

OBSTETRICIA

MISOPROSTOL VERSUS OXITOCINA EN LA INDUCCIÓN DE LA LABOR DE PARTO Y LA MADURACION CERVICOUTERINA

Adriana Chacón Barboza

SUMMARY

Nowdays, many pharmacological options revolutions the obstetrician's world. The cervical ripening and delivery labour induction have taken strength respect in the last century. In many women, the delivery labour start spontaneously and it finishes with the vaginal birth at term or near. Nevertheless, the women need the cervical ripening and delivery labour induction due to obstetrics and medical complications. These methods have the interesting potential about the maternal and perinatal advantages. The purpose is to get a vaginal labour and to avoid the caesarean.²

OXITOCINA PARA INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO

La administración parenteral de una solución muy diluida de oxitocina es el medio más eficaz y utilizado para inducir el trabajo de parto. La oxitocina intensifica el patrón de ritmo inherente de motilidad del útero que con frecuencia se vuelve clínicamente evidente en el último trimestre y aumenta a medida que se aproxima el término. La oxitocina activa el camino de la Fosfolipasa C- inositol y aumenta los niveles de calcio intracelular, estimulando las contracciones en el miometrio. La vida media plasmática de la

oxitocina es de 3 a 4 minutos. No hay diferencia fisiológica entre el trabajo de parto estimulado con oxitocina y el natural. Durante el primer período del trabajo de parto espontáneo, se libera oxitocina en pulsos desde la hipófisis posterior y su concentración aumenta en el segundo período. Con la inyección intravenosa de oxitocina, su concentración plasmática aumenta durante los primeros 20 minutos y después se mantiene sin cambio. La oxitocina circula en forma no unida, es excretada por el hígado y los riñones. La respuesta miometrial a la concentración de oxitocina varía según el estado del cuello uterino, sensibilidad del útero, variabilidad de la tasa de

depuración de oxitocina, duración del embarazo y existencia previa de contracciones. La capacidad de respuesta miometrial a la oxitocina se inicia a las 20 semanas de gestación y aumenta después de modo gradual para alcanzar un máximo antes del inicio de trabajo de parto, que coincide con un momento en que la concentración de receptores específicos de la hormona alcanza su máximo.

Dosis y administración

La dosis de oxitocina debe ser individualizada, como su administración es un ensayo biológico, es necesario determinar la dosis mínima eficaz para cada paciente, luego utilizarse para iniciar el trabajo de parto.

Hay variación significativa en cuanto a la dosis inicial de oxitocina, intervalo y frecuencia de incrementos de la dosis. Se ha demostrado que después de la administración intravenosa de oxitocina ocurre respuesta uterina en 3 a 5 minutos y se alcanza una concentración plasmática constante a los 40 minutos. Algunos investigadores han recomendado dosis bajas (2 a 4 mU/min) que simulan al tipo fisiológico de recreación endógena. Otros favorecen dosis altas (6 mU/min) o farmacológicas de oxitocina para el tratamiento activo del trabajo de parto. En ningún esquema, debe superarse la dosis máxima de 40 mU/min.

Ambos métodos, esquema fisiológico

y esquema farmacológico, tienen un éxito equivalente para establecer un trabajo de parto adecuado. Se recomienda una dosis de oxitocina suficiente para producir contracciones uterinas con frecuencia de cada 2 a 3 minutos, duración de 60 a 90 segundos y presión intrauterina de 50 a 60 mmHg.⁵

Instrucciones para la aplicación:

- Debe establecerse una indicación clara de la inducción del trabajo de parto y valorar con registro el estado materno-fetal.
- Todo el personal médico que administra oxitocina debe poseer un conocimiento exhaustivo de su fisiología, farmacología y complicaciones.
- El personal médico debe ser capaz de identificar complicaciones por el uso de oxitocina y tratarlas.
- Antes de la inyección de oxitocina, debe informársele a la paciente de los riesgos y beneficios potenciales de su administración y obtenerse el consentimiento informado.
- La administración de oxitocina se controla mejor con una bomba para inyección constante. Es responsabilidad del médico determinar que se añada la cantidad correcta de oxitocina al frasco de venoclisis y que se administre la dosis específica en mil

unidades por minuto. Se prefiere la vía intravenosa (la administración intramuscular de oxitócicos es peligrosa).

