleado en pacientes con daño renal ligero o moderado, pues puede producirse un aumento de las concentraciones plasmáticas al disminuir la depuración y eliminación.^{10,11}

Por otro lado, posee un efecto antisecretor y citoprotector sobre el sistema digestivo, mediante el primero se bloquean las secreciones ácidas activadas por la histamina y pentagrastina, y su efecto citoprotector se relaciona con la secreción de mucus, bicarbonato y el aumento de la vascularización y de las conjunciones intracelulares.^{1,10,11}

La Pg E abre el esfínter esofágico y aumenta la actividad de las fibras musculares lisas longitudinales del intestino delgado, mientras la F2q aumenta la actividad de las fibras longitudinales y circulares en el intestino delgado y cierra el esfínter esofágico.¹⁰

En el sistema nervioso central y el periférico actúan en algunas formas de convulsiones y estados convulsivos, donde la prostaglandina E es inhibidora de los neurotrasmisores, como la epinefrina, lo cual es contrarrestado por la F2q. La primera actúa en la inflamación, en los procesos inmunológicos, y estimula la porción preóptica del hipotálamo anterior con la producción de hipertermias.¹⁰

Asimismo intervienen en la ovulación en el aparato reproductor femenino, con activación de la rotura del estigma, y en la función luteolítica cuando aumenta la F2q. En cuanto a la prostaglandina E, acciona en la motilidad tubárica, la dismenorrea, la displasia mamaria en su forma fibrosa con dolor, asociado a la deformidad del lobulillo, las compresiones nerviosas y la contractilidad de miofibrillas.

En el hombre activa la motilidad de los espermatozoides, y contrae la fibra muscular de las vesículas seminales y el epidídimo. Se le concede a las prostaglandinas una gran interacción con la actividad de las gonadotropinas hipofisarias.¹⁰

Misoprostol

Es una prostaglandina E1 metilada, a la que se le incorpora un éter metílico en C1, un grupo metilo en C7 y un grupo hidroxilo en C16, de esta manera se tiene una molécula altamente resistente a la actividad de la 15 hidroxiprostaglandina deshidrogenasa. El misoprostol, por sus grandes ventajas, dadas en bajo costo, estabilidad, conservación a la temperatura ambiente y pocas reacciones adversas cuando se utiliza en forma adecuada, ha logrado imponerse en múltiples indicaciones y básicamente en la que interesa en este artículo, la preinducción e inducción del parto; de hecho se utiliza en numerosos países desarrollados y en vías de desarrollo.¹²⁻¹⁴

Nombres comerciales: Cityl® (Colombia), Cyprostol® (Australia), Citolog® (India), Gastrotec® (Corea), Gastrul® (Indonesia), Gymeso® (Francia), Vagipros® (Egipto), Prostoko® (Brazil), Misive® (España), Misofar® (España). Sistema de misoprostol vaginal de liberación controlada (MVDS) Ferring.¹

Las regulaciones en Cuba del misoprostol, indican el uso vaginal de la tableta de 25 µg, ajuste de la dosis deseada. En España, sin embargo, se produce el Misive® de 200 µg para la interrupción del embarazo, la dilatación del cuello del útero en el aborto quirúrgico, la expulsión de un feto muerto y como tratamiento en caso de aborto espontáneo.¹¹

El Misofar® de 200 µg es útil en ginecología cuando se van a realizar exploraciones intracavitarias, pues se indica en la dilatación del cérvix no grávido, previo a la realización de una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieren el acceso a la cavidad uterina. Con esta presentación del fármaco disminuye la resistencia cervical, se reduce la necesidad de utilizar dilatación cervical, se facilita la introducción del histeroscopio y disminuye el dolor durante el procedimiento. El Misofar® de 25 µg para aplicación vaginal es comercializado por BIAL Industrial Farmacéutica, SA (Vizcaya) en España.¹¹

- Mecanismo de acción

El cuello del útero es considerado un cuerpo estromatoso, con una capa superficial y otra profunda, que está conformado de fibra muscular en 6-25 %, tejido conectivo donde se concentran los glicosaminoglicanos (GAG) y fibra de colágena de disposición paralela, unidas por puentes de proteoglicanos, glicosaminoglicanos unidos a proteínas. Los GAG que dan resistencia al cuello durante el embarazo son el sulfato de dermatán, el sulfuro de coindritina y biglycan. En el proceso de remodelación cervical actúa sobre los GAG, predominantemente el ácido hialurónico al final del embarazo, que edematiza el cuello, con aumento del perlecano, ácido glucurónico y sulfato de dermatán; estos últimos, de segunda generación, facilitan junto a los fibroblastos con actividad secretora, y la producción de agua por leucocitos, el reblandecimiento del cuello. También actúa la leucocito elastasa que digiere la escasa cantidad de fibra elástica que presenta el cuello; por otro lado, los fibroblastos activan la metaloproteasa de matriz, con la activación de colagenasa que degrada (colágeno I, II, III), gelatinasas (colágeno IV), estromelisinas (colágeno IV) y matrilisina (colágeno IV), todo lo cual se complementa con el aumento de las concentraciones de óxido nítrico activado por interleuquina 8, factor de actividad plaquetario y la proteína quimiotáctica monocítica de tipo 2; los cambios del óxido nítrico

en el cérvix se han demostrado como privativos del embarazo. Todos estas transformaciones llevan al aumento de la elasticidad cervical.^{1,12,14,15}

Otros efectos del misoprostol radican en su acción de regulación ascendente activando receptores de oxitocina, reordenamiento y maduración de marcapasos y bloqueo de la ATPasa del Mg y Ca que impide la entrada del calcio al retículo endoplásmico, con aumento del calcio citosólico, activación de la miosina, fosforilación de la miosina, su interacción con la actina y aparición de contractilidad uterina.^{1,12}

Según la experiencia de los autores de este trabajo, el misoprostol ha sido aplicado con los siguientes fines terapéuticos: preinducción, inducción, prostaglandina facilitadora, fase latente prolongada, hemorragia posparto y alumbramiento activo.^{1,12,14}

La preinducción y el método de inducción combinado y continuo son aprobados en una primera etapa para el periparto, y en relación con ellos se presentarán los próximos comentarios.

Resulta elemental conocer que el uso del misoprostol deberá dirigirse básicamente al procedimiento de preinducción, por lo que es un prerrequisito fundamental la evaluación adecuada del cuello uterino con vistas a demostrar su grado de madurez, pues con alguna frecuencia suelen presentarse complicaciones hemorrágicas cuando se utiliza en pacientes con cuello maduro; en estos casos ElSedeek *et al*¹⁶ recomiendan el uso de oxitocina. Dichos autores evaluaron en su estudio las pérdidas sanguíneas en féminas que recibieron misoprostol para la inducción del parto, y analizaron la hemoglobina antes y después del procedimiento; así demostraron que la hemorragia se producía cuando se aplicaba en pacientes con cuello ya maduro, y aseveraron que un proceso de collagenosis en la zona de segmento inferior y el cuello lleva a lesiones de las paredes vasculares, con la aparición de sangrado.

Otros argumentos sugieren que mantener la dosis y el intervalo es lo correcto. Se conoce que las dosis bajas y no acumulativas solo actúan modificando el GASG cervical, pero cuando se utiliza el misoprostol a dosis de 50 µg o más y de forma creciente y acumulativas, se producen modificaciones de los proteínglicanos en la pared uterina, con aumento de la actividad del ácido hialurónico que produce edema en esta, con disminución de la contractilidad uterina y presencia de hemorragia.^{1,14,17}

- Preinducción del parto

Este procedimiento lleva a la remodelación cervical actuando sobre los glicosaminoglicanos, disminuye la fibra colágena y produce reblandecimiento del cuello. El concepto fue introducido recientemente por Chiossi *et al*¹⁸ y Adeniji *et al*,¹⁹ y se considera que las pacientes que alcanzan la fase activa mediante este procedimiento no forman parte del indicador inducción. La Organización Mundial de la Salud señala que un indicador adecuado de inducción se corresponde con 10 %, lo que resulta además el indicador de calidad de entrada en la evaluación del funcionamiento de un servicio de obstetricia.²⁰⁻²²

McKenzie y Hillier²³ argumentó un elemento de importancia y es que el proceso de remodelación cervical no va unido necesariamente a la actividad uterina. El propósito elemental del procedimiento preinductivo consiste en la evaluación adecuada del cérvix, en la que se defina inicialmente el test de cérvix y su reevaluación posterior al método inductivo, donde resulta un éxito un test igual o mayor de 7.

- Inducción del parto

El objetivo de este método es alcanzar el trabajo de parto y que se realice ininterrumpidamente; si este no se logra, se define como inducción fallida.^{6,14,23-26}

La estrategia planteada consiste, por tanto, en realizar la preinducción con misoprostol en pacientes con indicación de interrupción del embarazo, que además presenten un cuello inmaduro (test < 7). Cuando termina el proceso preinductivo y se alcanza un test ≥ 7 , se pasa al método combinado, procediendo con oxitocina; si en la evaluación del cuello se mantiene inmaduro, se pasará al método continuo con misoprostol; este último se realiza con dosis continua, cada 6 horas, hasta alcanzar 4 dosis en intervalos de cada 6 horas (100 μ g). Como la paciente viene de un procedimiento preinductivo, con una dosis diaria por 3 días de 25 μ g (dosis total 175 μ g), si no se logra el trabajo de parto, entonces se considera como inducción fallida.^{6-14,27}