Deberá aumentarse la oxitocina de forma aritmética en incrementos de 2 mU a intervalos de quince minutos.

- Se ha comunicado fracaso de la inducción del trabajo de parto con la solución acostumbrada de oxitocina o amniotomía, cuando el cuello uterino no está maduro y la puntuación Bishop es de cuatro o menos. En muchos casos, basta con añadir 0.1 ml de oxitocina a 1 ml de solución de dextrosa a 5% en agua (1 mU/ml). Es decir, cada ml de solución contendrá 1 mU de oxitocina.
- Cuando las contracciones de 50 a 60 mmHg (presión de registro interno) o 40 a 60 mmHg (presión de registro externo) se presentan a intervalos de 2.5 a 4 minutos, no debe incrementarse más la dosis de oxitocina.
- Se vigila la actividad uterina de manera continua para evitar la hiperestimulación. La vigilancia de la frecuencia cardíaca fetal detectará cualquier respuesta anormal a las contracciones uterinas.
- Una vez que el trabajo de parto avanza y la intensidad de las contracciones uterinas aumenta, debe disminuirse la velocidad de inyección de oxitocina o interrumpirse par

evitar la hiperestimulación.

- Durante la fase activa del trabajo de parto se registran dilatación cervicouterina, borramiento, descenso de la presentación e intensidad de las contracciones.

Riesgos de la Oxitocina

Si se hace necesario el nacimiento, el uso de oxitocina o cualquier otro tipo de inducción del parto tiene riesgos que el clínico debe sopesar con cuidado con los de proceder directamente a una cesárea. Puede ocurrir hiperestimulación con o sin cambios de la frecuencia cardíaca fetal. Si ocurren estos cambios, su duración suele ser limitada, la recuperación es pronta y el significado a largo plazo prácticamente nulo. La vigilancia continua de la frecuencia cardíaca fetal es importante, al grado de que sino puede hacerse, debe considerarse seriamente abandonar el intento de inducción en la mayor parte de los casos. Los trastornos hipertensivos del embarazo, en particular, pueden crear circunstancias clínicas en las que la tolerancia fetal del trabajo de parto es marginal, incluso en la fase latente.

El intento fallido es el riesgo aislado más importante de la inducción del trabajo de parto con oxitocina. El riesgo de inducción fallida tiene fuerte vínculo con el grado de maduración cervicouterina. La máxima desventaja de oxitocina como fármaco para inducción es

que en ocasiones actúa lentamente, pero su ventaja avasalladora es que puede interrumpirse con rapidez. La rotura uterina es una de las complicaciones más temidas del embarazo y ocurre ocasionalmente con o sin cicatriz uterina y con frecuencia no se puede establecer la causa. El cuadro clínico inicial de la rotura es muy variable e inespecífico. El choque hipovolémico puede ser obvio. El hemoperitoneo puede causar protusión del fondo del saco posterior o dolor diafragmático referido. La presentación puede perder de manera espontánea su altura y si ocurre expulsión del cuerpo fetal hacia el abdomen materno, se nota bradicardia, muerte fetal y anomalías a la exploración abdominal materna. Las pacientes pueden sentir un dolor súbito desgarrador. Pero en otros casos, no son notorios el dolor y la hipersensibilidad a la exploración abdominal. Los riesgos evitables del uso de oxitocina incluyen hipotensión por dosis intravenosa rápida e hiponatremia. La hiperbilirrubinemia neonatal es un riesgo comunicado que no tiene métodos obvios de prevención, puede vincularse más fuertemente con céfalo hematoma y otros factores, de importancia máxima, suele constituir menos peligro que los riesgos fetales por cesárea. Puede ocurrir desprendimiento prematuro de placenta normal inserta y laceración cervicouterina durante el trabajo de parto con

estimulación por oxitocina. No obstante, tienen más vínculo con el trabajo de parto en sí que con la hormona. Un trabajo de parto prolongado con estimulación por oxitocina puede concluir con atonía uterina posparto y hemorragia consecutiva, en especial, cuando se acompaña de corioamnionitis. La duración de la labor puede ser corta y pueden disminuir los partos por cesárea, cuando la inducción con oxitocina es descontinuada en la fase activa de la labor.

MISOPROSTOL PARA LA MADURACIÓN CERVICOUTERINA E INDUCCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO

La inducción del trabajo de parto cuando se realiza en una mujer con cuello uterino inmaduro suele dar lugar a un parto prolongado y difícil. Las prostaglandinas de una diversidad de clases, dosis y vías de administración han sido ampliamente estudiadas como alternativas de la oxitocina. La inducción del trabajo de parto con PG ofrece la ventaja de promover la maduración cervicouterina y contractilidad miometrial. Una desventaja de las PG es su capacidad de inducir contractilidad uterina excesiva, que aumenta la morbilidad perinatal. Cytotec (Misoprostol) es un análogo sintético de la prostaglandina E₁, cuyo nombre químico es metil (11, a 13 E)-11, 16-dihidroxi-16-

metil-9-oxoprost-en -loato. Se metaboliza amplia y rápidamente en su ácido libre, que es el principal metabolito farmacológicamente activo en la sangre. En pacientes sanos, la absorción oral del Misoprostol es rápida. Tras la administración de una dosis única, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima el ácido del Misoprostol es de 12 ± 3 minutos. Posteriormente, se elimina con rapidez con una vida media terminal de 20 a 30 minutos aproximadamente. El promedio de las concentraciones plasmáticas máxima después de la administración de dosis únicas muestra una relación lineal con la dosis, entre 200 y 400 mcg. En los estudios con dosis múltiples, no se ha observado acumulación del ácido y se alcanzaron concentraciones plasmáticas estables en un plazo de 2 días. La farmacocinética del Misoprostol oral es diferente a la del vaginal. La administración oral está asociada con un aumento rápido en la concentración plasmática y vida media corta, comparado con el Misoprostol vaginal. La unión del ácido del Misoprostol a las proteínas séricas es menor a 90% y es independiente de la concentración cuando se administran dosis terapéuticas. Después de la administración oral de Misoprostol, aproximadamente el 73% de la radiactividad administrada se excreta en la orina, en forma de metabolitos polares inactivos. Los estudios

farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada revelaron un aumento de la vida media, concentración máxima y área bajo la curva de tiempo de la concentración en estos pacientes en comparación con sujetos normales.

Usos del Misoprostol

Es una prostaglandina que fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención y tratamiento de la úlcera péptica en pacientes que toman antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se ha demostrado que reduce las complicaciones gastrointestinales graves en pacientes con artritis reumatoide tratados con AINES. Además, es usado para el tratamiento de úlceras duodenales y gástricas activas, y como tratamiento para la gastroduodenitis erosiva asociada con la úlcera péptica.¹ Éste ha sido un fármaco importante en la práctica de la ginecología y la obstetricia porque es un útero tónico, aumenta la actividad y maduración cervical. La eficacia del Misoprostol varía dependiendo de la edad gestacional y de la dosis o vía de administración que se utilice.

Misoprostol es sumamente usado como tratamiento de primera elección tanto médico como quirúrgico en el aborto, inducción de la labor y hemorragia posparto.¹³⁻²⁵⁻²³ Tiene el más alto

potencial para salvar las mujeres alrededor del mundo con la prevención y el tratamiento de hemorragia posparto, donde no hay otras alternativas de tratamientos existentes. El 17 de abril del 2002, en USA la FDA aprobó el nuevo uso del Misoprostol para la inducción de la labor. Las razones de esta aprobación incluyen una fácil administración (oral o vaginal), bajo costo y un número de pruebas prospectivas que demuestran efectividad y relativa seguridad. El uso de Misoprostol para la inducción de la labor también es controversial porque los fármacos abortivos que contienen Misoprostol y Mifepristone tienen el potencial para mejorar el acceso de los servicios de aborto. Esta prevención fue cambiada en 2002 donde se declara que el Misoprostol está contraindicado como fármaco antiulceroso en mujer embarazada. El Misoprostol como agente inductor de la labor es usualmente utilizado en mujeres con calificación de fetos saludables. Muchos estudios han tenido la satisfacción y facilidad de usar el Misoprostol para la inducción de la labor a término con un cuello desfavorable. Es efectivo en presencia de ruptura de membranas. Después de la dilatación cervicouterina de 3 cm o más, la ruptura espontánea de membrana y los signos de hiperestimulación uterina, se deben conducir las contracciones uterinas mediante administración

de oxitocina en solución. Su uso se vincula con presencia de meconio espeso.