Se introducen los siguientes criterios de elegibilidad:

- Inclusión: diagnóstico de inducción del embarazo, embarazo a término, feto único y cefálico, test de cerviz < 7, biometría funcional normal, peso fetal $\leq 4\ 000$ g por exámenes clínico y ecográfico, y consentimiento informado.^{4,16,28-31}
- Exclusión: cicatriz uterina, hipersensibilidad a la droga, insuficiencia hepática grave, gestorragias, desproporción cefalopélvica, tumor previo, sobredistensión uterina, multiparidad (más de 3 hijos), operaciones extensas cervicovaginales que afecten la estructura del cérvix.^{4,16,28,31}

Recomendaciones generales

- No utilizar misoprostol cuando comienza la fase activa.⁴
- El uso de misoprostol es inadecuado después de la oxitocina.^{4,12}
- La oxitocina se puede usar 30 minutos después de retirar un dispositivo de liberación lenta (extraíble), luego de 4 horas de la administración de una dosis oral y de 6 horas de una dosis por vía vaginal.^{1,4,12}
- El misoprostol de 25 μ g para uso vaginal no necesita ser humedecido ni tampoco se debe acidificar el pH vaginal.¹¹
- La prostaglandina facilitadora, de acuerdo con la experiencia de los investigadores de este artículo, básicamente en ruptura prematura de membranas a las 18 horas para comenzar la oxitocina en 24 horas o en presencia de preeclampsia, porque se necesita compensación e inducción en breve tiempo (mientras se compensa la paciente, colocar 25 μ g de misoprostol y 6 horas después comenzar con la oxitocina); en estas circunstancias se aprovecha el efecto de regulación ascendente del misoprostol al activar los receptores de oxitocina.^{4,12}
- El término hiperestimulación se considera más adecuados para conceptualizar taquisistolia, hipersistolia e hipertensión, y el de síndrome de hiperestimulación cuando a estos elementos se añaden las alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal.^{1,4}
- Un estudio cromatográfico realizado en Cuba demuestra que la dosis de 25 μ g es segura para el recién nacido, pues no estaba presente en el plasma neonatal; de igual forma, es segura la lactancia, porque se comprobó la inexistencia de misoprostol en el calostro materno.³²

CONCLUSIONES

Pudo concluirse que el misoprostol es una de las drogas más importantes en la farmacopea ginecoobstétrica de los últimos años, y que es recomendable utilizarla en dosis de 25 µg, por vía vaginal, en los procedimientos preinductivo e inductivo continuo, que es la más adecuada por su biodisponibilidad y el intervalo correcto cada 6 horas; estos requisitos para su uso garantizan eficacia y seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nápoles Méndez D, Cutié León ER. Nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico en la distocia de fase latente del trabajo de parto [tesis doctoral]. Santiago de Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas; 2008 [citado 12 Mar 2016]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/83/1/Danilo_Napoles.pdf
2. Mariani Neto C, Leao EJ, de Castro Paes Barreto EM, Kenj G, Aquino MMA, Batista Tuffi VH. O uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. Rev Paul Med. 1987; 105(6): 305-8.
3. Marguiliés M, Campos Pérez G, Voto LS. Misoprostol to induce labor. Lancet. 1992; 339(8784): 64.
4. Escobedo Arias JR. Inducción del parto con feto vivo. En: Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología. 2 ed. Santo Domingo: FLASOG; 2007: 32-41.
5. Nápoles Méndez D. Misoprostol: la prostaglandina más usada y aceptada en obstetricia. MEDISAN. 2005 [citado 12 Mar 2016]; 9(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_2_05/san01205.pdf
6. Nápoles Méndez D, Gómez Neyra Y, Caveda Gil A. Experiencia del uso del misoprostol en la preinducción e inducción del parto. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2007 [citado 12 Mar 2016]; 33(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Caveda Gil AE, Nápoles Méndez D, Couto Núñez D. Dos modalidades terapéuticas en el alumbramiento activo. MEDISAN. 2011 [citado 12 Mar 2016]; 15(8). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000800001
8. Crane JM, Butler B, Young DC, Hannah ME. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labor induction women at term with intact membranes and unfavorable cervix: a systematic review. BJOG. 2006; 113(12): 1366-76.
9. Cecatti JG, Tedesco RP, Pires HM, Calderón IM, Faúndes A. Effectiveness and safety of a new vaginal misoprostol product specifically labeled for cervical ripening and labor induction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006; 85(6): 706-11.
10. Toro Salas A, Basanta Ortega A. Prostaglandinas y función sexual. En: Cabero Roura L. Manual del residente de Obstetricia y Ginecología. Madrid: LITOINTER; 1997. p. 427-47.