Vías de administración

El Misoprostol, administrado por diferentes vías (oral, vaginal, rectal), resulta una significativa diferencia en su acción útero tónica; con una solución acuosa de Misoprostol 400 mcg tomados vía oral produjo actividad útero tónica mayor y más rápido, que las tabletas orales o Misoprostol vaginal o rectal. Comparado con la administración oral, la administración vaginal o rectal de Misoprostol es más efectiva para la inducción de la labor y está asociada con menos efectos secundarios. Aunque algunas mujeres prefieren la vía oral más que la administración vaginal. Otros métodos de administración del Misoprostol, incluye frecuentemente la administración de dosis bajas del Misoprostol oral en solución bucal y sublingual, estas rutas de administración son prometedoras pero actualmente se están experimentando.⁴⁻⁷⁻¹⁵ En 1993, Fletcher y colaboradores compararon el Misoprostol intravaginal con placebo en un grupo y éste con Dinoprostone intravaginal en otro grupo. Se encontró que el Misoprostol es más eficaz que el placebo y tiene mayor seguridad equivalentes a la dinoprostona. Buser y colaboradores en una comparación aleatoria de Misoprostol y

dinoprostona para maduración cervicouterina e inducción del trabajo de parto, demostraron que el primero era más eficaz que el segundo para el efecto y para abreviar la duración del trabajo de parto. En su estudio, el Misoprostol aumentó la tasa de cesárea por hiperestimulación uterina. Desde 1997, el “Cochrane Pregnancy and Childbirth Group” realizó estudios comparando el Misoprostol vaginal con placebo, oxitocina, PGE2 y Misoprostol vaginal. Estudios compararon diferentes regímenes de dosis de Misoprostol vaginal. Los primeros resultados de la prueba fueron la eficacia de la inducción del parto vaginal con 24 horas, la incidencia de la hiperestimulación uterina asociado a los cambios de la frecuencia cardiaca fetal, la proporción de los índices de parto por cesárea y serios efectos adversos para el feto y la madre. El Misoprostol vaginal fue más efectivo que la oxitocina y la PGE2 vaginal por el efecto del parto vaginal con 24 horas sin aumento en la frecuencia de la hiperestimulación uterina asociada a los cambios en el corazón del feto. Comparada con la inducción de la labor con solo oxitocina, la inducción con Misoprostol fue asociada sobretodo con una reducción en la frecuencia del parto por cesárea, porque el índice de cesárea no es diferente para una mujer inducida con Misoprostol comparado con una mujer inducida

con PGE2.

Dosis de Misoprostol para la inducción de la labor

El Misoprostol esta disponible en tabletas con 100 o 200 mg. En el tercer trimestre, un cuarto de una tableta de 100 mcg, podría ser considerado como dosis inicial. La recomendación para el uso del Misoprostol vaginal es 25 mcg a intervalos no menores de tres horas.²²⁻²⁴ En el año 1991, Campos y colaboradores, usaron 50 mg de Misoprostol vía vaginal en el tercer trimestre para la inducción del trabajo de parto, y sus datos demostraron una respuesta al fármaco dependiente de la edad gestacional. 73% de sus pacientes con más de 36 semanas de gestación dieron a luz en 8 horas, en comparación con 36% de aquellas con edad gestacional menor o igual a 36 semanas. En 522 mujeres con 25 mcg Misoprostol vaginal cada tres horas comparado con Misoprostol cada seis horas. Las bajas dosis resultaron en prolongación del tiempo del parto y una gran necesidad de aumentar la oxitocina, pero no se diferencia en la hiperestimulación uterina con cambios en la frecuencia cardiaca fetal, parto por cesárea u otros resultados adversos.¹⁷⁻¹⁹ Los signos clínicos, excepto los ginecológicos y los obstétricos, que pueden indicar una sobredosis son: sedación, temblor, convulsiones, disnea, dolor abdominal, fiebre,

diarrea, palpitaciones, hipotensión o bradicardia. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Ya que el Cytotec se metaboliza de la misma forma que un ácido graso, es improbable que la diálisis constituya un tratamiento adecuado para los casos de sobredosis.¹²⁻¹³⁻¹⁴ El costo es cien veces menor que otras prostaglandinas, se caracteriza por tener larga duración, fácil de administrar y no requiere refrigeración.¹⁶ Históricamente, la oxitocina en solución intravenosa ha sido el agente ideal para la inducción del trabajo de parto; sin embargo, en la embarazada con cuello inmaduro algunas veces no da buenos resultados. Razón por la cual el estado del cuello uterino antes de la inducción del trabajo de parto tiene un impacto muy importante sobre el resultado de dicha inducción.

RESUMEN

Actualmente, muchas opciones farmacológicas han evolucionado en el mundo de la obstetricia. La maduración cervicouterina y la inducción de la labor de parto han aumentado en respecto al siglo anterior. En muchas mujeres, la labor de parto inicia espontáneamente y esta termina con el parto vaginal a término o cerca de éste. Sin embargo, las mujeres que necesitan la maduración cervicouterina y la inducción de la labor de parto no están exentas acerca de la

complicaciones obstétricas y médicas. Estos métodos tienen el interés potencial acerca de las ventajas maternas y perinatales. El propósito es iniciar una labor para parto vaginal y evitar la cesárea.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetricians and Gynaecologists. "New U.S. Food and Drug Administration Labeling on Cytotec (Misoprostol) Use and Pregnancy". *ACOG Committee Opinion*. Vol. 101(283). Mayo 2003: 1049-1050.
2. Baxley EG. "Labor induction: a decade of change". *American Family Physician*. Vol. 67 (10). Mayo 2003: 2076,2078,2083-2084.
3. Beigi A, et al. "Cervical ripening with oral Misoprostol at term". *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 83 (3). Diciembre 2003: 251-255.
- Blanchard, et al. "Misoprostol for Women's Health: A review". *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 99 (2). Febrero 2002: 316-327.
5. Chong YS, et al. "Does the route of administration of Misoprostol make a difference? The uterotonic effect and side effects of Misoprostol given by different routes after vaginal delivery". *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Vol. 113 (2). Abril 15, 2004: 191-198.
6. Culver J, et al. "A randomized trial comparing vaginal Misoprostol versus Foley catheter with concurrent oxytocin for labor induction in nulliparous women". *American Journal of Perinatology*. Vol. 21 (3). Abril 2004: 139-146.
7. Dallenbach P, et al. "Oral Misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: a randomised controlled trial". *American Journal Obstetrics & Gynecology*. Vol. 188 (1). Enero 2003: 162-167.
8. Daniel Spiegel E. "For how long should oxytocin be continued during induction of labour?". *BJOG*. Vol. 111. Abril 2004: 331-334.
9. De Aquino MM, et al. "Misoprostol versus oxitocina for labor induction in term and post-term". *Sao Paulo Medical Journal*. Vol. 121. Mayo 2003: 102-106.
10. Ding DC, et al. "Intravaginal and intracervical Misoprostol for cervical ripening of labor in primiparas". *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 82 (2). Agosto 2003: 209-211.
11. Elhassan M, et al. "Intravaginal Misoprostol vs. Dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents". *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 85 (3). Enero 2004: 285-286.
12. Goldberg AB, et al. "Induction of labor: The Misoprostol Controversy". *Journal of Midwifery & Women's Health*. Vol. 48(4). Julio/agosto 2003: 244-248.
13. Hall R, et al. "Oral versus vaginal Misoprostol for labor induction". *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 99 (6). Junio 2002: 1044-1048.
14. Herabutya Y, et al. "Induction of labor with vaginal Misoprostol for second trimester termination of pregnancy in the scarred uterus". *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 83 (3). Diciembre 2003: 293-297.
15. Hussaini TK, et al. "Oral Misoprostol vs. intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes at term". *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 82 (1). Julio 2003: 73-76.
16. Ie Roux PA, et al. "Oral and vaginal Misoprostol compared with dinoprostone for induction of labor: a randomized controlled trial". *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 99 (2). Febrero 2002: 201-205.
17. Joy SD, et al. "Misoprostol use during the third stage of labor". *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 82 (2). Agosto 2003: 143-152.
18. Khan RU, et al. "Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered Misoprostol in the third stage of labor". *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 101 (5 pt 1). Mayo 2003: 968-974.
19. Lo JY, et al. "Rupture membranes at term: randomized, double blind trial of oral Misoprostol for labor induction". *Obstetrics & Gynecology*. Vol. 101 (4). Abril 2003: 685-689.
20. Lokugamage AU, et al. "Misoprostol and pregnancy: ever increasing indications of effective usage". *Current Opinion Obstetrics & Gynecology*. Vol. 15 (6). Diciembre 2003: 513-518.
21. Lumbiganon P, et al. "Side effects of oral Misoprostol during the first 24 hours after