11. Magdariaga Goirigolzarri B. Misoprostol, Misofar 25 µg, Misofar 200 µg. Dossier Médico. 2013.
12. Nápoles Méndez D. Uso de la prostaglandina en ginecoobstetricia. MEDISAN. 2005 [citado 12 Mar 2016]; 9(4). Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_4_05/san04405.htm
13. Wing DA, Gaffaney CA. Vaginal misoprostol administration for cervical ripening and labor induction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49(3): 627-41.
14. Gómez Neyra Y, Nápoles Méndez D, Caveda Gil AE, Couto Núñez D. Utilización del misoprostol como método preinductivo del trabajo de parto. MEDISAN. 2008 [citado 12 Mar 2016]; 12(3). Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_3_08/san02308.htm#auto
15. Elhassan EM, Mirghoni OA, Adam I. Cervical ripening and labor induction with 25 microg vs. 50 microg of intravaginal misoprostol. *Intern J Gynecol Obstet*. 2005; 90(3): 234-5.
16. ElSedeek MSh, Awad EE, ElSebaey SM. Evaluation of postpartum blood loss after misoprostol-induced labour. *BJOG*. 2009; 116(3): 431-5.
17. Borré Arrieta O Rodríguez Yancets B, Mendivil CC, Angarita Penaranda W, Borré Aguilera J. Inducción del trabajo de parto con misoprostol vs oxitocina. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2000; 51(1): 8-11.
18. Chiossi G, Verocchi G, Venturini P, Facchinetti F. Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor. *J Soc Gynecol Investig*. 2006; 13(3): 203-8.
19. Adeniji AO, Olayemi O, Odukogbe AA, Aimakhu CO, Oladokun A, Akindele FO, et al. Comparison of changes in pre-induction cervical factors' scores following ripening with transcervical foley catheter and intravaginal misoprostol. *Afr J Med Med Sci*. 2005; 34(4): 377-82.
20. Colon I, Clawson K, Hunter K, Druzin ML, Taslimi MM. Prospective randomized clinical trial of inpatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(3): 747-52.
21. Hofmeyr GJ, Gülmезoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; [citado 12 Mar 2016]; (10). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000941.pub2/pdf>
22. Weaver SP, Cook J, Nashelsky J. Vaginal misoprostol for cervical ripening in term pregnancy. *Am Farm Physician*. 2006; 73(3): 511-2.
23. McKenzie IZ, Hillier K. Prostaglandin-induced abortion and outcome of subsequent pregnancies: A prospective controlled study. *Br Med J*. 1977; 2: 1114-7.

24. Lin MG, Nuthalapati FS, Carver AR, Case AS, Ramsey PS. Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(3): 593-601.
25. Morgan OF, Quevedo CE, Cuetos MC. Misoprostol y oxitocina para inducción de madurez cervical y trabajo de parto en pacientes con embarazo a término y ruptura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex.* 2002; 70(10): 469-76.
26. Feitosa Edson F, Studart Sampaio Z, Albuquerque CU, Cordeiro Melo SM, Alencar Júnior CA, Ramos de Amorim MM, et al. Misoprostol for labor induction. *Femina.* 2004; 32(9): 771-9.
27. Casagrandi Casanova D, Chio Naranjo J, Pouymiro Beltrán M, Carbonell JL, Sánchez C. 25 µg de misoprostol vaginal para la maduración del cérvix e inducción del trabajo de parto. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2004 [citado 12 Mar 2016]; 30(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2004000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
28. Koleva Z, Iankov M, Katsulov A, Savova S. Induction of labor with misoprostol -- vaginal administration. *Akush Ginekol.* 2005; 44(4): 10-2.
29. Lokugamage A. Misoprostol para el trabajo de parto y el parto. 2007 [citado 12 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/74280>
30. Studart Z, Alencar Junior CA. Fatores associados ao parto vaginal em gestantes de alto risco submetidas à indução do parto com misoprostol. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004 [citado 12 Mar 2016]; 26(1). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
31. Mosquera J, Mesa JC, Navarro H, Cobo E, Neira C; Zúñiga J. Estudio de la eficacia de misoprostol comparado con oxitocina, en la inducción del parto con amenorrea prolongada. *Rev Coloma Obstet Ginecol.* 1999 [citado 12 Mar 2016]; 50(1). Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/ginecologia/vol-501/gine-50-1-estudio-misoprostol/>
32. De Aquino MM, Cecatti JG. Misoprostol vs oxytocin for labor induction in term and post-term pregnancy: randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J.* 2003; 121(3): 102-6.
33. Nápoles Méndez D, Álvarez Guerra E. Determinación cromatográfica de misoprostol en plasma neonatal y cloasma materno. *MEDISAN.* 2011 [citado 12 Mar 2016]; 15(5). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_15_5_11/san03511.htm

Recibido: 18 de mayo de 2016.

Aprobado: 18 de mayo de 2016.

Danilo Nápoles Méndez. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: daniilon@medired.scu.sld.cu