- administration in the third stage of labour". BJOG. Vol. 109 (11). Noviembre 2002: 1222-1226.
22. Medical Editors of American Family Physician. "Using Rectal Misoprostol in the third stage of labor". American Family Physician. Vol. 69(2). Enero 15, 2004: 400.
23. Mendilcioglu I, et al. "Successful termination of a cervical pregnancy with Misoprostol" European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Vol. 106 (1). Enero 2003: 96.
24. Meydanli MM, et al. "Labor induction post-term with 25 micrograms vs. 50 micrograms of intravaginal Misoprostol ". International Journal of Gynecology and Obstetrics. Vol. 81 (3). Junio 2003: 249-255.
25. Mutlu M, et al. "Prediction of adverse outcome associated with vaginal Misoprostol for labor induction". Obstetrical and Gynecological Survey. Vol. 59 (4). Abril 2004: 247-248.
26. Okman T, et al. "Rectal Misoprostol vs. vaginal Misoprostol for first trimester termination of pregnancy". International Journal of Gynecology and Obstetrics. Vol. 85 (1). Abril 2004: 64-65.
27. Ozsoy M, D. "Induction of labor with 50 and 100 mcg of Misoprostol: comparison of maternal and fetal outcomes". European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Vol. 113 (1). Marzo 15, 2004: 41-44.
28. Ramsey PS, et al. "Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and Misoprostol as labor preinduction agents". American Journal Obstetrics & Gynecology. Vol. 188(2). Febrero 2003: 560-565.
29. Rockhead C, et al. "A comparison of two methods of labor induction with vaginal Misoprostol " International Journal of Gynecology and Obstetrics. Vol. 80 (3). Marzo 2003: 271-277.
30. Rozenberg P, et al "Induction of labour with a viable infant: a randomised clinical trial comparing intravaginal Misoprostol and intravaginal dinoprostone". BJOG. Vol. 108 (12). Diciembre 2002: 1255-1262.
31. Sánchez-Ramos L, et al. "The effect of tablet moistening on labor induction with intravaginal Misoprostol: A randomized trial". Obstetrics & Gynecology. Vol. 99 (6). Junio 2002: 1080-1084.
32. Shetty A, et al. "Oral Misoprostol (100 mcg) versus vaginal Misoprostol (25 mcg) in term labor induction: a randomized comparison". Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. Vol. 82 (12). Diciembre 2003: 1103-1106.
33. Thomas A, et al. "Uterine rupture in a primigravida with Misoprostol used for induction of labour". BJOG. Vol. 110 (2). Febrero 2003: 217-218.
34. Urban R, et al. "Misoprostol and Dinoprostone therapy for labor induction: a Doppler comparison of uterine and fetal hemodynamic effects ". European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. Vol. 106 (1). Enero 10, 2003: 20-24.
35. Van GN, et al. "A randomised trial comparing low dose vaginal Misoprostol and dinoprostone for labour induction". BJOG. Vol. 111 (1). Enero 2004: 42-49.
36. Williams MC, et al. "Dose variation that is associated with approximated one- quarter tablet doses of Misoprostol". American Journal Obstetrics & Gynecology. Vol. 187 (3). Setiembre 2002: 615-619.
37. Wright JM, Newton W. "Is rectal Misoprostol as effective as oxytocin in preventing postpartum hemorrhage?". Journal Family Practice. Vol. 52 (4). Abril 2003. 281-282.